PRINCÍPIOS DE NEUROCIÊNCIAS

5ª Edição

Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell
Steven A. Siegelbaum
A. J. Hudspeth

Mc Graw Hill Education
artmed

EQUIPE DE TRADUÇÃO

Ana Lúcia Severo Rodrigues (Cap. 54)
Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Ana Paula Santana de Vasconcellos Bittencourt (Caps. 9, 46)
Professora adjunta do Departamento de Farmacologia e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Farmacologia na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Doutora em Neurociências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Carla Dalmaz (Caps. 1, 3, 20, 21, 23, 32, 48, 49, 52, 56, 57, 59, Guarda e Iniciais).
Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFPR.

Carlos Alberto Saraiva Gonçalves (Caps. 10, 11, 12, 55, Apêndice D)
Professor associado do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na UFRGS. Doutor em Bioquímica pela UFPR/UFRGS.

Carlos Fernando Mello (Cap. 30).
Professor associado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Doutor em Bioquímica pela UFRGS.

Carmem Gottfried (Caps. 13, 64)
Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFRGS.

Denise Maria Zancan (Caps. 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 47)
Professora associada do Departamento de Fisiologia e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutora em Fisiologia pela UFRGS.

Grasielle Clotildes Kincheski (Caps. 58, 63)
Pesquisadora junto à Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Doutora em Farmacologia pela UFSC.

Jorge Alberto Quillfeldt (Caps. 17, 18, 65, 67, Apêndices E e F)
Professor titular do Departamento de Biofísica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutor em Fisiologia pela UFRGS.

Lucas de Oliveira Alvares (Cap. 66)
Professor adjunto do Departamento de Biofísica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutor em Neurociências pela UFRGS.

Luís Fernando Marques Dorville (Índice)
Professor adjunto de Ciências Biológicas do Departamento de Ciências da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Doutor em Educação pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

Maria Cristina Faccioni Heuser (Cap. 4)
Professora associada do Departamento de Ciências Morfológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutora em Fisiologia pela UFRGS.

Maria Elisa Calcagnotto (Caps. 5, 6, 7, 25, 26, 27, 28, 29, 44, 50, 51, Apêndices A, B, C)
Professora adjunta do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Médica Neurologista. Doutora em Neurologia/ Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Pós-doutora em Neurofisiologia Básica (eletrofisiologia) pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI), Canadá, pela University of California em San Francisco (UCSF), USA, pela UNIFESP e pelo Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilha, Espanha e pelo Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Maribel Antonello Rubin (Cap. 31)
Professora associada do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFSM. Doutora em Bioquímica pela UFRGS.

Matilde Achaval Elena (Cap. 15)
Professora associada do Departamento de Ciências Morfológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da UFRGS. Doutora em Fisiologia pela UFRGS.

Patrícia Pelufo Silveira (Cap. 2)
Professora adjunta do Departamento de Pediatria, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS. Doutora em Neurociências pela UFRGS. Pós-doutora em Neurociências na McGill University (Montreal, Canadá).

Renata Menezes Rosat (Caps. 16, 19, 39, 45, 60, 61, 62)
Professora do Departamento de Fisiologia – ICBS/ UFRGS. Médica. Mestre em Ciências Biológicas/Fisiologia pela UFRGS. Doutora em Medicina – Clínica Médica pela UFRGS.

Rodrigo Bainy Leal (Cap. 53)
Professor associado do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, CCB – UFSC. Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFPR.

Simone Marcuzzo (Caps. 8, 14, 22, 24)
Professora adjunta do Departamento de Ciências Morfológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS. Doutora em Neurociências pela UFRGS.

P954 Princípios de neurociências [recurso eletrônico] / Editores, Eric R. Kandel ... [et al.] ; tradução : Ana Lúcia Severo Rodrigues ... [et al.] ; revisão técnica : Carla Dalmaz, Jorge Alberto Quillfeldt. – 5. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2014.

Editado também como livro impresso em 2014.
ISBN 978-85-8055-406-9

1. Neurociência. I. Kandel, Eric R.

CDU 616.8

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

PRINCÍPIOS DE NEUROCIÊNCIAS

5ª Edição

Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell
Steven A. Siegelbaum
A. J. Hudspeth

Editora de Arte
Sarah Mack

REVISÃO TÉCNICA DESTA EDIÇÃO

Carla Dalmaz (Caps. 1, 3, 20, 21, 23, 32, 48, 49, 52, 56, 57, 59, Guarda e Iniciais).
Professora associada do Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Programa de Pós-Graduação em Bioquímica na UFRGS. Doutora em Bioquímica pela UFPR.

Jorge Alberto Quillfeldt (Caps. 17, 18, 65, 67, Apêndices E e F)
Professor titular do Departamento de Biofísica, Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS.
Doutor em Fisiologia pela UFRGS.

Versão impressa
desta obra: 2014

Mc Graw Hill Education

artmed

AMGH Editora Ltda.

2014

Obra originalmente publicada sob o título *Principles of neural science*, 5.ed.
ISBN 0071390111 / 9780071390118

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Simone de Fraga*

Editora assistente: *Mirela Favaretto*

Arte sobre capa original: *Márcio Monticelli*

Preparação de originais: *Luana Peixoto Neumann e Kátia Michelle Lopes Aires*

Leitura final: *Sandra da Câmara Godoy*

Editoração: *Techbooks*

Nota

Assim como a medicina, as neurociências estão em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, onde também se insere o uso de medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. e McGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000   Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100   Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Dedicatória

James H. Schwartz (1933-2006)

Queremos dedicar esta 5ª edição de *Princípios de neurociências* a nosso amigo e colega James H. Schwartz, um dos organizadores fundadores, que veio a falecer em 13 de março de 2006. Jimmy foi um extraordinário acadêmico e neurocientista. Seu talento para as neurociências e sua extraordinária erudição foram evidenciados desde seus dias como estudante de medicina na New York University (NYU). Enquanto nessa universidade, ele trabalhou com Werner Maas no departamento de microbiologia e realizou um importante conjunto de estudos acerca da inibição por retroalimentação no metabolismo bacteriano. Esse trabalho foi tão impressionante que, ao completar a faculdade de medicina, Jimmy foi indicado para um programa de pós-graduação altamente seletivo em biologia, que havia sido estabelecido há pouco na The Rockefeller University, por Detlev Bronk. Em 1964, quando obteve seu Ph.D. no laboratório de Fritz Lippman e se graduou pela Rockefeller, Jimmy já era reconhecido como um notável bioquímico.

Ele foi logo recrutado para voltar à NYU como professor assistente no departamento de microbiologia, em 1965. Lá, Jimmy se voltou ao estudo das células nervosas na lesma *Aplysia*, as quais eram tão grandes e identificáveis de forma única que pareciam prováveis candidatas ao estudo da identidade bioquímica neuronal. O sucesso imediato de seus estudos iniciais encorajou-o a devotar-se completamente ao sistema nervoso. Rapidamente ele se tornou um dos principais bioquímicos a trabalhar com o sistema nervoso e um dos principais pensadores acerca da relação entre encéfalo e comportamento.

A ideia de ir das moléculas ao comportamento foi o tema orientador da 1ª edição de *Princípios de neurociências*, da qual Jimmy foi organizador. Ele simplesmente amava trabalhar no livro. Excelente escritor, exigia precisão na linguagem, tanto de si próprio quanto de outros. Isso fez dele um editor excepcional. Ele lia e editava avidamente todos os capítulos. Além disso, Jimmy contribuía com seu grande conhecimento histórico. Foi dele a ideia de abrir o livro com imagens de hieróglifos de papiros egípcios, a mais antiga referência ao encéfalo nos registros humanos, que também incluímos nas imagens que abrem esta edição. Talvez o mais importante, contudo, é que Jimmy defendia a ideia de que este livro deveria delinear princípios fundamentais, e não servir como uma enciclopédia de fatos. Desse modo, a visão e a habilidade editorial de Jimmy enriqueceram muito cada uma das cinco edições. Em sua ausência, nos empenhamos para tornar o produto final uma edição que continuará a satisfazer os altos padrões de leitura e conhecimento que ele estabeleceu para todos nós.

Os homens devem saber que do encéfalo, e apenas do encéfalo, surgem nossos prazeres, alegrias, risos e pilhérias, assim como nossas tristezas, dores, lutos e lágrimas. É especialmente por meio dele que pensamos, vemos, ouvimos e distinguimos o feio do belo, o mau do bom, o agradável do desagradável... É a mesma coisa que nos faz loucos ou delirantes, que nos inspira com apreensão e medo, seja à noite ou durante o dia, que nos traz insônia, erros inoportunos, ansiedade sem objetivo, distrações e atos contrários aos nossos hábitos. Essas coisas que sofremos, todas vêm do encéfalo quando não está saudável e se torna anormalmente quente, frio, úmido ou seco, ou sofre qualquer outro estado não natural, ao qual não estava acostumado. A loucura vem de sua umidade. Quando o encéfalo está anormalmente úmido, ele se move por necessidade, e, quando se move, nem a visão nem a audição estão estáveis, mas vemos ou ouvimos agora uma coisa e então outra, e a língua fala de acordo com as coisas vistas e ouvidas em qualquer ocasião. Mas, quando o encéfalo está parado, um homem pode pensar adequadamente.

Atribuído a Hipócrates
Século V a.C.

Autores

A. J. Hudspeth, M.D., Ph.D.
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
F. M. Kirby Professor and Head of Laboratory
The Rockefeller University

Allan I. Basbaum, Ph.D.
Professor and Chair, Department of Anatomy
University of California, San Francisco

Allison J. Doupe, M.D., Ph.D.
Professor, Departments of Physiology and Psychiatry
Center for Integrative Neuroscience
University of California, San Francisco

Andrew G. S. Lumsden, Ph.D., FRS, FMedSci
Director, MRC Centre for Developmental Neurobiology
King's College London

Anthony D. Wagner, Ph.D.
Professor, Department of Psychology and Neuroscience Program
Stanford University

Antonio R. Damasio, M.D., Ph.D.
University Professor
David Dornsife Professor of Neuroscience
Director, Brain and Creativity Institute
University of Southern California

Arnold R. Kriegstein, M.D., Ph.D.
John G. Bowes Distinguished Professor in Stem Cell and Tissue Biology
Director, The Eli and Edythe Broad Center of Regeneration Medicine and Stem Cell Research
Professor, Department of Neurology
University of California, San Francisco

Ben A. Barres, M.D., Ph.D.
Professor and Chair, Department of Neurobiology
Stanford University School of Medicine

Carl R. Olson, Ph.D.
Professor, Center for the Neural Basis of Cognition
Mellon Institute, Carnegie Mellon University

Carol L. Colby, Ph.D.
Professor,
Department of Neuroscience
University of Pittsburgh

Charles D. Gilbert, M.D., Ph.D.
Arthur and Janet Ross Professor
The Rockefeller University

Christopher D. Frith, Ph.D., FMedSci, FRS, FBA
Emeritus Professor of Neuropsychology,
Wellcome Trust Centre for Neuroimaging
University College London
Visiting Professor, Interacting Minds Centre
Aarhus University, Denmark
Fellow, All Souls College, Oxford, UK

Claude P. J. Ghez, M.D.
Professor of Neuroscience, Neurology, Physiology and Cellular Biophysics
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Research Scientist, New York State Psychiatric Institute

Clifford B. Saper, M.D., Ph.D.
James Jackson Putnam Professor of Neurology and Neuroscience
Professor and Head, Department of Neurology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Harvard Medical School

Cornelia I. Bargmann, Ph.D.
Professor and Head of Laboratory
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
The Rockefeller University

Daniel L. Schacter, Ph.D.
William R. Kenan, Jr. Professor of Psychology,
Department of Psychology
Harvard University

Daniel M. Wolpert, Ph.D., FMedSci, FRS
Department of Engineering,
University of Cambridge

David A. McCormick, Ph.D.
Professor, Department of Neurobiology
Yale University School of Medicine

David E. Clapham, M.D., Ph.D.
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Aldo R. Castañeda Professor of Cardiovascular Research
Department of Cardiology, Boston Children's Hospital
Professor of Neurobiology, Harvard Medical School

David G. Amaral, Ph.D.
Professor and Research Director,
The M.I.N.D. Institute
University of California, Davis

David J. Heeger, Ph.D.
Professor of Psychology and Neural Science,
Department of Psychology and Center for Neural Science
New York University

Donata Oertel, Ph.D.
Professor of Neurophysiology,
Department of Neuroscience
University of Wisconsin

Eric R. Kandel, M.D.
University Professor, Department of Neuroscience
Professor and Director, Kavli Institute for Brain Science
Senior Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Columbia University

Esther P. Gardner, Ph.D.
Professor of Physiology and Neuroscience,
Department of Physiology and Neuroscience
New York University School of Medicine

Fay B. Horak, Ph.D.
Professor of Neurology,
Neurological Sciences Institute
Oregon Health Sciences University

Francesca G. Happé, Ph.D.
Professor of Cognitive Neuroscience,
MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre
Institute of Psychiatry, King's College London

Gary Aston-Jones, Ph.D.
William E. Murray SmartState Endowed Chair in Neuroscience
Director, Center for Cognitive Neuroscience
Director, Neuroscience Institute
Professor, Department of Neurosciences
Medical University of South Carolina

Gary L. Westbrook, M.D.
Senior Scientist and Co-Director, Vollum Institute
Julie and Rocky Dixon Professor of Neurology
Oregon Health and Science University

Gary W. Goldstein, M.D.
President and CEO, Kennedy Krieger Institute
Professor of Neurology and Pediatrics,
Professor of Environmental Health Sciences,
Johns Hopkins University School of Medicine

George B. Richerson, M.D., Ph.D.
Professor and Head, Department of Neurology
The Roy J. Carver Chair in Neuroscience
Professor, Department of Molecular Physiology & Biophysics
University of Iowa, Carver College of Medicine
Attending Neurologist, Iowa City VA Hospital

Giacomo Rizzolatti, M.D.
Professor of Human Physiology,
Department of Neurosciences
University of Parma, Italy

Huda Y. Zoghbi, M.D.
Professor, Baylor College of Medicine
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Director, Jan and Dan Duncan Neurological Research Institute
Texas Children's Hospital

James E. Goldman, M.D., Ph.D.
Professor, Department of Pathology and Cell Biology
Columbia University College of Physicians and Surgeons

James E. Gordon, Ed.D.
Professor and Associate Dean,
Division of Biokinesiology and Physical Therapy
University of Southern California

James H. Schwartz, M.D., Ph.D.*
Professor of Physiology & Cellular Biophysics, Psychiatry, and Neurology,
Center for Neurobiology and Behavior
Columbia University College of Physicians & Surgeons

Jane M. Macpherson, Ph.D.
Professor Emeritus
Neurological Sciences Institute
Oregon Health & Science University

John C. M. Brust, M.D.
Professor of Clinical Neurology,
Department of Neurology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Neurological Institute of New York at Columbia University Medical Center

John F. Kalaska, Ph.D.
Professeur titulaire,
Département de physiologie
Université de Montréal

John Koester, Ph.D.
Professor Emeritus of Clinical Neuroscience
College of Physicians and Surgeons
Columbia University

John L. Laterra, M.D., Ph.D.
Professor of Neurology, Oncology, and Neuroscience
The Kennedy Krieger Institute
Johns Hopkins School of Medicine

John Paul Horn, Ph.D.
Professor, Department of Neurobiology and Center for Neuroscience
Associate Dean of Graduate Studies
University of Pittsburgh

Jonathan A. Javitch, M.D., Ph.D.
Lieber Professor of Experimental Therapeutics in Psychiatry, and Professor of Pharmacology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Chief, Division of Molecular Therapeutics
The New York State Psychiatric Institute

Jonathan D. Cohen, M.D., Ph.D.
Eugene Higgins Professor of Psychology
Co-Director, Princeton Neuroscience Institute
Princeton University
Professor of Psychiatry
University of Pittsburgh

* Falecido.

Joseph E. LeDoux, Ph.D.
University Professor,
Henry and Lucy Moses Professor of Science,
Professor of Neuroscience and Psychology,
Center for Neural Science, New York University
Director, Emotional Brain Institute
New York University, Nathan Kline Institute

Joshua R. Sanes, Ph.D.
Paul J. Finnegan Family Director, Center for Brain Science
Professor, Department of Molecular and Cellular Biology
Harvard University

Keir G. Pearson, Ph.D.
Professor, Department of Physiology
University of Alberta

Kenneth D. Miller, Ph.D.
Professor, Neuroscience, Physiology & Cellular Biophysics
Co-Director, Center for Theoretical Neuroscience,
Department of Neuroscience
Columbia University College of Physicians and Surgeons

Kenneth O. Johnson, Ph.D.**
Professor, Department of Neuroscience and Biomedical Engineering
Director, Zanvyl Krieger Mind/Brain Institute
Johns Hopkins University

Larry W. Swanson, Ph.D.
University Professor,
Appleman Professor of Biological Sciences, Neurology, and Psychiatry
University of Southern California

Laurence F. Abbott, Ph.D.
William Bloor Professor of Theoretical Neuroscience
Co-Director, Center for Theoretical Neuroscience
Department of Neuroscience, and Department of Physiology and Cellular Biophysics
Columbia University College of Physicians and Surgeons

Linda B. Buck, Ph.D.
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Member, Division of Basic Sciences
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Affiliate Professor of Physiology and Biophysics
University of Washington

** Falecido.

Mahlon R. DeLong, M.D.
Professor, Department of Neurology
Emory University School of Medicine

Marc Tessier-Lavigne, Ph.D.
Professor, Laboratory of Brain Development and Repair
President, The Rockefeller University

Mark F. Walker, M.D.
Associate Professor of Neurology,
Case Western Reserve University
Staff Neurologist, Cleveland VA Medical Center
Staff Neurologist, University Hospital Case Medical Center

Markus Meister, Ph.D.
Professor of Biology,
Division of Biology
California Institute of Technology

Michael E. Goldberg, M.D.
David Mahoney Professor of Brain and Behavior in the Department of Neuroscience,
Departments of Neurology, Psychiatry, and Ophthalmology
Columbia University College of Physicians and Surgeons
Chief, Division of Neurobiology and Behavior
The New York State Psychiatric Institute

Nirao M. Shah, M.D., Ph.D.
Associate Professor,
Department of Anatomy
University of California, San Francisco

Patricia K. Kuhl, Ph.D.
Bezos Family Foundation Endowed Chair in Early Childhood Learning
Co-Director, Institute for Learning and Brain Sciences
Professor, Department of Speech & Hearing Sciences
University of Washington

Peter B. Shizgal, Ph.D.
Professor and Concordia University Research Chair,
Department of Psychology
FRQ-S Groupe de recherche en neurobiologie comportementale
Concordia University

Peter L. Strick, Ph.D.
VA Senior Research Career Scientist,
Director, Systems Neuroscience Institute
Co-Director, Center for the Neural Basis of Cognition
Distinguished Professor of Neurobiology
University of Pittsburgh

Rafael Yuste, M.D., Ph.D.
University Professor,
Department of Biological Sciences
Department of Neuroscience
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Columbia University

Robert H. Brown, Jr., M.D.
Professor and Chair, Department of Neurology
University of Massachusetts Medical School

Robert H. Wurtz, Ph.D.
NIH Distinguished Investigator,
Laboratory of Sensorimotor Research
Chief, Section on Visual Motor Integration
National Eye Institute, National Institutes of Health

Roger M. Enoka, Ph.D.
Professor, Department of Integrative Physiology
University of Colorado, Boulder

Scott A. Small, M.D.
Herbert Irving Professor of Neurology,
Taub Institute, Department of Neurology
Columbia University College of Physicians & Surgeons

Sebastian Seung, Ph.D.
Professor of Physics,
Professor of Computational Neuroscience,
Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology

Stefano Fusi, Ph.D.
Associate Professor,
Center for Theoretical Neuroscience, Department of Neuroscience
Columbia University College of Physicians & Surgeons

Stephen C. Cannon, M.D., Ph.D.
Professor, Neurology and Neurotherapeutics
Associate Dean for Undergraduate Medical Education, Basic Sciences
University of Texas Southwestern Medical Center

Stephen G. Lisberger, Ph.D.
George Barth Geller Professor and Chair, Department of Neurobiology
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Duke University

Stephen T. Warren, Ph.D.
William Patterson Timmie Professor,
Charles Howard Candler Chair,
Department of Human Genetics
Emory University School of Medicine

Steven A. Siegelbaum, Ph.D.
Chair of Neuroscience, and Professor of Pharmacology
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Department of Neuroscience, Columbia University
College of Physicians & Surgeons

Steven E. Hyman, M.D.
Harvard University Distinguished Service Professor
Director, Stanley Center for Psychiatric Research
Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University

T. Conrad Gilliam, Ph.D.
Dean for Research and Graduate Education, Biological Sciences Division
Marjorie I. and Bernard A. Mitchell Professor, Department of Human Genetics
University of Chicago

Thomas C. Südhof, M.D.
Avram Goldstein Professor,
Department of Molecular and Cellular Physiology
Stanford University School of Medicine

Thomas D. Albright, Ph.D.
Conrad T. Prebys Professor and Chair,
Systems Neurobiology Laboratories
Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA

Thomas M. Jessell, Ph.D.
Claire Tow Professor,
Department of Neuroscience
Departments of Biochemistry & Molecular Biophysics
Co-Director, Kavli Institute for Brain Science
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
Columbia University

Thomas Wichmann, M.D.
Associate Professor of Neurology,
Department of Neurology
Emory University School of Medicine

Uta Frith, Ph.D., FMedSci, FBA, FRS
Emeritus Professor of Cognitive Development,
Institute of Cognitive Neuroscience, University College London
Aarhus University Research Foundation Professor
CFIN, University of Aarhus, Denmark

W. Thomas Thach, Jr., M.D.
Professor of Neurobiology,
Departments of Anatomy and Neurobiology, Neurology, and Physical Therapy
Washington University School of Medicine

Agradecimentos

Tivemos novamente a felicidade de ter a assistência editorial criativa de Howard Beckman, que trabalhou nas revisões da 5ª edição de *Princípios de neurociências* com a mesma exigência por clareza de estilo e lógica de argumentação que ele empregou nas edições anteriores. Sem seu auxílio, esta edição seria um pálido reflexo das anteriores.

Trabalhando no outro lado de Manhattan, na The Rockefeller University, longe dos demais organizadores da Columbia University, Jim Hudspeth foi responsável pelas seções de Percepção e Movimento. Nessa tarefa solitária, foi auxiliado por Amy Miller, que corrigiu as versões preliminares dos capítulos relevantes com entusiasmo e precisão.

Temos uma dívida de gratidão com Sarah Mack, que novamente reinventou todo o programa de arte. Com sua notável percepção de ciência e detalhe, ela produziu diagramas e imagens claros, didáticos e artisticamente agradáveis. Gostaríamos de agradecer a nossa colega Jane Dodd, assim como a Charles Lam, Becky Oles e Terri Hamer, por sua ajuda com o programa de arte, e em especial a Ann Canapary, por sua contribuição artística às ilustrações. Apreciamos a ajuda generosa que Neil McMillan, Jackie Stewart e Mariah Widman forneceram para a elaboração das figuras.

Agradecemos também a Clayton Eccard, que gerenciou o processo editorial com inteligência e rapidez, permitindo-nos a execução do livro.

Agradecemos a Millie Pellan, Kathy MacArthur e, em especial, à Maria Palileo, da Columbia University, que digitaram as diversas versões do original durante as etapas do processo editorial.

Temos também uma dívida de gratidão com nossas colegas da McGraw-Hill, Harriet Lebowitz, Eve Siegel e Ann Sydor, por sua ajuda inestimável na produção desta edição, e agradecemos a Rajni Pisharody, por sua ajuda na editoração do livro.

Muitos outros colegas ajudaram os organizadores por meio de leituras críticas de muitos capítulos desta obra. Somos especialmente gratos a John Krakauer e John Koester por seus esforços inestimáveis. Mais importante, devemos nossa maior gratidão aos autores que contribuíram para esta edição.

Finalmente, agradecemos a nossos cônjuges e famílias por seu apoio e paciência durante o período em que estivemos envolvidos com esta nova edição.

Prefácio

O objetivo das neurociências é a compreensão de como o fluxo de sinais elétricos através de circuitos neurais origina a mente – como percebemos, agimos, pensamos, aprendemos e lembramos. Embora ainda estejamos muitas décadas distantes de alcançar tal nível de compreensão, os neurocientistas têm feito progressos significativos na obtenção de informações acerca dos mecanismos subjacentes ao comportamento, os sinais de saída que podem ser observados em relação ao sistema nervoso de seres humanos e outros organismos. Estamos também começando a compreender os transtornos do comportamento associados a doenças neurológicas ou psiquiátricas. Assim como nas edições anteriores deste livro, enfatizamos nesta edição que o comportamento pode ser examinado em termos da atividade elétrica de neurônios individuais e de sistemas de células nervosas, buscando respostas para cinco questões básicas. Como o encéfalo se desenvolve? Como as células nervosas no encéfalo se comunicam umas com as outras? Como diferentes padrões de interconexões originam diferentes percepções e atos motores? Como a comunicação entre neurônios é modificada pela experiência? Como essa comunicação é alterada por doenças?

Quando publicamos a 1ª edição deste livro, em 1981, essas questões podiam ser investigadas apenas em termos de biologia celular. Na época da 4ª edição, em 2000, os mesmos problemas estavam sendo estudados no nível molecular. Na década que se passou entre a 4ª e a presente edição, a biologia molecular continuou a trazer informações para auxiliar na análise dos problemas neurobiológicos. A biologia molecular tornou possível sondar a patogênese de muitos distúrbios neurológicos, incluindo diversas doenças genéticas devastadoras: distrofia muscular, retinoblastoma, neurofibromatose, doença de Huntington e certas formas de doença de Alzheimer. Ela também expandiu muito nossa compreensão de como o encéfalo se desenvolve. Vermes, moscas e camundongos geneticamente modificados nos permitiram relacionar determinados genes, incluindo os mutantes responsáveis por certas doenças neurológicas, com a sinalização em células nervosas e com o comportamento do organismo. Ao mesmo tempo, novas ferramentas moleculares e ópticas tornaram possível observar imagens da atividade de neurônios individuais no encéfalo intacto e manipular a atividade elétrica de neurônios e circuitos neurais para alterar o comportamento. Tais experimentos tornaram possível examinar a dinâmica molecular de células nervosas nos circuitos responsáveis pelos processos cognitivos.

Todas as doenças que afetam o sistema nervoso têm algum componente herdado. Agora que os 20.000 genes do genoma humano foram sequenciados, é possível identificar quais genes nos tornam suscetíveis a certas doenças e assim prever a predisposição individual a determinada doença. Esse conhecimento do genoma humano está começando a transformar a prática da medicina. Um esquadrinhamento de determinado genoma pode determinar o risco pessoal para doenças neurológicas e psiquiátricas em níveis com crescente detalhamento e complexidade. Assim enfatizamos vigorosamente nossa visão – defendida desde a 1ª edição – de que o futuro da neurologia e da psiquiatria clínica depende do progresso das neurociências.

A despeito do poder da biologia molecular para elucidar os mecanismos moleculares das funções e das doenças neurais, a compreensão detalhada de como os neurônios atuam para gerar comportamentos complexos requer uma análise dos circuitos nos quais os neurônios participam. Assim, questões-chave nas neurociências são consideradas. Como as redes de neurônios são formadas durante o desenvolvimento? Quais os processamentos realizados por esses circuitos neurais e como essa atividade gera o comportamento? Como os circuitos são modificados durante o aprendizado e a memória? Quais mudanças nos circuitos neurais originam doenças neurológicas e psiquiátricas? Embora as abordagens da biologia celular e molecular enfatizadas nas edições anteriores certamente continuem a trazer informações importantes, o conhecimento das funções das redes de neurônios em circuitos definidos deve ser obtido para se alcançar um conhecimento mais completo das neurociências.

Para estudar como percebemos, agimos, pensamos, aprendemos e lembramos, devemos desenvolver novas

abordagens e esquemas conceituais para compreendermos o comportamento de sistemas que vão de células nervosas individuais ao substrato da cognição. Como resultado, nesta edição discutimos mais amplamente como as funções cognitivas e comportamentais dos sistemas motores e sensoriais expandem nosso conceito de processos cognitivos, bem como incorporamos em nossa discussão o poder e a importância crescentes das neurociências computacionais. Nossa capacidade de registrar a atividade elétrica e visualizar alterações funcionais no encéfalo durante a atividade mental normal e anormal permite que mesmo processos cognitivos complexos sejam estudados diretamente. Não estamos mais restritos a simplesmente atribuir funções mentais a partir do comportamento observado. De fato, uma nova apreciação das ideias originais de Freud acerca da importância dos processos inconscientes – um dos principais novos temas a emergir nas neurociências cognitivas – enfatiza novamente a grande limitação de restringir a análise da mente aos comportamentos observados. Como resultado do progresso em descrever processos mentais inconscientes, as neurociências poderão logo desenvolver as ferramentas necessárias para sondar os mais profundos mistérios biológicos – as bases biológicas da consciência e do livre arbítrio.

As ideias intuitivas que orientaram o pensamento acerca da mente na época de nossa 1ª edição em 1981 estão se mostrando inadequadas no século XXI. Apenas para dar um exemplo: sentimos intuitivamente que percebemos um objeto antes de interagirmos com ele e, desse modo, esperamos que o encéfalo atue dessa maneira sequencial. No entanto, estudos recentes indicam que, nos níveis mais superiores, os sistemas motor e sensorial atuam em paralelo, não em série, e que o sistema motor tem considerável capacidade cognitiva.

Como resultado desse progresso, tornou-se mais fácil escrever uma introdução coerente para o sistema nervoso para estudantes do comportamento, da biologia e da medicina. De fato, pensamos que um resumo coerente seja ainda mais necessário agora do que em nossa 1ª edição. Hoje, a neurobiologia é central para as ciências biológicas – e de fato para a ciência como um todo. Estudantes de biologia querem cada vez mais se tornar familiarizados com as neurociências, e muitos estudantes de psicologia consideram-se estudantes das bases biológicas do comportamento. Ao mesmo tempo, o progresso das neurociências permite fornecer orientação mais clara para médicos, em especial no tratamento de transtornos psiquiátricos. De fato, talvez a alteração mais significativa no panorama clínico desde a 1ª edição seja a constatação de que a psiquiatria pode ser uma neurociência clínica, que o progresso da psicoterapia pode ser verificado quantitativamente utilizando neuroimagem. Assim, acreditamos que seja especialmente importante tornar claros os principais princípios e mecanismos que governam as funções do sistema nervoso na saúde e na doença, sem nos perdermos em detalhes.

Este livro reúne as informações necessárias para satisfazer os interesses e as demandas de estudantes em áreas específicas. Além disso, continuamos a refinar as ilustrações de modo a permitir aos estudantes compreender os conceitos fundamentais das neurociências.

Em todo este livro, documentamos o princípio central de que todo comportamento é uma expressão da atividade neural e ilustramos as informações que as neurociências são capazes de fornecer acerca do comportamento. Com esta 5ª edição, esperamos novamente estimular a próxima geração de estudantes de graduação e pós-graduação a abordar o estudo do comportamento de tal modo que una suas dimensões biológica e social. Desde os tempos antigos, a compreensão do comportamento humano foi central para as culturas civilizadas. Gravado na entrada do Templo de Apolo em Delfos está o famoso dito "Conhece-te a ti mesmo". Para nós, o estudo da mente e da consciência define a fronteira da biologia.

Eric R. Kandel
Thomas M. Jessell
Steven A. Siegelbaum
A. J. Hudspeth

Sumário resumido

Parte VI
Movimento 643

Parte VII
O processamento consciente e inconsciente da informação neural 883

Parte VIII
O desenvolvimento e o surgimento do comportamento 1011

Parte IX
Linguagem, pensamento, afeto e aprendizagem 1177

Apêndices 1329

Sumário

Parte I

Página anterior
Com mais de 30 mil anos, essa escultura paleolítica de um cavalo foi descoberta nas cavernas Vogelherd, no sul da Alemanha. Medindo apenas 5 cm e esculpida em marfim de mamute, essa elegante escultura é evidência da notável capacidade de percepção e criatividade dos primeiros seres humanos. (Reproduzida, com permissão, da Universidade de Tübingen, direitos autorais de Vogelherd, Cavalo. Foto: Hilde Jensen.)

Perspectiva geral

I

DURANTE A SEGUNDA METADE DO SÉCULO XX, o foco central da biologia foi o gene. Agora, na primeira metade do século XXI, o foco deslocou-se para as neurociências e especificamente para a biologia da mente. É necessário entender os processos pelos quais os seres humanos percebem, agem, aprendem e lembram. Como o encéfalo – um órgão pesando pouco mais de 1 kg – concebe o infinito, descobre novos conhecimentos e produz a notável individualidade dos pensamentos, sentimentos e ações humanos? Como essas extraordinárias capacidades mentais estão distribuídas nesse órgão? Como os diferentes processos mentais estão localizados em combinações específicas de regiões no encéfalo? Quais regras relacionam a organização anatômica e a fisiologia celular de uma região com seu papel específico na atividade mental? Em que grau os processos mentais estão inseridos em circuitos na arquitetura neural do encéfalo? Em que os genes contribuem para o comportamento e como a expressão gênica nas células nervosas é regulada por processos do aprendizado e do desenvolvimento? Como a experiência altera a forma pela qual o encéfalo processa eventos subsequentes, e em que grau esse processo é inconsciente? Finalmente, quais as bases neurais subjacentes ao desenvolvimento de doenças neurológicas e psiquiátricas? Nesta seção introdutória dos *Princípios de Neurociências*, tais questões serão discutidas. Com essa discussão, será descrito como as Neurociências estão tentando ligar a lógica dos circuitos neurais à mente – como as atividades das células nervosas dentro de circuitos neurais definidos estão relacionadas à complexidade dos processos mentais.

Nas últimas décadas, avanços tecnológicos abriram os horizontes para o estudo científico do encéfalo. Hoje, é possível unir a dinâmica molecular de circuitos de células interconectadas às representações internas de atos motores e de percepção no encéfalo e relacionar esses mecanismos internos ao comportamento observado. Novas técnicas de imagem permitem a visualização do encéfalo humano em ação – para identificar regiões específicas do encéfalo associadas a determinados modos de pensamento e de sentimento e seus padrões de interconexões.

Na primeira parte deste livro, será considerado o grau em que funções mentais podem ser localizadas em regiões específicas do encéfalo. Também será examinado em que extensão o comportamento assim localizado pode ser compreendido em termos de propriedades de células nervosas individuais e suas interconexões em regiões específicas do encéfalo. Nas últimas partes do livro, serão examinadas em detalhe as funções cognitivas e de afeto do encéfalo: percepção, ação, motivação, emoção, desenvolvimento, aprendizado e memória.

O encéfalo humano é uma rede de mais de 100 bilhões de células nervosas individuais interconectadas em sistemas – circuitos neurais – que constroem a percepção do mundo externo, fixam a atenção e controlam a maquinaria das ações humanas. Um primeiro passo em direção à compreensão da mente, portanto, é aprender como os neurônios estão organizados em vias sinalizadoras e como eles se comunicam por meio da transmissão sináptica. Uma das principais ideias desenvolvidas neste livro é que a especificidade das conexões sinápticas estabelecidas durante o desenvolvimento representa a base da percepção, da ação, da emoção e do aprendizado. Também é necessário compreender os determinantes inatos (genéticos) e ambientais do comportamento. Especificamente, o que se quer saber é como os genes contribuem para o comportamento. O comportamento em si, naturalmente, não é herdado – o que é herdado é o DNA. Genes codificam proteínas, que são importantes para o desenvolvimento e a regulação de cir-

cuitos neurais que representam a base do comportamento. O ambiente, que começa a exercer sua influência no útero, torna-se de importância fundamental após o nascimento, e contingências ambientais podem, por sua vez, influenciar o comportamento alterando a expressão gênica.

Por meio da união da biologia molecular, da neurofisiologia, da anatomia, da biologia do desenvolvimento e da biologia celular com o estudo da cognição, da emoção e do comportamento em animais e seres humanos, as neurociências modernas deram origem a uma nova ciência da mente. Junto com observações clínicas inteligentes, as neurociências modernas reforçaram a ideia, inicialmente proposta por Hipócrates mais de dois milênios atrás, de que o estudo adequado da mente inicia com o estudo do encéfalo. A psicologia cognitiva e a teoria psicanalítica, por sua vez, têm enfatizado a diversidade e a complexidade da experiência mental humana. Ao enfatizar a estrutura mental funcional e a representação interna, a psicologia cognitiva tem ressaltado a lógica das operações mentais e das representações internas. A psicologia cognitiva experimental e a psicoterapia clínica podem ser agora reforçadas por informações acerca da neurociência do comportamento e pelas imagens de processos mentais atuando em tempo real. A tarefa para os próximos anos é produzir um estudo dos processos mentais com base nas neurociências empíricas, e ainda assim totalmente preocupado com os problemas de como são gerados as representações internas e os estados da mente.

Parte I

1

O encéfalo e o comportamento

Duas visões opostas acerca das relações entre o encéfalo e o comportamento têm sido consideradas

O encéfalo tem duas regiões funcionalmente distintas

A primeira forte evidência da localização das capacidades cognitivas originou-se de estudos de distúrbios da linguagem

Os estados afetivos também são mediados por sistemas locais especializados no encéfalo

Os processos mentais são o produto final de interações entre unidades elementares de processamento no encéfalo

A ÚLTIMA FRONTEIRA DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – o desafio final – é compreender a base biológica da consciência e os processos encefálicos pelos quais o ser humano sente, age, aprende e lembra. Durante as últimas décadas, uma notável unificação dentro das ciências biológicas preparou o cenário para a formulação desse grande desafio. A capacidade de sequenciar genes e inferir a sequência de aminoácidos nas proteínas que eles codificam tem revelado semelhanças imprevistas entre as proteínas no sistema nervoso e aquelas encontradas em outras partes do organismo. Como resultado, tornou-se possível estabelecer um plano geral para a função celular, um plano que fornece um arcabouço conceitual comum para toda a biologia celular, incluindo a neurociência celular. O atual desafio para a unificação dentro da biologia, delineado neste livro, é unir o estudo do comportamento – a ciência da mente – e as neurociências – a ciência do encéfalo.

Tal abordagem unificada, na qual mente e corpo não são vistos como entidades separadas, apoia-se na visão de que todo o comportamento é resultado da função encefálica. Aquilo que costuma ser chamado de "mente" é um conjunto de operações executadas pelo encéfalo. Processos encefálicos formam a base não apenas dos comportamentos motores, como caminhar e comer, mas também de atos e comportamentos cognitivos complexos, que são entendidos como a quintessência do comportamento humano – o pensamento, a linguagem e a criação de obras de arte. Como corolário, todos os transtornos do comportamento que caracterizam as doenças psiquiátricas – transtornos afetivos (sentimento) e cognitivos (pensamento) – resultam de distúrbios da função encefálica.

Como os bilhões de células nervosas individuais produzem comportamentos e estados cognitivos, e como essas células são influenciadas pelo ambiente, que inclui a experiência social? É tarefa das neurociências explicar o comportamento em termos de atividade encefálica, e o progresso das neurociências na tentativa de explicar o comportamento humano é um dos principais temas deste livro.

As neurociências devem confrontar continuamente certas questões fundamentais. Determinado processo mental é executado em regiões específicas ou envolve o encéfalo como um todo? Se um processo mental pode estar localizado em regiões encefálicas distintas, qual a relação entre as funções dessas regiões na percepção, no movimento ou no pensamento e a anatomia e a fisiologia de tais regiões? A compreensão dessas relações será mais provável por meio da análise de cada região como um todo ou do estudo das células nervosas individuais?

Para responder a essas questões, deve-se examinar como as neurociências modernas descrevem a linguagem, um dos comportamentos cognitivos mais humanos. Ao fazê-lo, tem-se como foco o córtex cerebral, a parte do encéfalo mais altamente desenvolvida nos seres humanos. Será visto como o córtex é organizado em regiões funcionalmente distintas, cada uma constituída por grandes grupos de neurônios, e como o aparato neural de um comportamento altamente complexo pode ser analisado em termos da atividade de conjuntos específicos de neurônios interconectados dentro de regiões específicas. No Capítulo 2, descreve-se como os circuitos neurais funcionam no nível celular, utilizando-se um comportamento reflexo simples para mostrar como as interações de sinais sensoriais e motores culminam em um ato motor.

Duas visões opostas acerca das relações entre o encéfalo e o comportamento têm sido consideradas

A maneira como as células nervosas, o encéfalo e o comportamento são vistos emergiu durante o século XX a partir da síntese de cinco tradições experimentais: anatomia, embriologia, fisiologia, farmacologia e psicologia.

No século II, o médico grego Galeno propôs que os nervos conduziriam um fluido secretado pelo encéfalo e pela medula espinal para os tecidos na periferia. Sua visão dominou a medicina ocidental até que o microscópio revelou a verdadeira estrutura das células no tecido nervoso. Ainda assim, o tecido nervoso não se tornou tema de uma ciência especial até o final do século XIX, quando o italiano Camillo Golgi e o espanhol Santiago Ramón y Cajal produziram descrições detalhadas e exatas das células nervosas.

Golgi desenvolveu um método para corar os neurônios com sais de prata, o que revelava toda sua estrutura ao microscópio. Ele podia ver claramente que cada neurônio tinha um corpo celular e dois tipos de processos: dendritos que se ramificavam, em um lado, e um longo axônio, como um cabo, no outro lado. Utilizando a técnica de Golgi, Ramón y Cajal considerou que o tecido nervoso não é um sincício, uma rede contínua de elementos, mas uma rede de células individuais. Durante seu trabalho, Ramón y Cajal desenvolveu alguns conceitos-chave e muitas das evidências iniciais para a *doutrina neuronal* – o princípio de que neurônios individuais são os blocos construtivos elementares e os elementos sinalizadores do sistema nervoso.

Na década de 1920, o suporte para a doutrina neuronal originou-se dos estudos do embriologista norte-americano Ross Harrison, que mostrou que os dendritos e o axônio crescem a partir do corpo celular e que eles o fazem mesmo quando cada neurônio está isolado dos outros, em uma cultura de tecidos. Harrison também confirmou a sugestão de Ramón y Cajal de que a ponta do axônio origina uma expansão, o *cone de crescimento*, que leva o axônio em desenvolvimento a seu alvo, seja outra célula nervosa ou um músculo. A prova final e definitiva da doutrina neuronal surgiu em meados da década de 1950, com a introdução da microscopia eletrônica. Um estudo que foi um marco nesse tema foi realizado por Sanford Palay, que demonstrou, sem qualquer dúvida, a existência de sinapses, regiões especializadas que permitem a sinalização química ou elétrica entre neurônios.

A investigação fisiológica do sistema nervoso iniciou no final do século XVIII, quando o médico e físico italiano Luigi Galvani descobriu que os músculos e as células nervosas produzem eletricidade. A eletrofisiologia moderna surgiu do trabalho de três fisiologistas alemães do século XIX – Johannes Müller, Emil du Bois-Reymond e Hermann von Helmholtz – que conseguiram medir a velocidade de condução da atividade elétrica ao longo de axônios das células nervosas e mostraram também que a atividade elétrica de uma célula nervosa afeta de forma previsível a atividade de uma célula adjacente.

A farmacologia causou seu primeiro impacto na compreensão do sistema nervoso e do comportamento no final do século XIX, quando Claude Bernard, na França, Paul Ehrlich, na Alemanha, e John Langley, na Inglaterra, demonstraram que os fármacos não atuam em um lugar qualquer sobre uma célula, mas, sim, ligam-se a receptores individuais geralmente localizados na superfície da membrana celular. Essa nova informação levou à descoberta de que células nervosas podem se comunicar umas com as outras por meios químicos.

O pensamento psicológico em relação ao comportamento data do início da ciência ocidental, quando os antigos filósofos gregos especularam acerca das causas do comportamento e da relação da mente com o encéfalo. No século XVII, René Descartes distinguiu corpo e mente. Na visão dualística de Descartes, o encéfalo medeia a percepção, a ação motora, a memória, o apetite e as paixões – tudo o que pode ser encontrado nos animais inferiores. Contudo, a *mente* – as funções mentais superiores, a experiência consciente característica do comportamento humano – não é representada no encéfalo ou em qualquer outra parte do corpo, mas na alma, uma entidade espiritual que se comunica com a maquinaria do encéfalo por meio da glândula pineal, uma pequena estrutura na linha média do encéfalo. Posteriormente, no século XVII, Baruch Spinoza começou a desenvolver uma visão unificada da mente e do corpo.

No século XVIII, as ideias ocidentais acerca da mente dividiram-se em novas linhas. Os empiricistas acreditavam que o encéfalo era inicialmente uma tábua rasa (*tabula rasa*), que posteriormente seria preenchida com a experiência sensorial, enquanto os idealistas, em especial Immanuel Kant, acreditavam que a percepção humana do mundo era determinada por características inerentes da mente ou do encéfalo. Na metade do século XIX, Charles Darwin estabeleceu o cenário para a compreensão moderna do encéfalo como a origem de todo o comportamento. Ele também considerou a ideia ainda mais radical de que os animais poderiam servir como modelos para o estudo do comportamento humano. Assim, o estudo da evolução originou a etologia, a investigação do comportamento dos animais em seu ambiente natural, e, mais tarde, a psicologia experimental, o estudo do comportamento humano e animal em condições controladas. No início do século XX, Sigmund Freud introduziu a psicanálise. Como primeira psicologia cognitiva sistemática, a psicanálise estruturou os enormes problemas confrontados na tentativa de compreender a mente humana.

As tentativas de integrar conceitos biológicos e psicológicos no estudo do comportamento iniciaram por volta de 1800, quando Franz Joseph Gall, um médico e neuroanatomista vienense, propôs duas ideias radicalmente novas. Primeiro, ele defendia que o encéfalo é o órgão da mente e que todas as funções mentais emanam dele. Ao fazê-lo, rejeitava a ideia de que mente e corpo são entidades separadas. Segundo, ele argumentava que o córtex cerebral não funciona como um simples órgão, mas contém dentro de si muitos órgãos, e que determinadas regiões do córtex cerebral controlam funções específicas. Gall enumerou pelo menos 27 regiões, ou órgãos, distintos no córtex cerebral; posteriormente, muitas outras regiões foram adicionadas, cada uma delas correspondendo a uma faculdade mental específica. Gall atribuiu processos intelectuais, como a capacidade de avaliar causalidade, de calcular e de perceber ordem, à parte frontal do encéfalo. Características instintivas, como o amor romântico e a combatividade, foram

atribuídas à parte posterior do encéfalo. Mesmo os mais abstratos dos comportamentos humanos – generosidade, introspecção e religiosidade – foram colocados em uma parte do encéfalo (Figura 1-1).

Embora a teoria de Gall da localização fosse algo presciente, sua abordagem experimental para a localização das funções era extremamente ingênua. Em vez de localizar funções de forma empírica pela observação do encéfalo, tentando correlacionar defeitos nos atributos mentais com lesões em regiões específicas após um tumor ou acidente vascular encefálico, Gall desprezou todas as evidências derivadas de exames de lesões encefálicas, descobertas clinicamente ou produzidas cirurgicamente em animais experimentais. Influenciado pela fisiognomia, uma crença popular com base na ideia de que características faciais revelam o caráter, Gall acreditava que saliências e sulcos na superfície do crânio de pessoas bem dotadas com determinadas faculdades identificavam os centros dessas faculdades no encéfalo. Ele presumia que o tamanho de uma área no encéfalo estivesse relacionado com a faculdade mental representada naquela área. Assim sendo, o exercício de certa faculdade mental causaria o crescimento da região encefálica correspondente, e esse crescimento, por sua vez, causaria a protrusão da porção do crânio localizada sobre essa região.

Gall teve essa ideia inicialmente quando criança, ao observar que seus colegas que apresentavam ótimo desempenho na memorização de temas estudados na escola tinham olhos salientes. Ele concluiu que isso era o resultado de um superdesenvolvimento de regiões na parte frontal do encéfalo, envolvidas na memória verbal. Ele seguiu desenvolvendo essa ideia quando, como um jovem médico, trabalhou em um asilo para doentes mentais em Viena. Ali, ele começou a estudar pacientes que sofriam de monomania, um transtorno caracterizado por um interesse exagerado em alguma ideia-chave ou uma compulsão profunda de entregar-se a determinado comportamento – roubo, assassinato, eroticismo, religiosidade extrema. Ele raciocinou que, uma vez que o paciente apresentava desempenho razoável em todos os outros comportamentos, o defeito no encéfalo deveria ser discreto e, em princípio, poderia ser localizado pelo exame do crânio dos pacientes. Com base em seus achados, Gall desenhou mapas corticais como aqueles mostrados na Figura 1-1. Os estudos de Gall das funções encefálicas localizadas levaram à *frenologia*, uma disciplina preocupada com a determinação da personalidade e do caráter com base na forma detalhada do crânio.

No final da década de 1820, as ideias de Gall foram submetidas à análise experimental pelo fisiologista francês Pierre Flourens. Pela destruição sistemática, nos encéfalos de animais experimentais, dos centros funcionais delineados por Gall, Flourens tentou isolar a contribuição de cada "órgão encefálico" para o comportamento. Desses experimentos, Flourens concluiu que regiões encefálicas específicas não são responsáveis por comportamentos específicos, mas que todas as regiões do encéfalo, especialmente os hemisférios cerebrais do prosencéfalo, participam de cada operação mental. Flourens propôs que qualquer parte de um hemisfério cerebral é capaz de desempenhar todas as funções do hemisfério. A lesão em qualquer área dos hemisférios cerebrais deveria, portanto, afetar todas as

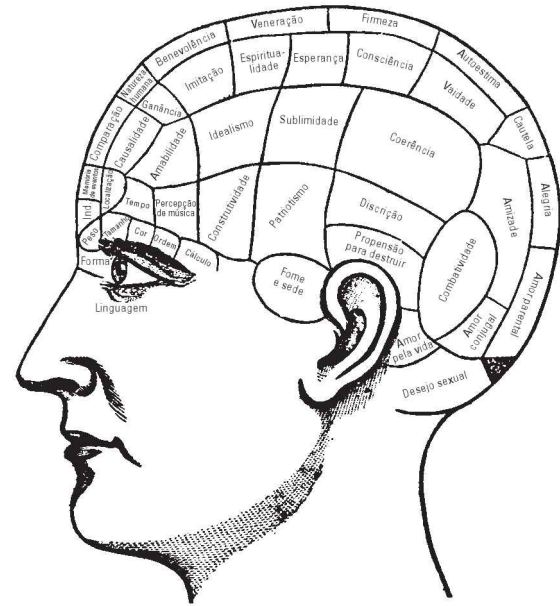



Figura 1-1 Um dos primeiros mapas para a localização das funções no encéfalo. De acordo com a doutrina da frenologia no século XIX, traços complexos como combatividade, espiritualidade, esperança e consciência são controlados por áreas específicas no encéfalo, que se expandem à medida que tais traços se desenvolvem. Acreditava-se que esse aumento de áreas localizadas no encéfalo produziria calombos e depressões característicos no crânio, a partir dos quais se poderia determinar o caráter de um indivíduo. Esse mapa, obtido de um desenho do início do século XIX, pretende mostrar 42 faculdades intelectuais e emocionais em áreas distintas do crânio e do córtex cerebral subjacente.

funções igualmente. Assim, em 1823, Flourens escreveu: "Todas as percepções, todas as vontades ocupam a mesma base nesses órgãos (cerebrais); as faculdades de perceber, de conceber, de desejar constituem meramente uma faculdade que é, portanto, essencialmente única".

A rápida aceitação dessa crença, mais tarde denominada *visão holística* do encéfalo, baseou-se apenas parcialmente no trabalho experimental de Flourens. Ela representava uma reação cultural contra a visão materialista de que a mente humana é um órgão biológico. Representava também uma rejeição da noção de que não há alma, de que todos os processos mentais podem ser reduzidos a uma atividade dentro do encéfalo e de que a mente pode ser melhorada pelo exercício, ideias inaceitáveis para o sistema religioso e a aristocracia que então governavam a Europa.

A visão holística, no entanto, foi seriamente desafiada, em meados do século XIX, pelo neurologista francês Paul Pierre Broca, pelo neurologista alemão Karl Wernicke e pelo neurologista britânico Hughlings Jackson. Por exemplo, em seus estudos sobre a epilepsia focal, uma doença caracterizada por convulsões que iniciam em determinada parte do corpo, Jackson mostrou que diferentes funções motoras e sensoriais podem ser rastreadas até partes específicas do córtex cerebral. Os estudos regionais de Broca, Wernicke e Jackson foram ampliados para o nível celular por Charles Sherrington e Ramón y Cajal, que defenderam a visão da *conectividade celular* para a função encefálica. De

acordo com essa visão, neurônios individuais são as unidades sinalizadoras do encéfalo; eles estão arranjados em grupos funcionais e conectados uns aos outros de modo preciso. Os trabalhos de Wernicke e do neurologista francês Jules Dejerine, em especial, revelaram que diferentes comportamentos são produzidos por diferentes regiões encefálicas interconectadas.

A primeira evidência importante para a localização emergiu de estudos sobre como o encéfalo produz a linguagem. Antes de serem considerados a relevância clínica e os estudos anatômicos, será revisada a estrutura geral do encéfalo. (A organização anatômica do sistema nervoso é descrita em mais detalhes no Capítulo 17.)

O encéfalo tem duas regiões funcionalmente distintas

O sistema nervoso central é uma estrutura bilateral e essencialmente simétrica, com duas partes principais, a medula espinal e o encéfalo. O encéfalo compreende seis estruturas principais: o bulbo, a ponte, o cerebelo, o mesencéfalo, o diencéfalo e o cérebro (Quadro 1-1 e Figura 1-3).

Técnicas que utilizam imagens radiográficas tornaram possível visualizar essas estruturas em indivíduos vivos. A imagem encefálica é agora comumente utilizada para avaliar a atividade metabólica de regiões definidas do encéfalo, enquanto os indivíduos estão envolvidos em tarefas específicas, sob condições controladas. Tais estudos fornecem evidências diretas de que tipos específicos de comportamento envolvem regiões determinadas do encéfalo. Como resultado, a ideia original de Gall de que regiões distintas são especializadas em funções diferentes é agora um dos alicerces das neurociências modernas.

Estudiosos do encéfalo, utilizando uma abordagem de conectividade celular, descobriram que as operações responsáveis pela capacidade cognitiva humana ocorrem principalmente no *córtex cerebral*, a matéria cinzenta cheia de sulcos que recobre os dois hemisférios cerebrais. Em cada um dos hemisférios, o córtex que os recobre é dividido nos lobos *frontal*, *parietal*, *occipital* e *temporal* (ver Figura 1-2B), assim designados em função dos ossos do crânio que se situam sobre eles. Cada lobo tem diversos dobramentos profundos característicos, uma estratégia evolutiva para empacotar um número maior de células nervosas em um espaço limitado. As partes superiores dessas circunvoluções são denominadas *giros*, e as fendas são *sulcos* ou *fissuras*. Os giros e os sulcos mais proeminentes, bastante semelhantes de uma pessoa para outra, têm nomes específicos. Por exemplo, o *sulco central* separa o *giro pré-central*, uma área relacionada com a função motora, do *giro pós-central*, uma área relacionada com a função sensorial (Figura 1-4A).

Cada lobo tem um conjunto de funções especializadas. O lobo frontal está bastante envolvido com a memória de curto prazo e o planejamento de ações futuras, além do controle do movimento; o lobo parietal está envolvido com a sensação somática, a formação de uma imagem corporal e sua relação com o espaço extrapessoal; o lobo occipital está envolvido com a visão; e o lobo temporal está envolvido com a audição e – por meio de suas estruturas profundas, o hipocampo e os núcleos da amígdala – com o aprendizado, a memória e a emoção.

Dois aspectos importantes caracterizam a organização do córtex cerebral. Primeiro, cada hemisfério está relacionado principalmente com processos sensoriais e motores no lado contralateral (oposto) do corpo. Assim, a informação sensorial que alcança a medula espinal a partir do lado esquerdo do corpo cruza para o lado direito do sistema nervoso em seu caminho para o córtex cerebral. Do mesmo modo, as áreas motoras no hemisfério direito exercem controle sobre os movimentos do lado esquerdo do corpo. O segundo aspecto é que os hemisférios, embora semelhantes em aparência, não são completamente simétricos em estrutura nem equivalentes em função.

A primeira forte evidência da localização das capacidades cognitivas originou-se de estudos de distúrbios da linguagem

As áreas do córtex que foram inicialmente identificadas como importantes para a cognição estão envolvidas com a linguagem. Essas informações originaram-se de estudos de *afasias*, um distúrbio de linguagem que ocorre mais frequentemente quando certas áreas do tecido encefálico são destruídas por um acidente vascular encefálico, a oclusão ou a ruptura de um vaso sanguíneo irrigando parte de um hemisfério cerebral. Muitas das descobertas importantes no estudo das afasias ocorreram em rápida sucessão durante a última metade do século XIX. Tomados em conjunto, esses avanços formam um dos capítulos mais excitantes e importantes nas neurociências do comportamento humano.

Pierre Paul Broca, um neurologista francês, foi o primeiro a identificar áreas específicas do encéfalo relacionadas com a linguagem. Broca foi influenciado pelos esforços de Gall em mapear as funções superiores no encéfalo; contudo, em vez de correlacionar o comportamento com calombos no crânio, ele correlacionou evidências clínicas de afasia com lesões encefálicas descobertas *post-mortem*. Em 1861, ele escreveu: "Eu acreditava que, se houvesse uma ciência frenológica, seria a frenologia das circunvoluções (*no córtex*), e não a frenologia dos calombos (*na cabeça*)". Com base nessa percepção, Broca fundou a *neuropsicologia*, uma ciência dos processos mentais que ele diferenciou da frenologia de Gall.

Em 1861, Broca descreveu um paciente, Leborgne, que, como resultado de um acidente vascular encefálico, não podia falar, embora pudesse compreender a linguagem perfeitamente bem. Esse paciente não apresentava déficits motores da língua, da boca ou das pregas vocais que pudessem afetar sua capacidade de falar. Na verdade, ele podia emitir palavras isoladas, assobiar e cantar uma melodia sem dificuldades. No entanto, não conseguia falar de forma gramaticamente correta ou criar sentenças completas e também não conseguia exprimir ideias escrevendo. Exames *post-mortem* do encéfalo desse paciente mostraram uma lesão na região posterior do lobo frontal, agora denominada *área de Broca* (Figura 1-4B). Broca estudou oito pacientes semelhantes, todos com lesões nessa região, e em todos os casos a lesão estava localizada no hemisfério cerebral esquerdo. Essa descoberta levou Broca, em 1864, a anunciar: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche*!" (Nós falamos com o hemisfério esquerdo!)

Quadro 1-1 O sistema nervoso central

O sistema nervoso central tem sete partes principais.

A **medula espinal**, a parte mais caudal do sistema nervoso central, recebe e processa informação sensorial da pele, das articulações e dos músculos dos membros e do tronco e controla os movimentos dos membros e do tronco. É subdividida nas regiões cervical, torácica, lombar e sacral (Figura 1-2A).

A medula espinal continua rostralmente como o **tronco encefálico**, que consiste em bulbo, ponte e mesencéfalo. O tronco encefálico recebe informação sensorial da pele e dos músculos da cabeça e fornece o controle motor para a musculatura da cabeça. Ele também transmite informação da medula espinal para o encéfalo e do encéfalo para a medula espinal, regulando os níveis de alerta via formação reticular.

O tronco encefálico contém diversas coleções de corpos celulares, os núcleos dos nervos cranianos. Alguns desses núcleos recebem informação da pele e dos músculos da cabeça; outros controlam eferências motoras para músculos da face, do pescoço e dos olhos. Outros ainda são especializados no processamento de informação de três dos sentidos especiais: audição, equilíbrio e paladar.

O **bulbo**, diretamente rostral à medula espinal, inclui diversos centros responsáveis por funções autônomas (neurovegetativas) vitais, como a digestão, a respiração e o controle dos batimentos cardíacos.

A **ponte**, rostral ao bulbo, retransmite informações acerca do movimento dos hemisférios cerebrais para o cerebelo.

O **cerebelo** situa-se atrás da ponte e está conectado ao tronco encefálico por diversos tratos importantes de fibras, denominados *pedúnculos*. O cerebelo modula a força e a amplitude do movimento e está envolvido no aprendizado de habilidades motoras.

O **mesencéfalo**, rostral à ponte, controla muitas funções sensoriais e motoras, incluindo o movimento dos olhos e a coordenação dos reflexos visuais e auditivos.

O **diencéfalo** situa-se rostralmente ao mesencéfalo e contém duas estruturas. O *tálamo* processa a maior parte da informação que chega ao córtex cerebral a partir do resto do sistema nervoso central. O *hipotálamo* regula funções autônomas, endócrinas e viscerais.

O **cérebro** compreende os dois hemisférios cerebrais, cada um deles consistindo em uma camada mais externa muito enrugada (o *córtex cerebral*) e três estruturas situadas mais profundamente (os *núcleos da base*, o *hipocampo* e os *núcleos da amígdala*). O córtex cerebral é dividido em quatro lobos distintos: frontal, parietal, occipital e temporal (Figura 1-2B).

Os núcleos da base participam na regulação do desempenho motor; o hipocampo está envolvido com aspectos do armazenamento da memória, e os núcleos da amígdala coordenam as respostas autonômicas e endócrinas dos estados emocionais.

O encéfalo também costuma ser dividido em três regiões mais amplas: *rombencéfalo* (bulbo, ponte e cerebelo), *mesencéfalo* e *prosencéfalo* (diencéfalo e cérebro). O rombencéfalo (excluído o cerebelo) e o mesencéfalo juntos incluem as estruturas conhecidas como tronco encefálico.

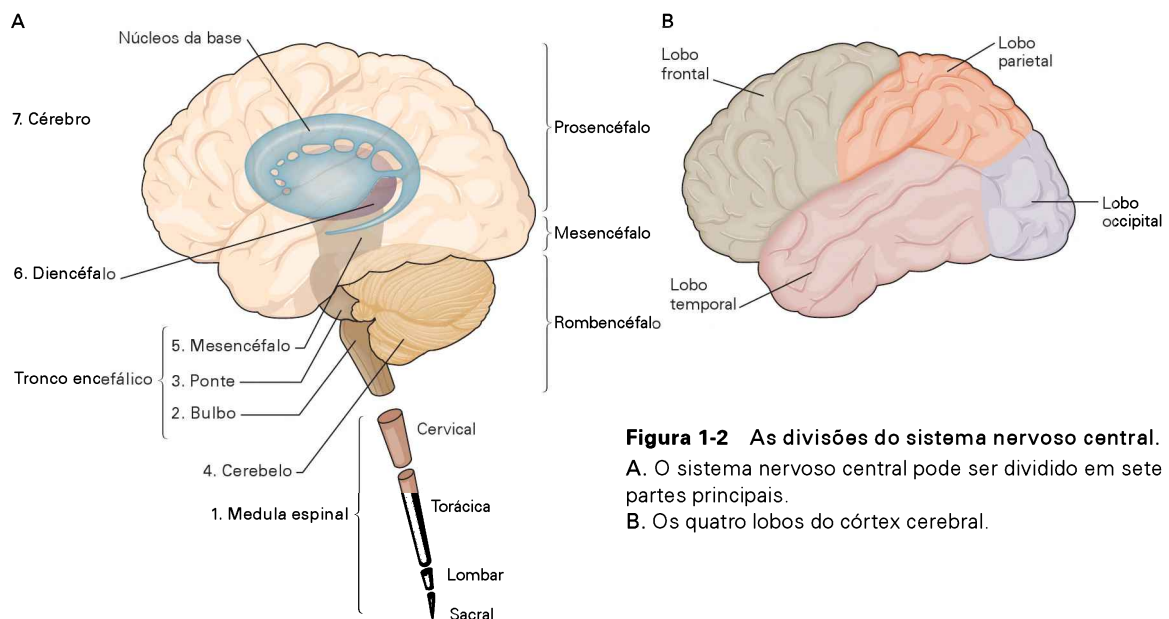



Figura 1-2 As divisões do sistema nervoso central. **A.** O sistema nervoso central pode ser dividido em sete partes principais. **B.** Os quatro lobos do córtex cerebral.

O trabalho de Broca estimulou uma busca por regiões corticais associadas a outros comportamentos específicos – uma busca logo recompensada. Em 1870, Gustav Fritsch e Eduard Hitzig causaram grande excitação na comunidade científica quando mostraram que movimentos característicos das patas de cães, como estender uma pata, podem ser produzidos pela estimulação elétrica de determinadas regiões do giro pré-central. Essas regiões estão invariavelmente localizadas no córtex motor contralateral. Desse modo, a mão direita humana, usada para escrever e para

A

Hemisfério cerebral
Corpo caloso
Diencéfalo
Mesencéfalo
Ponte
Cerebelo
Bulbo
Medula espinal

B

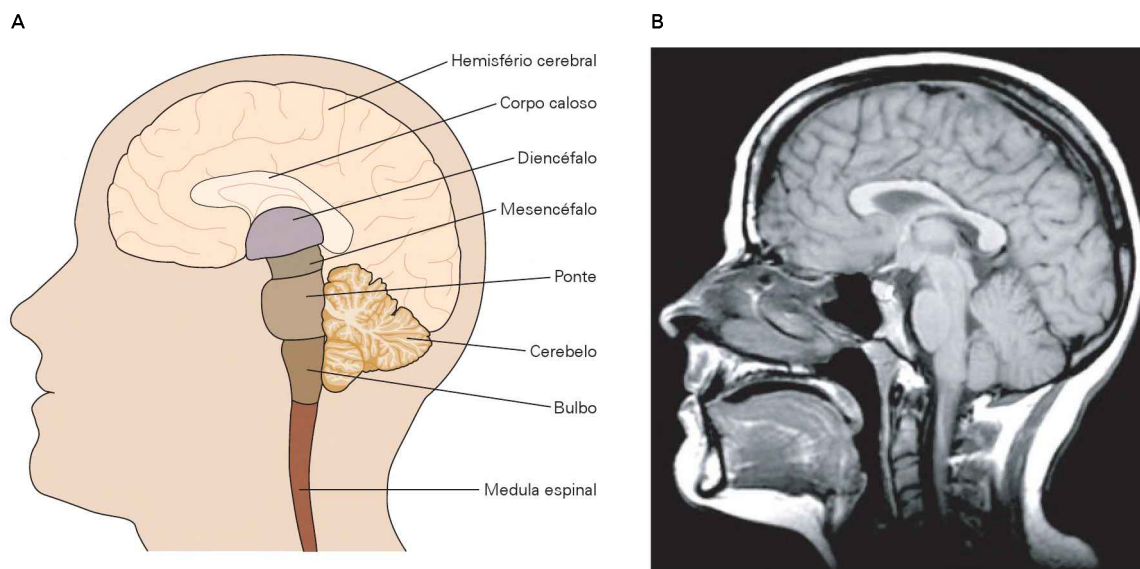



Figura 1-3 As principais divisões são claramente visíveis quando o encéfalo é seccionado na linha média entre os dois hemisférios cerebrais.

A. Este desenho esquemático mostra as posições das principais estruturas do encéfalo em relação a marcos externos. Estudantes da anatomia encefálica aprendem rapidamente a distinguir os principais marcos internos, como o corpo caloso, um grosso feixe de fibras nervosas que conecta os hemisférios esquerdo e direito.

B. As principais divisões encefálicas desenhadas em **A** também são evidenciadas em uma imagem por ressonância magnética de um encéfalo humano vivo.

movimentos que requeiram maior habilidade, é controlada pelo hemisfério esquerdo, o mesmo hemisfério que controla a fala. Na maioria das pessoas, portanto, o hemisfério esquerdo é considerado *dominante*.

O próximo passo foi dado em 1876, por Karl Wernicke, que publicou, com a idade de 26 anos, um artigo agora clássico: "O complexo de sintomas da afasia: um estudo psicológico em uma base anatômica". Nesse trabalho, ele descreve outro tipo de afasia, uma falha da compreensão, e não da fala propriamente dita: uma deficiência funcional de *recepção*, em oposição à deficiência de *expressão*. Enquanto os pacientes de Broca podiam entender a linguagem, mas não podiam falar, os pacientes de Wernicke podiam formar palavras, mas não compreendiam a linguagem. Além disso, o sítio desse novo tipo de afasia é diferente daquele descrito por Broca: a lesão está na parte posterior do córtex, onde o lobo temporal encontra os lobos parietal e occipital (Figura 1-4B).

Com base nessa descoberta e nos trabalhos de Broca, Fritsch e Hitzig, Wernicke formulou um modelo neural da linguagem, que tentou reconciliar e ampliar as duas teorias predominantes da função encefálica na época. Frenologistas e defensores da conectividade celular argumentavam que o córtex é um mosaico de áreas funcionalmente específicas, enquanto a escola holística de campo agregado defendia que qualquer função mental envolve todo o córtex cerebral. Wernicke propôs que apenas as funções mentais mais básicas, aquelas relacionadas com a simples percepção e as atividades motoras, são mediadas por neurônios em áreas locais restritas do córtex. Segundo seus argumentos, as funções cognitivas mais complexas resultam de interconexões entre diversos sítios funcionais. Ao colocar o princípio da função localizada em um arcabouço de conectividade, Wernicke percebeu que diferentes componentes de um único comportamento são provavelmente processados em diversas regiões do encéfalo. Assim, ele foi o primeiro a desenvolver a ideia do *processamento distribuído*, um princípio agora central das neurociências.

Wernicke postulou que a linguagem envolve programas sensoriais e motores separados, cada um governado por regiões distintas do córtex. Ele propôs que o programa motor que governa os movimentos da boca para a fala está localizado na área de Broca, adequadamente situada em frente à região da área motora que controla a boca, a língua, o palato e as pregas vocais (Figura 1-4B). A seguir, Wernicke atribuiu o programa sensorial que governa a percepção da palavra à área do lobo temporal que ele havia descoberto e que agora é denominada *área de Wernicke*. Essa região está convenientemente cercada pelo córtex auditivo e por áreas agora coletivamente conhecidas como *córtex associativo*, uma região do córtex que integra sensações auditivas, visuais e somáticas.

Desse modo, Wernicke formulou o primeiro modelo neural coerente para a linguagem, o qual – com importantes modificações e elaborações que serão vistas no Capítulo 60 – ainda é usado hoje. De acordo com esse modelo, os passos iniciais no processamento neural da palavra falada ou escrita ocorrem em áreas sensoriais separadas do córtex, especializadas em informação visual ou auditiva. Essa informação é então retransmitida para uma área cortical associativa, o giro angular, especializado no processamento de informação tanto visual quanto auditiva. Aqui, de acordo com Wernicke, palavras faladas ou escritas são transformadas em um código sensorial neural, compartilhado tanto pela fala quanto pela escrita. Essa representação é retransmitida para a área de Wernicke, onde é re-

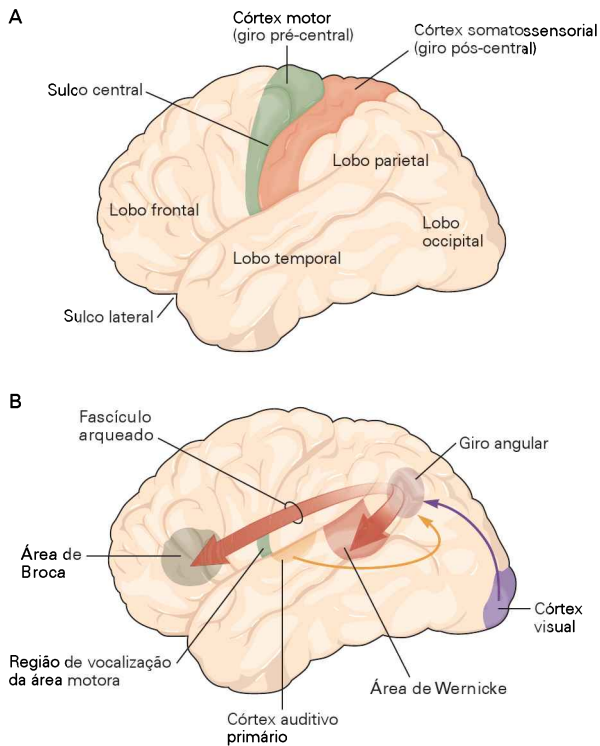



Figura 1-4 **As principais áreas do córtex cerebral são mostradas nesta visão lateral do hemisfério esquerdo.**
A. Os quatro lobos do córtex cerebral. As áreas motoras e somatossensoriais do córtex são separadas pelo sulco central.
B. Áreas envolvidas na linguagem. A área de Wernicke processa sinais auditivos para a linguagem e é importante para a compreensão da fala. Situa-se próxima ao córtex auditivo primário e ao giro angular, combinando sinais de entrada auditivos com informações de outros sentidos. A área de Broca controla a produção da fala inteligível. Situa-se próxima à região da área motora que controla os movimentos da boca e da língua, que formam as palavras. A área de Wernicke comunica-se com a área de Broca por uma via bidirecional, parte da qual é constituída pelo fascículo arqueado. (Adaptada, com permissão, de Geschwind, 1979.)

conhecida como linguagem e associada a seu significado. Essa informação também é retransmitida para a área de Broca, que contém as regras, ou gramática, para transformar a representação sensorial em uma representação motora que possa ser percebida como linguagem falada ou escrita. Quando essa transformação de representação sensorial em motora não ocorre, o paciente perde sua capacidade de falar e escrever.

O poder do modelo de Wernicke não está apenas em sua completude, mas também em sua utilidade preditiva. Esse modelo previu corretamente um terceiro tipo de afasia, que resulta da desconexão. Nele, as zonas de recepção e de expressão para a fala estão intactas, mas as fibras neuronais que as conectam estão destruídas. Essa *afasia de condução*, como agora é denominada, é caracterizada pelo uso incorreto das palavras (*parafasia*). Os pacientes com afasia de condução entendem as palavras que ouvem e leem e não apresentam dificuldades motoras quando falam. Ainda assim, não conseguem falar coerentemente; eles omitem partes das palavras ou substituem sons por outros incorretos e, em especial, têm dificuldade em repetir frases. Embora conscientes de seus erros, são incapazes de corrigi-los.

Inspirada em parte pelos avanços de Wernicke e liderada pelo anatomista Korbinian Brodmann, uma nova escola de localização cortical surgiu na Alemanha no início do século XX, a qual distinguia áreas funcionais do córtex com base nas formas das células e nas variações de seus arranjos em camadas. Utilizando esse método *citoarquitetônico*, Brodmann distinguiu 52 áreas anatômica e funcionalmente distintas no córtex cerebral humano (Figura 1-5).

Embora as evidências biológicas da existência de áreas funcionalmente distintas no córtex fossem instigantes, a visão de campo agregado do encéfalo, e não a visão de conectividade celular, continuou a dominar o pensamento experimental e a prática clínica até 1950. Essa situação surpreendente deveu-se em grande parte a diversos neurocientistas importantes que defendiam a visão do campo agregado, entre eles o neurologista britânico Henry Head, o neuropsicólogo alemão Kurt Goldstein, o fisiologista comportamental russo Ivan Pavlov e o psicólogo americano Karl Lashley.

O mais influente foi Lashley, que era profundamente cético em relação à abordagem citoarquitetônica para o mapeamento funcional do córtex. "O mapa arquitetônico 'ideal' é praticamente inútil", ele escreveu. Ainda segundo Lashley, "as subdivisões de área são, em grande parte, anatomicamente insignificantes e ilusórias quanto às presumíveis divisões funcionais do córtex". Esse ceticismo

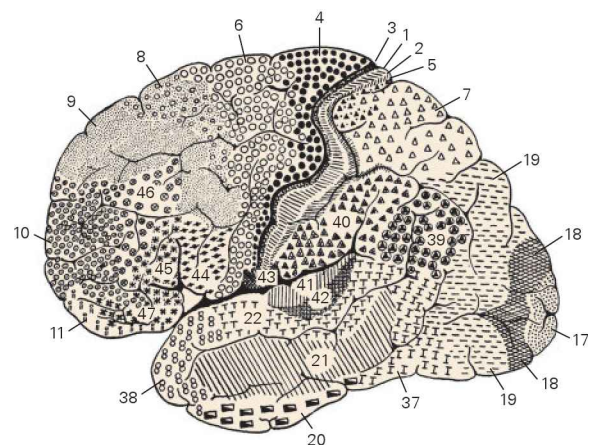



Figura 1-5 **Divisão de Brodmann do córtex cerebral humano em 52 áreas funcionais distintas.** Brodmann identificou essas áreas com base nas diferentes estruturas das células nervosas e nos arranjos característicos das camadas celulares. Este esquema ainda é amplamente utilizado hoje, sendo atualizado com frequência. Descobriu-se que diversas áreas definidas por Brodmann controlam funções encefálicas específicas. Por exemplo, a área 4 é o córtex motor, responsável pelo movimento voluntário. As áreas 1, 2 e 3 constituem o córtex somatossensorial primário, que recebe informação sensorial principalmente da pele e das articulações. A área 17 é o córtex visual primário, que recebe sinais sensoriais dos olhos e os retransmite para outras áreas, para processamento adicional. As áreas 41 e 42 constituem o córtex auditivo primário. O desenho mostra apenas as áreas visíveis na superfície externa do córtex.

foi reforçado por seus estudos acerca dos efeitos de várias lesões encefálicas sobre a capacidade dos ratos de aprenderem o caminho em um labirinto. Desses estudos, Lashley concluiu que a gravidade de um prejuízo no aprendizado depende do tamanho da lesão, e não de sua localização específica. Desiludido, Lashley – e após ele muitos outros psicólogos – concluiu que o aprendizado e outras funções mentais superiores não têm um local específico no encéfalo e, consequentemente, não podem ser atribuídos a conjuntos específicos de neurônios.

Com base em suas observações, Lashley reformulou a visão de campo agregado, minimizando ainda mais o papel de neurônios individuais, de conexões neuronais específicas e mesmo de regiões encefálicas específicas para a produção de comportamentos específicos. De acordo com a teoria de Lashley de *ação das massas*, é a massa total do encéfalo, não seus componentes regionais, que é crucial para sua função. Aplicando essa ideia à afasia, Head e Goldstein concluíram, com base em seus estudos clínicos, que distúrbios da linguagem podem resultar de lesões em praticamente qualquer área cortical.

Os experimentos de Lashley utilizando ratos e as observações clínicas de Head foram reinterpretados. Uma variedade de estudos tem mostrado que o aprendizado no labirinto utilizado por Lashley não é adequado para a localização de funções corticais, pois envolve muitas capacidades sensoriais e motoras. Quando privado de uma capacidade sensorial, como a visão, um rato ainda pode aprender seu caminho em um labirinto, utilizando o tato ou o olfato. Além disso, como será visto adiante neste livro, muitas funções mentais são mediadas por mais de uma região ou via neuronal. Assim, uma dada função pode mostrar redundância anatômica e pode não ser eliminada por uma única lesão.

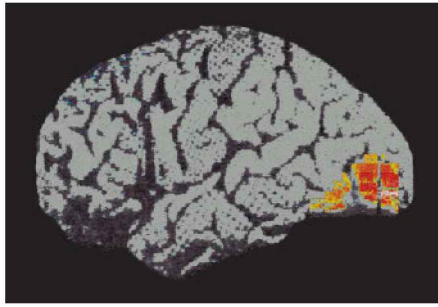
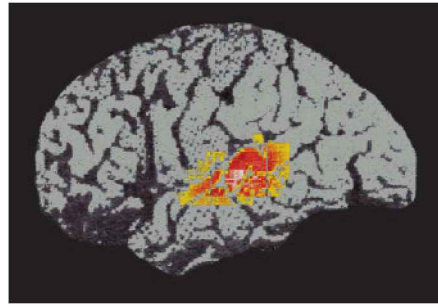
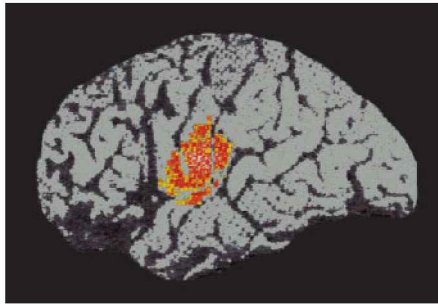
Logo, as evidências de localização de funções tornaram-se extremamente convincentes. Iniciando no final da década de 1930, estudos de Edgar Adrian na Inglaterra e Wade Marshall e Philip Bard nos Estados Unidos demonstraram que o toque em partes diferentes do corpo de um gato determina atividade elétrica em regiões distintas do córtex cerebral. Por sondagem sistemática da superfície corporal, eles estabeleceram um mapa preciso da superfície do corpo nas áreas específicas do córtex cerebral, descritas por Brodmann. Esses resultados mostraram que áreas funcionalmente distintas do córtex *podem* ser definidas sem ambiguidade de acordo com critérios anatômicos como tipo celular e camadas celulares, conexões das células e – mais importante – função comportamental. Como será visto nos capítulos que se seguem, a especialização funcional é um princípio-chave da organização do córtex cerebral, que se estende até mesmo para colunas individuais de células dentro de uma área funcional. Na realidade, o encéfalo é dividido em muito mais regiões funcionais do que aquelas definidas por Brodmann.

Métodos mais refinados tornaram possível aprender ainda mais acerca da função de diferentes regiões encefálicas envolvidas na linguagem. No final da década de 1950, Wilder Penfield, e mais tarde George Ojemann, investigou novamente as áreas corticais que produzem a linguagem. Durante cirurgias encefálicas para tratar epilepsias, foi pedido a pacientes acordados com anestesia local que designassem objetos (ou que usassem a linguagem de outras formas), enquanto diferentes áreas do córtex exposto eram estimuladas com pequenos eletrodos. Quando uma área do córtex era crucial para a linguagem, a aplicação de estímulos elétricos bloqueava a capacidade do paciente de designar os objetos. Desse modo, Penfield e Ojemann puderam confirmar – no encéfalo vivo, acordado e consciente – as áreas do córtex envolvidas na linguagem, como descritas por Broca e Wernicke. Além disso, Ojemann descobriu outras regiões essenciais para a linguagem, em especial a ínsula, uma região que se situa nas profundezas da área de Broca. Como será visto no Capítulo 60, as redes neurais para a linguagem são muito mais extensas e complexas do que aquelas descritas por Broca e Wernicke.

Inicialmente, quase tudo o que se sabia acerca da organização anatômica da linguagem originava-se de estudos de pacientes com lesões encefálicas. Hoje, a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) e a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) permitem que a análise anatômica seja realizada em indivíduos saudáveis enquanto estão lendo, falando e pensando (Capítulo 20). A fMRI, uma técnica de imagem não invasiva para a visualização de atividade no encéfalo, não apenas confirmou que a leitura e a fala ativam áreas diferentes do encéfalo, como também revelou que o ato de *pensar* acerca do significado de uma palavra na ausência de sinais de entrada sensoriais ativa uma outra área distinta no córtex frontal esquerdo (Figura 1-6).

Em estudos separados, Joy Hirsch e colaboradores e Mariacristina Musso, Andrea Moro e colaboradores utilizaram fMRI para investigar de modo mais profundo a ideia de Wernicke de que a área de Broca contém as regras gramaticais da linguagem. Hirsch e colaboradores fizeram uma descoberta interessante: o processamento da língua nativa de uma pessoa e o processamento de uma segunda língua ocorrem em regiões distintas dentro da área de Broca. Se a segunda língua é adquirida na idade adulta, ela está representada em uma região separada daquela onde está representada a língua nativa. Se a segunda língua é adquirida mais cedo, no entanto, tanto a segunda língua quanto a língua nativa ficam representadas em uma região comum na área de Broca. Esses estudos indicam que a idade na qual uma linguagem é adquirida é um fator significativo na determinação da organização funcional da área de Broca. Em contrapartida, não há evidências de tal processamento em separado para diferentes línguas na área de Wernicke (Figura 1-7).

Outras evidências do papel fundamental da área de Broca nas regras de processamento gramatical foram obtidas posteriormente por estudos de Musso e Moro utilizando fMRI enquanto investigavam o *instinto da linguagem*. Como a linguagem é uma capacidade única dos seres humanos, Charles Darwin sugeriu que a aquisição da língua fosse um instinto inato, comparável ao da postura ereta. Crianças adquirem a gramática de sua língua nativa simplesmente ouvindo seus pais falando, não sendo necessário que aprendam regras específicas da gramática para isso. Em 1960, o linguista Noam Chomsky elaborou uma proposta com base nessa noção de Darwin. Ele sugeriu que as crianças adquirem uma linguagem de modo tão fácil e natural porque os seres humanos, diferentemente de outros

A Olhando para palavras

B Ouvindo palavras

C Falando palavras

D Pensando em palavras

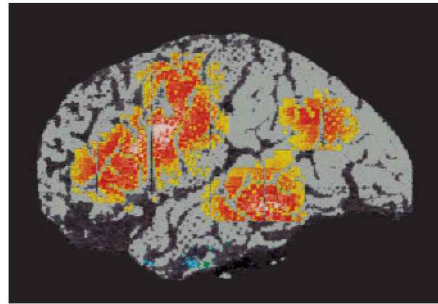



Figura 1-6 Regiões específicas do córtex envolvidas no reconhecimento de uma palavra falada ou escrita podem ser identificadas por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Cada uma das quatro imagens do encéfalo humano apresentadas aqui (mostrando o lado esquerdo do cérebro) representa, na verdade, a atividade encefálica média para diversos indivíduos normais. Nessas imagens de PET, **branco** indica áreas de maior atividade, **vermelho** e **amarelo** indicam áreas de atividade bastante alta, e **azul** e **cinza** indicam áreas de atividade mínima. O componente de linguagem que funciona como "sinal de entrada" (ler ou ouvir uma palavra) ativa as regiões do encéfalo mostradas em **A** e **B**. O componente da linguagem que funciona como "sinal de saída" (fala ou pensamento) ativa as regiões mostradas em **C** e **D**. (Reproduzida, com permissão, de Cathy Price.)

A. A leitura de uma única palavra produz uma resposta, tanto no córtex visual primário quanto no córtex visual associativo (ver Figura 1-5).

B. Ouvir uma palavra ativa o córtex temporal e a junção dos córtices temporal-parietal (ver Figura 1-2). A mesma lista de palavras usada no teste de leitura (A) foi utilizada no teste em que o participante ouvia as palavras. Os resultados dos testes em que as palavras eram lidas e os resultados daqueles em que as palavras eram ouvidas mostram que o encéfalo não utiliza a via auditiva para retransmitir um sinal visual transformado.

C. Solicitou-se aos participantes que repetissem uma palavra apresentada por fones de ouvido ou em uma tela. A palavra falada ativa a área motora suplementar do córtex frontal medial. A área de Broca é ativada se a palavra é ouvida ou lida. Assim, vias visuais e auditivas convergem na área de Broca, a região comum para a articulação motora da fala.

D. Solicitou-se aos participantes que respondessem à palavra "encéfalo" com um verbo adequado, por exemplo, "pensar". Esse tipo de tarefa ativa o córtex frontal, assim como as áreas de Broca e de Wernicke. Essas áreas desempenham um papel em todas as representações cognitivas e abstratas.

primatas, têm a capacidade inata de generalizar, a partir de uma amostra limitada de sentenças, produzindo uma linguagem completa e coerente. Com base na análise da estrutura das sentenças em várias línguas, Chomsky argumentou que todas as línguas naturais compartilham uma estrutura em comum, o que ele denominou *gramática universal*. Segundo sua argumentação, a existência da gramática universal implica a existência de um sistema inato no encéfalo humano, que evoluiu para mediar essa estrutura gramatical da linguagem.

Naturalmente, isso levantou outra questão: onde, no encéfalo, reside tal sistema? Será na área de Broca, como o modelo de Wernicke sugeria? Musso, Moro e colaboradores investigaram essa questão e descobriram que a região da área de Broca envolvida na aquisição de uma segunda língua torna-se estabelecida e aumenta sua atividade apenas quando um indivíduo aprende uma segunda língua que é "natural", ou seja, que compartilha a gramática universal. Se a segunda língua constitui uma *linguagem artificial*, uma linguagem que viola as regras da gramática universal, a atividade na área de Broca não aumenta. Assim, a área de Broca deve conter certas restrições que determinam a estrutura de todas as linguagens naturais.

Estudos em pacientes com lesões encefálicas continuam a fornecer importantes informações para a determinação de como o encéfalo está organizado no que concerne à linguagem. Um dos resultados mais impressionantes originou-se de um estudo de indivíduos surdos que haviam perdido a capacidade de se comunicar utilizando a linguagem de sinais após sofrerem lesões encefálicas. A linguagem de sinais utiliza gestos das mãos em vez de sons e é percebida pela visão em vez da audição, mas tem a mesma complexidade estrutural que a linguagem falada. A produção de sinais também está localizada no hemisfério esquer-

A Bilíngue precoce

Nativa 1 (turco)
Nativa 2 (inglês)
Comum
+ Centro de massa

B Bilíngue tardio

Nativa (inglês)
Segunda (francês)
+ Centro de massa

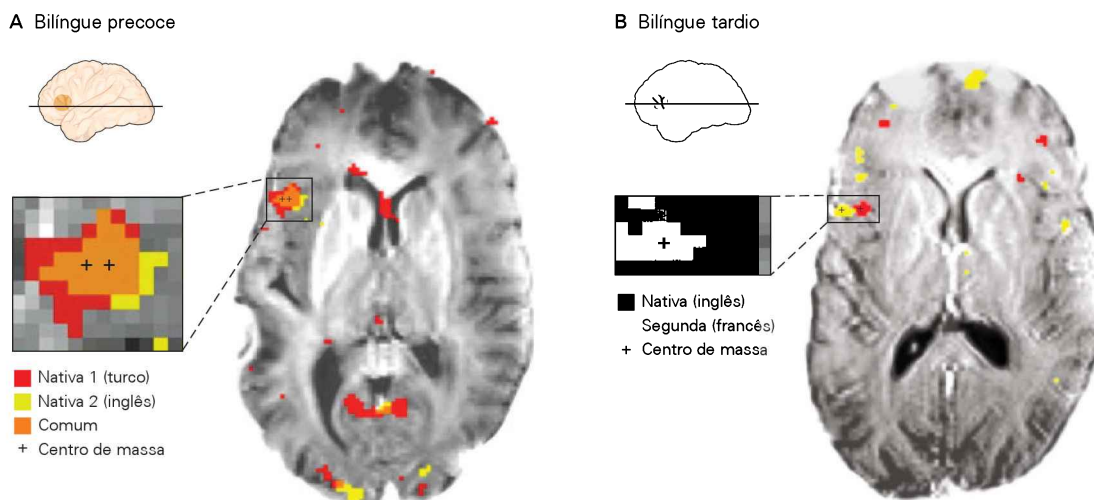



Figura 1-7 Imagens por ressonância magnética funcional de encéfalos de indivíduos bilíngues durante a produção de narrativas em duas línguas. Esses indivíduos são bilíngues "precoces" ou "tardios"; os bilíngues "precoces" aprenderam as duas línguas em conjunto, antes dos 7 anos, enquanto os "tardios" adquiriram a segunda língua após os 11 anos. Secções axiais do encéfalo, interceptando a área de Broca, são mostradas para um indivíduo bilíngue "precoce" representativo e para um indivíduo bilíngue "tardio" representativo. As regiões do encéfalo que respondem durante as tarefas narrativas são mostradas em **vermelho** (língua nativa) e **amarelo** (língua nativa e segunda língua). Em imagens de alta resolução dessas áreas, centroides de atividade associados a cada língua são indicados por (+) e locais de sobreposição entre as duas áreas são mostrados em **cor de laranja**. (Reproduzida, com permissão, de Kim et al., 1997.)

A. No participante bilíngue precoce, as localizações dos centros de atividade e das áreas para onde a atividade se espalha são indistinguíveis na resolução da fMRI (1,5 × 1,5 mm), como indicado pela grande proximidade dos dois (+) e pela região em cor de laranja, que indica sensibilidade a ambas as línguas.

B. No indivíduo bilíngue tardio, as localizações dos centros (+) e das áreas para onde a atividade se espalha no caso da língua nativa e da segunda língua são distinguíveis na mesma resolução.

do; pessoas surdas podem tornar-se afásicas para a linguagem de sinais após lesões no hemisfério esquerdo, mas não após lesões no hemisfério direito. Lesões no hemisfério esquerdo podem ter consequências bastante específicas para a produção de sinais, do mesmo modo que para a língua falada, afetando a compreensão dos sinais (após lesão na área de Wernicke), a gramática (após lesão na área de Broca) ou a fluência.

Essas observações ilustram três pontos. Primeiro, o processamento cognitivo da linguagem ocorre no hemisfério esquerdo e é independente das vias que processam as modalidades sensoriais e motoras utilizadas para a linguagem. Segundo, um sistema motor e auditivo completamente funcional não é condição necessária para o surgimento e o funcionamento das capacidades de linguagem no hemisfério esquerdo. Terceiro, a língua falada representa apenas uma de uma família de habilidades de linguagem mediadas pelo hemisfério esquerdo.

Estudos de outros comportamentos, além da linguagem, também levaram a conclusões semelhantes de que o encéfalo tem sistemas cognitivos distintos. Esses estudos demonstram que o processamento de informações complexas requer muitas áreas corticais e subcorticais distintas, porém interconectadas, cada uma delas envolvida no processamento de aspectos específicos dos estímulos sensoriais ou do movimento motor. Por exemplo, no sistema visual, uma via cortical dorsal está envolvida na percepção de *onde* um objeto está localizado no mundo externo, enquanto uma via ventral está envolvida na percepção de *o que* tal objeto é.

Os estados afetivos também são mediados por sistemas locais especializados no encéfalo

Apesar de evidências persuasivas da existência, no córtex, de sistemas localizados dedicados à linguagem, a ideia de que funções afetivas (emocionais) não poderiam ser mediadas por sistemas especializados restritos ainda persistia. Acreditava-se que a emoção deveria ser uma expressão da atividade de todo o encéfalo. Apenas recentemente essa visão foi modificada. Embora os sistemas neurais que governam a emoção não tenham sido mapeados tão precisamente quanto os sistemas sensoriais, motores e cognitivos, diferentes emoções podem ser induzidas pela estimulação de partes específicas do encéfalo em seres humanos ou em animais experimentais. A localização dos sistemas neurais que regulam a emoção tem sido demonstrada de forma notável em pacientes com certos distúrbios de linguagem e em pacientes com certo tipo de epilepsia que afeta a regulação dos estados afetivos.

Alguns pacientes afásicos não apenas manifestam defeitos cognitivos na linguagem, mas também têm problemas com aspectos afetivos da linguagem, como a entonação (prosódia). Esses aspectos afetivos estão representados no hemisfério direito e, de forma bastante surpreendente, a organização neural dos elementos afetivos da linguagem espelha a organização do conteúdo lógico da linguagem no hemisfério esquerdo. Lesões na área temporal direita, correspondente à área de Wernicke na região temporal esquerda, produzem distúrbios na compreensão de aspectos emocionais da fala, como a capacidade de perceber, a partir

do tom da voz de uma pessoa, se ela está descrevendo um evento triste ou alegre. Em contraste, lesões na área frontal direita, correspondente à área de Broca, levam a dificuldades na expressão de aspectos emocionais da fala.

Assim, neurônios necessários à linguagem também existem no hemisfério direito. De fato, há agora evidências consideráveis indicando que um hemisfério direito intacto é necessário para a apreciação de sutilezas semânticas da linguagem, como ironias, metáforas e ditos espirituosos, assim como o conteúdo emocional da fala. Há ainda evidências preliminares de que a capacidade de apreciar e produzir música envolva sistemas sediados no hemisfério direito.

Aprosódias, distúrbios de aspectos afetivos da linguagem localizados no hemisfério direito, são classificadas como sensoriais, motoras ou de condução, seguindo a classificação utilizada para as afasias.

Embora a localização da linguagem pareça ser inata, ela não está de forma alguma completamente determinada antes dos 7 ou 8 anos de idade. Crianças pequenas nas quais o hemisfério cerebral esquerdo tenha sofrido uma lesão grave no início da vida podem ainda desenvolver uma capacidade de compreender a linguagem essencialmente normal, mas o fazem a um custo, pois a capacidade dessas crianças de localizar objetos no espaço ou de raciocinar espacialmente está muito reduzida em comparação com aquela de crianças normais.

Estudos de pacientes com epilepsia crônica do lobo temporal fornecem outras sugestões referentes às áreas do encéfalo envolvidas na regulação dos estados afetivos. Esses pacientes manifestam alterações emocionais características, algumas das quais ocorrem apenas de forma passageira durante a própria crise (o chamado *fenômeno ictal*). Fenômenos ictais comuns incluem sentimentos de irrealidade: *déjà vu*, a sensação de ter estado em um lugar ou de ter passado por certa experiência anteriormente; alucinações visuais ou auditivas temporárias; sentimentos de despersonalização, medo ou raiva; delírios; sensações sexuais inadequadas e paranoia.

Alterações emocionais mais duradouras, no entanto, são observadas quando os pacientes não estão em crise. Esses *fenômenos interictais* são interessantes, pois se assemelham a uma síndrome psiquiátrica coerente. Tais pacientes perdem qualquer interesse em sexo, e o declínio no interesse sexual frequentemente é paralelo a um aumento na agressividade social. A maioria tem um ou mais traços distintos de personalidade; eles podem ser intensamente emotivos, ardentemente religiosos, extremamente moralistas ou totalmente desprovidos de humor. Em um contraste marcante, pacientes com focos de epilepsia fora do lobo temporal frequentemente não apresentam emoções ou comportamentos anormais.

Estudos recentes observaram que a estimulação elétrica de alta frequência do núcleo subtalâmico, parte do sistema motor, pode melhorar notavelmente os tremores característicos da doença de Parkinson, um distúrbio do movimento considerado no Capítulo 41. Alim-Louis Benabid e colaboradores descobriram que a estimulação dessa região também induz estados emocionais incomuns, incluindo euforia, libido aumentada, sentimentos de alegria, riso contagiante e hilaridade – aspectos da expressão emocional que estão deprimidos na doença de Parkinson. Um paciente que anteriormente estava deprimido e tinha pensamentos suicidas passou a sentir-se alegre e abandonou seus pensamentos sobre suicídio. Ele retomou a criatividade, iniciou diversos projetos diferentes, comprou um carro novo e começou a flertar com mulheres.

Por fim, outra estrutura importante envolvida na regulação da emoção é a amígdala, que se situa profundamente dentro dos hemisférios cerebrais. Seu papel na emoção foi descoberto em estudos sobre os efeitos de lesões dentro do lobo temporal, que produzem epilepsia. As consequências de lesões por irritação são exatamente opostas àquelas de lesões por destruição, que resultam de acidentes vasculares ou de traumas. Enquanto lesões por destruição levam a perdas de função, frequentemente pela desconexão de sistemas funcionais relacionados, a atividade elétrica induzida pela epilepsia pode aumentar a atividade nas regiões em que ocorre a crise epiléptica. No caso de crises envolvendo a amígdala, o aumento na atividade leva à expressão excessiva de emoção. A neurobiologia da emoção será considerada na Parte VII deste livro.

Os processos mentais são o produto final de interações entre unidades elementares de processamento no encéfalo

Há diversas razões para as evidências da localização das funções encefálicas – que parecem tão óbvias e instigantes em retrospecto – terem sido rejeitadas com tanta frequência no passado. Os frenologistas introduziram a ideia da localização de forma exagerada e sem evidências adequadas. Eles imaginavam cada região do córtex cerebral como um órgão mental independente, dedicado a um aspecto completo e distinto da personalidade, assim como o pâncreas e o fígado são órgãos digestórios independentes. A rejeição da frenologia por parte de Flourens e a dialética que se seguiu entre proponentes da visão dos campos agregados (contra a localização) e da conectividade celular (a favor da localização) foram respostas a uma teoria que era simplista e não apresentava evidências experimentais adequadas.

Como consequência da descoberta de Wernicke da organização modular da linguagem no encéfalo – centros de processamento interconectados seriais e paralelos com funções mais ou menos independentes –, acredita-se agora que todas as capacidades cognitivas resultem da interação de muitos mecanismos de processamento distribuídos em diversas regiões do encéfalo. Regiões encefálicas específicas não são responsáveis por faculdades mentais específicas, mas são *unidades elementares de processamento*. A percepção, o movimento, a linguagem, o pensamento e a memória são todos possibilitados pela interligação de regiões encefálicas determinadas que realizam o processamento serial e paralelo, cada uma delas tendo funções específicas. Como resultado, a lesão em uma única área não necessariamente resulta na perda completa de uma função (ou faculdade) cognitiva, como muitos neurologistas acreditavam no início. Mesmo que um comportamento inicialmente desapareça, ele poderá retornar parcialmente, na medida em que porções não lesionadas do encéfalo reorganizam suas conexões.

Assim, não é correto pensar em um processo mental sendo mediado por uma cadeia de células nervosas conectadas em série – uma célula conectada diretamente com a próxima –, pois, em tal arranjo, o processo todo será rompido quando uma única conexão for rompida. Uma metáfora mais realista é a de um processo consistindo em diversas vias paralelas em uma rede de comunicação que pode interagir e por fim convergir para um conjunto de células-alvo em comum. Um distúrbio no funcionamento de uma única via afeta a informação transmitida por ela, mas não necessariamente rompe todo o sistema. As partes remanescentes do sistema podem modificar seu desempenho para acomodar o rompimento de uma via.

O processamento modular no encéfalo foi aceito aos poucos, pois, até recentemente, era difícil demonstrar quais componentes de uma operação mental estavam representados em determinada via ou região encefálica. Além disso, não é fácil definir operações mentais de maneira que leve a hipóteses testáveis. Apenas durante as últimas décadas, com a convergência da psicologia cognitiva moderna e das ciências do encéfalo, passou-se a perceber que todas as funções mentais podem ser desmembradas em subfunções.

Para ilustrar esse ponto, deve-se considerar o modo como os seres humanos aprendem, armazenam e evocam informações acerca de objetos, pessoas e eventos. A simples introspecção sugere que cada fragmento do conhecimento é armazenado como uma representação única, que pode ser evocada em resposta a estímulos ou mesmo pela simples imaginação. Tudo aquilo que uma pessoa sabe acerca de sua avó, por exemplo, parece estar armazenado em uma representação completa, que é igualmente acessível se a pessoa a vê pessoalmente, ouve sua voz ou simplesmente pensa nela. A experiência humana, no entanto, não é um guia confiável para a forma como o conhecimento é armazenado na memória. O que uma pessoa conhece de sua avó não é armazenado como uma representação única, e sim subdividido em categorias distintas e armazenado separadamente. Uma região do encéfalo armazena informações acerca das características fisionômicas invariáveis que disparam o reconhecimento visual. A informação acerca de aspectos variáveis de sua face – a expressão e os movimentos dos lábios, relacionados à comunicação social – é armazenada em outra região. A capacidade de reconhecer a voz dela é mediada por outra região adicional.

O exemplo mais impressionante da organização modular dos processos mentais humanos é o achado de que o próprio sentido de ser – o ser autoconsciente coerente, a soma de tudo aquilo que se quer dizer quando se diz "eu" – é conseguido pela conexão de circuitos independentes nos dois hemisférios cerebrais, cada um mediando seu próprio sentido de autopercepção. A descoberta notável de que mesmo a consciência não é um processo unitário foi feita por Roger Sperry, Michael Gazzaniga e Joseph Bogen enquanto estudavam pacientes nos quais o corpo caloso – o principal trato que conecta os dois hemisférios cerebrais – fora seccionado como tratamento para a epilepsia. Eles descobriram que cada hemisfério tem uma consciência capaz de funcionar independentemente.

Assim, enquanto um paciente lia um livro de que gostava e que segurava em sua mão esquerda, o hemisfério direito, que controla a mão esquerda, mas não pode ler, achava aborrecido simplesmente olhar para o livro. O hemisfério direito então comandava que a mão esquerda largasse o livro! Outro paciente vestia suas roupas com a mão esquerda enquanto as tirava com a direita. Cada hemisfério tem uma mente própria! Além disso, o hemisfério dominante às vezes opinava acerca do desempenho do hemisfério não dominante, frequentemente manifestando um falso sentido de confiança em relação a problemas para os quais ele não podia saber a solução, pois a informação era fornecida exclusivamente pelo hemisfério não dominante.

Tais resultados trouxeram o estudo da consciência para o palco central nas neurociências. Como será visto nos Capítulos 19, 20 e 61, a consciência, incluindo a autoconsciência, antigamente domínio dos filósofos, tem sido estudada por neurobiólogos como Francis Crick, Christof Koch, Gerald Edelman e Stanislas Dehaene. Os neurobiólogos não se preocupam com a questão da subjetividade na experiência consciente. Eles concentram-se na compreensão dos correlatos neurais da consciência – o padrão de atividade neuronal associado a uma experiência consciente específica. Crick e Koch apresentaram, como foco de seus estudos, aquilo que consideraram a mais simples manifestação de consciência: a atenção seletiva na percepção visual. Eles acreditam que uma população especial e restrita de neurônios – talvez apenas uns poucos milhares de células – seja responsável por esse componente. Em contrapartida, Dehaene e Edelman acreditam que a consciência seja uma propriedade global do encéfalo, que envolve grande número de células nervosas e um sistema complexo de difusão de informação por pró-ação e circuitos de reentrada que fazem retroalimentação.

Como esses exemplos ilustram, a principal razão pela qual levou tanto tempo para a determinação de quais atividades mentais superiores são mediadas por certas regiões do encéfalo é o fato de esse ser o maior enigma biológico: a representação neural da consciência e da autoconsciência. Para que se possa estudar a relação entre um processo mental e regiões encefálicas específicas, deve-se inicialmente identificar os componentes do processo mental que está no foco da tentativa de explicação. De todos os comportamentos, no entanto, os processos mentais superiores são os mais difíceis de serem descritos, medidos objetivamente e desmembrados em seus componentes elementares. Além disso, a anatomia do encéfalo é imensamente complexa, e as estruturas e interconexões de suas muitas partes ainda não são compreendidas por completo.

Para analisar como uma atividade mental específica é processada no encéfalo, deve-se determinar não apenas quais aspectos da atividade ocorrem em quais regiões do encéfalo, mas também como a atividade mental é representada. Apenas na última década isso se tornou possível. Pela combinação de ferramentas conceituais da psicologia cognitiva com novas técnicas fisiológicas e métodos de imagem do encéfalo, podem-se agora visualizar as regiões do encéfalo envolvidas em determinados comportamentos. Pode-se também discernir como esses comportamentos podem ser descritos por um conjunto de operações mentais mais simples e mapeados em áreas interconectadas do encéfalo. De fato, a empolgação evidente nas neurociências hoje se origina da convicção de que, por

fim, tem-se ferramentas adequadas para investigar empiricamente o órgão das funções mentais e eventualmente desvendar os princípios biológicos que são a base do comportamento humano.

Eric R. Kandel
A. J. Hudspeth

Leituras selecionadas

Bear DM. 1979. The temporal lobes: an approach to the study of organic behavioral changes. In: MS Gazzaniga (ed). *Handbook of Behavioral Neurobiology.* Vol. 2, *Neuropsychology,* pp. 75–95. New York: Plenum.

Caramazza A. 1995. The representation of lexical knowledge in the brain. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language.* Vol. 1, *Decade of the Brain,* pp. 133–147. -Washington, DC: Library of Congress.

Churchland PS. 1986. *Neurophilosophy: Toward a Unified Science of the Mind-Brain.* Cambridge, MA: MIT Press.

Cooter R. 1984. *The Cultural Meaning of Popular Science: Phrenology and the Organization of Consent in Nineteenth-Century Britain.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Cowan WM. 1981. Keynote. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium,* pp. xi–xxi. Cambridge, MA: MIT Press.

Crick F, Koch C. 2003. A framework for consciousness. Nat Neurosci 6:119–126.

Edelman G. 2004. *Wider than the Sky: The Phenomenal Gift of Consciousness.* New Haven: Yale Univ. Press.

Ferrier D. 1890. *The Croonian Lectures on Cerebral Localisation.* London: Smith, Elder.

Geschwind N. 1974. *Selected Papers on Language and the Brain.* Dordrecht, Holland: Reidel.

Gregory RL. (ed). 1987. *The Oxford Companion to the Mind.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Harrington A. 1987. *Medicine, Mind, and the Double Brain: A Study in Nineteenth-Century Thought.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Harrison RG. 1935. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. Proc R Soc Lond B Biol Sci 118:155–196.

Jackson JH. 1884. The Croonian lectures on evolution and dissolution of the nervous system. Br Med J 1:591–593; 660–663; 703–707.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology,* pp. 3–27. San -Francisco: Freeman.

Kosslyn SM. 1988. Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. Science 240:1621–1626.

Marshall JC. 1988. Cognitive neurophysiology: the lifeblood of language. Nature 331:560–561.

Marshall JC. 1988. Cognitive neuropsychology: sensation and semantics. Nature 334:378.

Ojemann GA. 1995. Investigating language during awake neurosurgery. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language.* Vol. 1, *Decade of the Brain,* pp. 117–131. Washington, DC: Library of Congress.

Petersen SE. 1995. Functional neuroimaging in brain areas involved in language. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language.* Vol. 1, *Decade of the Brain,* pp. -109–116. Washington DC: Library of Congress.

Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. 1988. Localization of cognitive operations in the human brain. Science 240:1627–1631.

Ross ED. 1984. Right hemisphere's role in language, affective behavior and emotion. Trends Neurosci 7:342–346.

Shepherd GM. 1991. *Foundations of the Neuron Doctrine.* New York: Oxford Univ. Press.

Sperry RW. 1968. Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. Harvey Lect 62:293–323.

Young RM. 1990. *Mind, Brain and Adaptation in the Nineteenth Century.* New York: Oxford Univ. Press.

Referências

Adrian ED. 1941. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. J Physiol (Lond) 100: 159–191.

Bernard C. 1878–1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux.* Vols. 1, 2. Paris: Baillière.

Boakes R. 1984. *From Darwin to Behaviourism: Psychology and the Minds of Animals.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Broca P. 1865. Sur le siége de la faculté du langage articulé. Bull Soc Anthropol 6:377–393.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zeelenbaues.* Leipzig: Barth.

Damasio H, Tranel D, Grabowski TJ, Adolphs R, Damasio AR. 2004. Neural systems behind word and concept retrieval. Cognition 92:179–229.

Darwin C. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* London: Murray.

Descartes R. [1649] 1984. *The Philosophical Writings of Descartes.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

DuBois-Reymond E. 1848–1849. *Untersuchungen über thierische Elektrizität.* Vols. 1, 2. Berlin: Reimer.

Ehrlich P. 1913. Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and results. Lancet 2:445–451.

Flourens P. 1824. Recherches expérimentales. Archiv Méd 2:321–370; Cited and translated by P Flourens, JMD Olmsted. In: EA Underwood (ed). 1953. *Science, Medicine and History,* 2:290–302. London: Oxford Univ. Press.

Flourens P. 1824. *Recherches Expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du Système Nerveux, dans les Animaux Vertébrés.* Paris: Chez Crevot.

Fritsch G, Hitzig E. 1870. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wiss Med, pp. -300–332; 1960. Reprinted in: G. von Bonin (transl). *Some Papers on the Cerebral Cortex,* pp. 73–96. Springfield, IL: Thomas.

Gall FJ, Spurzheim G. 1810. *Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en Général, et du Cerveau en Particulier, avec des Observations sur la Possibilité de Reconnoître Plusieurs Dispositions Intellectuelles et Morales de l'Homme et des Animaux, par la Configuration de leurs Têtes.* Paris: Schoell.

Galvani L. [1791] 1953. *Commentary on the Effect of Electricity on Muscular Motion.* RM Green (transl). Cambridge, MA: Licht.

Gazzaniga MS, LeDoux JE. 1978. *The Integrated Mind.* New York: Plenum.

Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. Sci Am 241(3):180–199.

Goldstein K. 1948. *Language and Language Disturbances: Aphasic Symptom Complexes and Their Significance for Medicine and Theory of Language.* New York: Grune & Stratton.

Golgi C. [1906] 1967. The neuron doctrine: theory and facts. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901–1921,* pp. 189–217. Amsterdam: Elsevier.

Head H. 1921. Release of function in the nervous system. Proc R Soc Lond B Biol Sci 92:184–209.

Head H. 1926. *Aphasia and Kindred Disorders of Speech.* Vols. 1, 2. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1963. Reprint. New York: Hafner.

Heilman KM, Scholes R, Watson RT. 1975. Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38:69–72.

Kim KSH, Relkin NR, Lee KM, Hirsch J. 1997. Distinct cortical areas associated with native and second languages. Nature 388: 171–174.

Krack P, Kumar R, Ardouin C, Dowsey PL, McVicker JM, Benabid A-L, Pollak P. 2001. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. Mov Disord 16:867–75.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170–194.

Lashley KS. 1929. *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain.* Chicago: Univ. Chicago Press.

Lashley KS, Clark G. 1946. The cytoarchitecture of the cerebral cortex of *Ateles:* a critical examination of architectonic studies. J Comp Neurol 85:223–305.

Locke J. 1690. *An Essay Concerning Human Understanding. In Four Books.* London: printed for T. Bassett.

Loeb J. 1918. *Forced Movements, Tropisms and Animal Conduct.* Philadelphia: Lippincott.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1–24.

McCarthy RA, Warrington EK. 1988. Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. Nature 334: 428–430.

Müller J. 1834–1840. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen.* Vols. 1, 2. Coblenz: Hölscher.

Musso M, Moro A, Glanche V, Rijntes M, Reichenbach J, Büchel C, Weiler C. 2003. Broca's area and the language instinct. Nat Neurosci 6:774–781.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen, Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas,* 3rd rev. ed. Berlin: Springer.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Penfield W. 1954. Mechanisms of voluntary movement. Brain 77:1–17.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain-Mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1989. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. J Cogn Neurosci 1:153–170.

Posner MI, Carr TH. 1992. Lexical access and the brain: anatomical constraints on cognitive models of word recognition. Am J Psychol 105:1–26.

Ramón y Cajal S. [1892] 1977. A new concept of the histology of the central nervous system. DA Rottenberg (transl). (See also historical essay by SL Palay, preceding Ramón y Cajal's paper.) In: DA Rottenberg, FH Hochberg (eds). *Neurological Classics in Modern Translation,* pp. 7–29. New York: Hafner.

Ramón y Cajal S. [1906] 1967. The structure and connexions of neurons. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901–1921,* pp. 220–253. Amsterdam: Elsevier.

Ramón y Cajal S. [1908] 1954. *Neuron Theory or Reticular Theory? Objective Evidence of the Anatomical Unity of Nerve Cells.* MU Purkiss, CA Fox (transl). Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas Instituto Ramón y Cajal.

Ramón y Cajal S. 1937. *1852–1934. Recollections of My Life.* EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

Rose JE, Woolsey CN. 1948. Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. J Comp Neurol 89:279–347.

Ross ED. 1981. The aprosodias: functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. Arch Neurol 38:561–569.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System,* 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Spurzheim JG. 1825. *Phrenology, or the Doctrine of the Mind,* 3rd ed. London: Knight.

Swazey JP. 1970. Action proper and action commune: the localization of cerebral function. J Hist Biol 3:213–234.

von Helmholtz H. 1850. On the rate of transmission of the nerve impulse. Monatsber Preuss Akad Wiss Berlin, pp. 14–15. Translated in: W Dennis (ed). 1948. *Readings in the History of Psychology,* pp. 197–198. New York: Appleton-Century-Crofts.

Wernicke C. 1908. The symptom-complex of aphasia. In: A Church (ed). *Diseases of the Nervous System,* pp. 265–324. New York: Appleton.

Zurif E. 1974. Auditory lateralization, prosodic and syntactic factors. Brain Lang 1:391–401.

2

As células nervosas, os circuitos neurais e o comportamento

A IMPRESSIONANTE VARIEDADE DO COMPORTAMENTO HUMANO depende de uma gama sofisticada de receptores sensoriais conectados a um órgão neural altamente flexível – o encéfalo – que seleciona, dentre o fluxo de sinais sensoriais, aqueles eventos ambientais que são importantes para o indivíduo. Em outras palavras, o encéfalo organiza ativamente a percepção, parte da qual é armazenada na memória para referência futura, e outra parte é transformada em respostas comportamentais imediatas. Tudo isso é realizado por células nervosas interconectadas.

Células nervosas individuais, ou neurônios, são as unidades básicas do encéfalo. O encéfalo humano possui um enorme número dessas células, da ordem de 10^{11} neurônios, que podem ser classificadas em, no mínimo, mil diferentes tipos. Mesmo assim, a complexidade do comportamento humano depende mais da organização dos neurônios em circuitos anatômicos com funções precisas do que de sua variedade. Um princípio organizacional fundamental do encéfalo, portanto, é que as células nervosas com propriedades similares podem produzir ações diferentes de acordo com a maneira como se interconectam.

Uma vez que relativamente poucos princípios de organização podem gerar uma complexidade considerável, é possível entender muito sobre como o sistema nervoso gera um comportamento com foco em cinco características básicas do sistema nervoso:

1. os componentes estruturais das células nervosas individuais;
2. os mecanismos pelos quais os neurônios produzem sinais dentro e entre eles;
3. os padrões de conexões das células nervosas entre si e com seus alvos, como músculos e glândulas;
4. a relação de diferentes padrões de interconexão com diferentes tipos de comportamento;
5. as formas de modificação, pela experiência, de neurônios e suas conexões.

As várias partes deste livro são organizadas de acordo com os cinco tópicos principais, acima referidos. Neste capítulo, oferecemos uma visão geral do controle neural do comportamento, introduzindo tais tópicos em conjunto. Primeiramente, consideraremos a estrutura e a função dos neurônios e das células gliais que os cercam e sustentam. Depois, examinaremos como as células individuais organizam e transmitem sinais e como a sinalização entre algumas células nervosas interconectadas produz um comportamento simples, o reflexo patelar. Finalmente, consideraremos como as mudanças na sinalização por células específicas podem modificar o comportamento.

O sistema nervoso possui dois tipos de células

Há duas classes principais de células no sistema nervoso: células nervosas, ou neurônios, e células gliais, ou glia.

As células nervosas são as unidades sinalizadoras do sistema nervoso

Um neurônio típico tem quatro regiões morfologicamente definidas: (1) o corpo celular, (2) os dendritos, (3) o axônio e (4) os terminais pré-sinápticos (Figura 2-1). Como veremos adiante, cada região tem um papel distinto na geração de sinais e na comunicação com outras células nervosas.

O corpo celular, ou *soma*, é o centro metabólico da célula. Contém o núcleo, que possui os genes da célula, e o retículo endoplasmático, uma extensão do núcleo onde proteínas celulares são sintetizadas. O corpo celular geralmente origina dois tipos de processos: vários *dendritos* curtos e um *axônio* longo e tubular. Os dendritos ramificam-se de forma semelhante a uma árvore e são o principal aparato para recepção de sinais aferentes de outras células nervosas. O axônio tipicamente estende-se até certa distância do corpo celular e carrega sinais a outros neurônios. Um axônio pode transportar sinais elétricos por longas distâncias, de 0,1 mm a 2 m. Esses sinais elétricos, chamados *potenciais de ação*, são iniciados em uma zona especializada de disparo (zona de gatilho) próxima à origem do axônio, chamada *segmento inicial*, a partir da qual esses potenciais se propagam através do axônio sem falhas ou distorções, a velocidades de 1 a 100 m/s. A amplitude de um potencial de ação viajando pelo axônio se mantém constante a 100 mV porque o potencial de ação é um impulso tudo-ou-nada que se regenera a intervalos regulares ao longo do axônio (Figura 2-2).

Potenciais de ação são os sinais pelos quais o encéfalo recebe, analisa e transmite a informação. Esses sinais são altamente estereotipados em todo o sistema nervoso, mesmo que iniciados por uma grande variedade de eventos ambientais que nos atingem – da luz ao contato mecânico, de odores a ondas de pressão. Os sinais que transmitem informação sobre visão são idênticos aos que carregam informação sobre odores. Eis um princípio básico da função cerebral: a informação transmitida por um potencial de ação é determinada não pela forma do sinal, mas pela via trafegada pelo sinal no encéfalo. O encéfalo analisa e interpreta os padrões de sinais elétricos aferentes e suas vias, criando nossas sensações de visão, tato, olfato e audição.

Para aumentar a velocidade de condução dos potenciais de ação, grandes axônios são enrolados em uma substância lipídica isolante, a *mielina*. A bainha de mielina é interrompida a intervalos regulares pelos nodos de Ranvier,

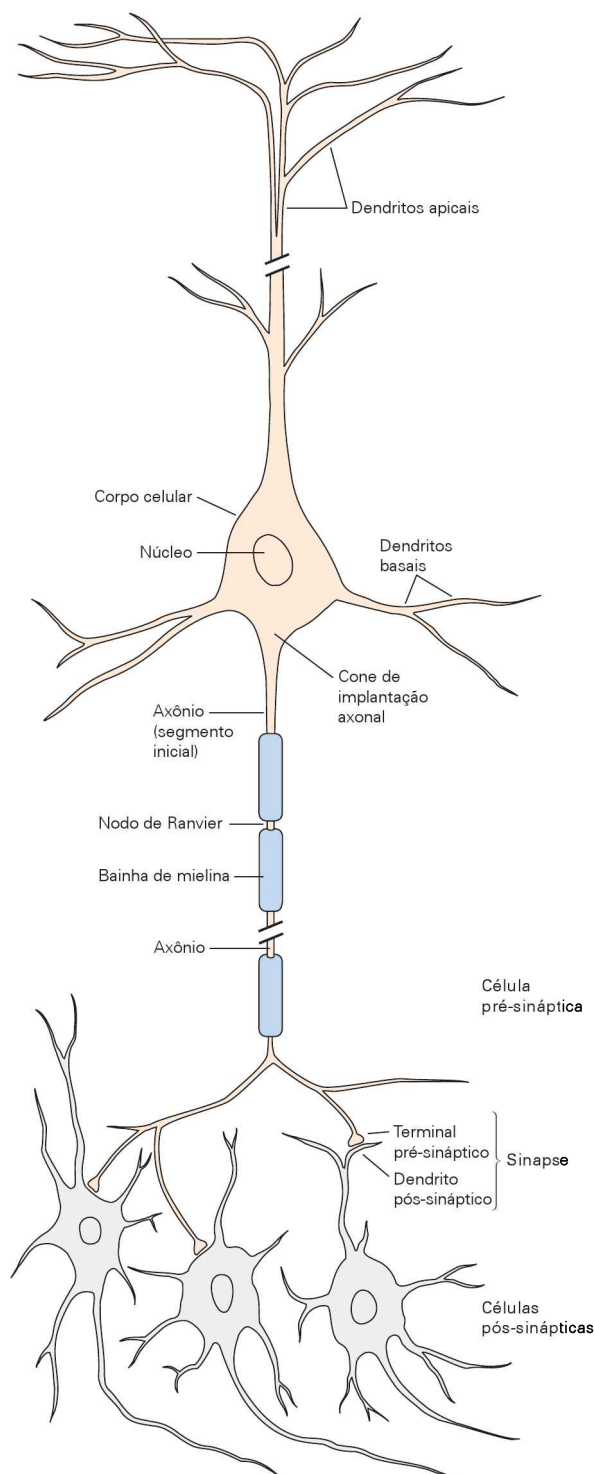



Figura 2-1 **A estrutura do neurônio.** A maioria dos neurônios no sistema nervoso dos vertebrados tem várias características principais em comum. O corpo celular contém o núcleo, o depósito da informação genética, e origina dois tipos de processos celulares: axônios e dendritos. Os axônios são o elemento transmissor dos neurônios; variam bastante em comprimento, e alguns se estendem por mais de 2 metros dentro do corpo. A maioria dos axônios no sistema nervoso central é muito fina (entre 0,2 μm e 20 μm de diâmetro) em comparação com o diâmetro do corpo celular (50 μm ou mais). Muitos axônios são isolados por uma bainha gordurosa de mielina, que é interrompida regularmente em alguns pontos chamados nodos de Ranvier. O potencial de ação, sinal condutor da célula, é iniciado no segmento inicial do axônio e propaga-se para a sinapse, local no qual os sinais se transmitem de um neurônio a outro. As ramificações do axônio do neurônio pré-sináptico transmitem sinais para a célula pós-sináptica. As ramificações de um único axônio podem formar sinapses com até mil neurônios pós-sinápticos. Os dendritos apicais e basais junto com o corpo celular são os elementos aferentes (de entrada) do neurônio, recebendo sinais de outros neurônios.

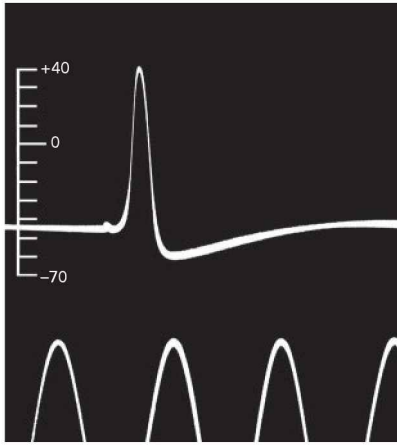



Figura 2-2 Este traçado histórico foi o primeiro registro intracelular de um potencial de ação publicado. Foi registrado em 1939, por Hodgkin e Huxley em um axônio gigante da lula, usando eletrodos capilares de vidro preenchidos com água do mar. Os pulsos temporais são separados por 2 ms. A escala vertical indica o potencial do eletrodo interno em milivolts, sendo a água do mar externa tomada como o potencial zero. (Reproduzida, com permissão, de Hodgkin e Huxley, 1939.)

pontos do axônio não isolados pela mielina, onde o potencial de ação é regenerado. Voltaremos a tratar da mielinização no Capítulo 4 e de potenciais de ação no Capítulo 7.

Próximo ao seu final, o axônio se divide em finas ramificações que contatam outros neurônios em zonas especializadas de comunicação chamadas *sinapses*. A célula nervosa que está transmitindo o sinal é chamada célula *pré-sináptica*; a célula receptora do sinal é a célula *pós-sináptica*. A célula pré-sináptica transmite sinais por regiões especializadas dilatadas em suas ramificações axonais, chamadas *terminais pré-sinápticos* ou *terminais nervosos*. As células pré-sinápticas e pós-sinápticas são separadas por um espaço muito estreito, a *fenda sináptica*. A maioria dos terminais pré-sinápticos termina nos dendritos dos neurônios pós-sinápticos, mas os terminais podem também fazer contato com o corpo celular ou, menos frequentemente, no início ou extremidade do axônio da célula receptora (ver Figura 2-1).

Como visto no Capítulo 1, Ramón y Cajal foi o responsável por grande parte das evidências iniciais da doutrina neuronal, o princípio de que cada neurônio é uma célula distinta com processos específicos que surgem de seu corpo celular e que os neurônios são as unidades sinalizadoras do sistema nervoso. Em retrospecto, é difícil avaliar como foi difícil persuadir os cientistas dessa ideia elementar. Diferentemente de outros tecidos, nos quais as células têm formas simples e cabem em um único campo do microscópio óptico, as células nervosas têm formas complexas. Os padrões elaborados de dendritos e o curso aparentemente infinito de alguns axônios a princípio tornou muito difícil estabelecer uma relação entre tais elementos. Mesmo depois que os anatomistas Jacob Schleiden e Theodor Schwann estabeleceram a teoria celular no início da década de 1830 – e a ideia de que as células são as unidades estruturais de todos os seres vivos se tornou um dogma central da Biologia –, a maioria dos anatomistas não aceitava que a teoria celular se aplicava ao encéfalo, o qual imaginavam ser uma estrutura reticular contínua de processos muito finos, em formato de teia.

A coerência sobre a estrutura do neurônio não se tornou clara até o fim do século XIX, quando Ramón y Cajal começou a usar o método de coloração com prata introduzido por Golgi. Ainda utilizado nos dias de hoje, esse método possui duas vantagens. Primeiro, de uma maneira randômica que não é compreendida, a solução de prata cora apenas por volta de 1% das células de qualquer região cerebral específica, tornando possível examinar um único neurônio isolado da sua vizinhança. Segundo, os neurônios que são efetivamente corados ficam inteiramente delineados, incluindo corpo celular, axônio e árvore dendrítica completa. Essa coloração revela que não há continuidade citoplasmática entre neurônios, mesmo nas sinapses entre duas células.

Ramón y Cajal aplicou o método de Golgi para visualizar o sistema nervoso embrionário de muitos animais e também humanos. Examinando a estrutura dos neurônios em quase todas as regiões do sistema nervoso, ele pode descrever classes de células nervosas e mapear as conexões precisas entre muitas delas. Assim, Ramón y Cajal adicionou, além da doutrina neuronal, outros dois princípios da organização neural que seriam particularmente valiosos no estudo da comunicação no sistema nervoso.

O primeiro deles tornou-se conhecido como o *princípio da polarização dinâmica*. Estabelece que sinais elétricos dentro de uma célula nervosa fluem apenas em uma direção: dos sítios receptivos neuronais, geralmente os dendritos e o corpo celular, para a região da zona de gatilho (ou zona de disparo) do axônio. De lá, o potencial de ação propaga-se por toda a extensão do axônio até seus terminais. Na maioria dos neurônios estudados até agora, os sinais elétricos de fato trafegam em um sentido. Mais adiante, neste capítulo, é descrita a base fisiológica de tal princípio.

O outro princípio proposto por Ramón y Cajal é o da *especificidade conectiva*, que postula que as células nervosas não fazem conexões randômicas entre si na formação das redes neurais. Em vez disso, cada célula faz conexões específicas – em pontos de contato particulares –, com certas células-alvo pós-sinápticas, mas não com outras. Os princípios da polarização dinâmica e da especificidade conectiva são a base da moderna abordagem conexionista para estudo do encéfalo.

Ramón y Cajal também esteve entre os primeiros a perceber que a característica que mais distingue um tipo de neurônio de outro é a forma, especificamente o número de processos que se originam do corpo celular. Os neurônios são, portanto, classificados em três grandes grupos: unipolares, bipolares e multipolares.

Neurônios unipolares são os mais simples porque possuem um único processo primário, que geralmente origina muitas ramificações. Uma ramificação atua como axônio, e as outras, como estruturas receptivas (Figura 2-3A). Essas células são predominantes no sistema nervoso de invertebrados; em vertebrados, fazem parte do sistema nervoso autônomo*.

Neurônios bipolares têm um corpo oval que origina dois processos distintos: uma estrutura dendrítica, que recebe sinais da periferia do organismo, e um axônio, que carre-

* N. de R.T. Diferentes termos são empregados para designar este sistema: sistema nervoso autônomo, sistema neurovegetativo ou sistema motor visceral.

ga essa informação para o sistema nervoso central (Figura 2-3B). Muitas células sensoriais são bipolares, inclusive as da retina e as do epitélio olfatório nasal. Os neurônios sensoriais que transmitem sinais de tato, pressão e dor à medula espinal são variantes das células bipolares chamadas de *pseudounipolares*. Essas células se desenvolvem inicialmente como bipolares, mas os dois processos celulares se fundem em uma estrutura única e contínua que se origina de um ponto único no corpo celular. O axônio divide-se em duas ramificações, uma se dirigindo à periferia (para receptores sensoriais na pele, articulações e músculos), e outra para a medula espinal (Figura 2-3C).

Neurônios multipolares são os predominantes no sistema nervoso de vertebrados. Possuem comumente um único axônio e muitas estruturas dendríticas originadas de vários pontos ao redor do corpo celular (Figura 2-3D). Células multipolares variam muito na forma, especialmente no comprimento de seus axônios e na extensão, nas dimensões e na complexidade de suas ramificações dendríticas. Via de regra, a extensão das ramificações correlaciona-se

A Célula unipolar
Terminais axonais
Axônio
Dendritos
Corpo celular
Neurônio de invertebrado

B Célula bipolar
Dendritos
Corpo celular
Axônio
Célula bipolar da retina

C Célula pseudounipolar
Dendritos
Axônio periférico para pele e músculos
Corpo celular
Processo único bifurcado
Axônio central
Terminais axonais
Célula ganglionar da raiz dorsal

D Três tipos de células multipolares
Dendritos
Corpo celular
Axônio
Neurônio motor da medula espinal
Dendrito apical
Corpo celular
Dendrito basal
Axônio
Célula piramidal do hipocampo
Dendritos
Corpo celular
Axônio
Célula de Purkinje do cerebelo

Figura 2-3 Neurônios são classificados como unipolares, bipolares ou multipolares, de acordo com o número de processos que se originam do corpo celular.

A. Células unipolares têm um único processo originado da célula. Diferentes segmentos servem como superfícies receptoras ou terminais de liberação. Células unipolares são características do sistema nervoso de invertebrados.

B. Células bipolares têm dois tipos de processos que são especializados funcionalmente. O dendrito recebe sinais elétricos, e o axônio os transmite para outras células.

C. Células pseudounipolares são variantes das células bipolares que transmitem informação somatossensorial para a medula espinal. Durante o desenvolvimento, os dois processos da célula bipolar embrionária se fundem e emergem do corpo celular como um único processo que tem dois segmentos funcionalmente distintos. Ambos os segmentos funcionam como axônios: um se estende para a periferia (pele ou músculo), e o outro, para o centro da medula espinal. (Adaptada, com permissão, de Ramón y Cajal, 1933.)

D. Células multipolares têm um único axônio e muitos dendritos. Elas são o tipo de neurônio mais comum no sistema nervoso de mamíferos. Três exemplos ilustram a grande diversidade dessas células: os neurônios motores espinais inervam as fibras dos músculos esqueléticos; as células piramidais têm um corpo celular aproximadamente triangular; os dendritos emergem tanto do ápice (dendritos apicais) quanto da base (dendritos basais). As células piramidais são encontradas no hipocampo e por todo o córtex cerebral. As células de Purkinje do cerebelo são caracterizadas por uma árvore dendrítica rica e extensa, que acomoda uma enorme aferência sináptica. (Adaptada, com permissão, de Ramón y Cajal, 1933.)

com o número de contatos sinápticos feitos por outros neurônios. Um neurônio motor espinal com um número relativamente pequeno de dendritos recebe por volta de 10 mil contatos – 1 mil no corpo celular e 9 mil nos dendritos. A árvore dendrítica de uma célula de Purkinje no cerebelo é muito maior e mais ramificada, recebendo até um milhão de contatos.

As células nervosas são também classificadas em três categorias funcionais principais: neurônios sensoriais, neurônios motores e interneurônios. Neurônios sensoriais carregam a informação de sensores periféricos do organismo para o sistema nervoso, objetivando tanto a percepção quanto a coordenação motora. Alguns neurônios sensoriais primários são chamados de aferentes, e as duas denominações são usadas como sinônimos. O termo *aferente* (transmitido para o sistema nervoso) aplica-se a toda a informação que atinge o sistema nervoso central vinda da periferia, independentemente de essa informação levar ou não à sensação. O termo *sensorial* deveria, no seu sentido estrito, ser aplicado apenas às aferências que levam à percepção. Neurônios motores carregam comandos do encéfalo ou da medula espinal para os músculos e glândulas (informação eferente). Os interneurônios são os mais numerosos e subdividem-se em duas classes: neurônios de retransmissão (relés) e locais. Interneurônios de retransmissão ou de projeção têm axônios longos e transmitem sinais por distâncias consideráveis, de uma região encefálica a outra. Interneurônios locais têm axônios curtos porque formam conexões com neurônios próximos em circuitos locais.

Cada classificação funcional pode ser subdividida ainda mais. Os interneurônios sensoriais são classificados de acordo com o tipo de estímulo sensorial ao qual respondem, e essas classificações iniciais podem ainda ser desmembradas em muitos subgrupos de acordo com localização, densidade e tamanho. Por exemplo, interneurônios das células ganglionares da retina, que respondem à luz, são classificados em 13 tipos, com base no tamanho da árvore dendrítica, na densidade das ramificações e na profundidade da sua localização em camadas específicas da retina (Figura 2-4).

Células gliais dão suporte às células nervosas

As células gliais são muito mais numerosas do que os neurônios – há 2 a 10 vezes mais glia do que neurônios no sistema nervoso central dos vertebrados. O nome dessas células deriva do grego, "cola", mas não é comum a glia ligar as células nervosas uma a outra; em vez disso, essas células circundam os corpos celulares, axônios e dendritos dos neurônios. A glia difere morfologicamente dos neurônios, pois não forma dendritos ou axônios. Também difere funcionalmente: embora originem-se das mesmas células precursoras embrionárias, as células gliais não têm as mesmas propriedades da membrana dos neurônios, não são eletricamente excitáveis e não estão diretamente envolvidas na sinalização elétrica, que é a função das células nervosas.

Há muitos tipos de células gliais. Como será discutido no Capítulo 4, a diversidade na morfologia das células gliais sugere que a glia seja provavelmente tão heterogênea quanto os neurônios. Ainda assim, a glia no sistema nervoso dos vertebrados pode ser dividida em duas classes principais: micróglia e macróglia. Micróglias são células do sistema imunológico, mobilizadas contra antígenos presentes e que se tornam fagócitos durante trauma, infecção ou doenças degenerativas. Há três tipos principais de macróglias: oligodendrócitos, células de Schwann e astrócitos. No encéfalo humano, por volta de 80% de todas a células são macróglias. Dessas, aproximadamente metade são oligodendrócitos, e metade, astrócitos.

Oligodendrócitos e células de Schwann são células pequenas com relativamente poucos processos. Ambas formam a bainha de mielina que envolve e isola o axônio,

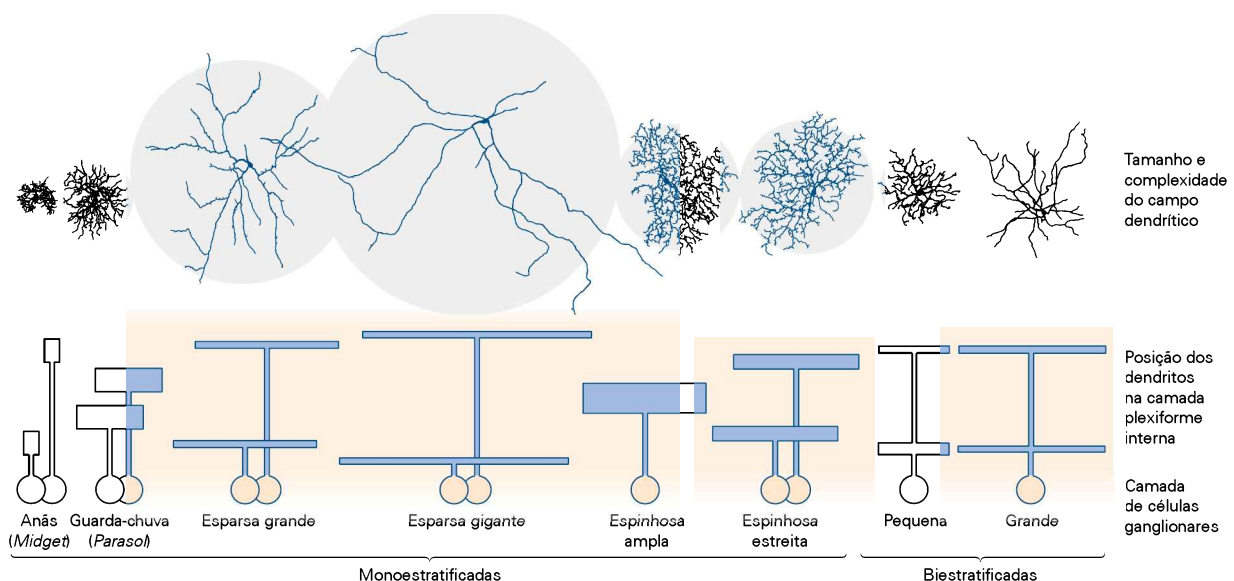



Figura 2-4 Os neurônios sensoriais podem ser subdivididos em grupos funcionalmente distintos. A coloração fotodinâmica distingue 13 tipos de células ganglionares da retina com base na sua forma dendrítica e profundidade da posição na retina. (Reproduzida, com permissão, de Dacey et al., 2003.)

enrolando firmemente seus processos membranosos em espiral ao redor desse axônio. Oligodendrócitos são encontrados no sistema nervoso central: cada célula envolve de 1 até 30 segmentos axonais (chamados internodulares), dependendo do diâmetro do axônio (Figura 2-5A). Células de Schwann ocorrem no sistema nervoso periférico, onde cada uma circunda um único segmento de um axônio (Figura 2-5B). Com a mielinização, oligodendrócitos e células de Schwann influenciam os axônios, aumentando a condução do sinal e segregando canais iônicos dependentes de voltagem em domínios axonais distintos (chamados nodos de Ranvier).

Astrócitos, a terceira das classes principais de células gliais, devem seu nome aos seus corpos celulares irregulares, semelhantes a estrelas, e grande número de processos (Figura 2-5C). Compreendem dois tipos principais. Astrócitos protoplásmicos são encontrados nas substância cinzenta, e seus vários processos terminam em forma de folha. Astrócitos fibrosos são encontrados na substância branca e têm processos longos e finos que contêm grandes feixes de filamentos intermediários firmemente empacotados. Ambos os tipos de astrócitos possuem dilatações finais ("pés") que circundam e fazem contato com capilares e arteríolas por todo o encéfalo (Figura 2-5C). Os processos em forma de folha dos astrócitos protoplásmicos circundam os corpos das células nervosas e as sinapses, enquanto as terminações dos astrócitos fibrosos fazem contato com os axônios nos nodos de Ranvier.

As funções dos astrócitos ainda são desconhecidas. Acredita-se que elas não sejam essenciais para o processamento de informações, mas deem suporte aos neurônios de quatro formas:

1. Os astrócitos separam as células, isolando, assim, grupos neuronais e conexões sinápticas umas das outras.
2. Por serem altamente permeáveis a K^+, os astrócitos ajudam a regular as concentrações de K^+ no espaço entre neurônios. Como será visto, K^+ flui para fora dos neurônios quando disparam. O disparo repetitivo pode criar um excesso de K^+ extracelular que interferiria na sinalização entre células vizinhas. Os astrócitos podem captar o excesso de K^+ e, assim, manter a eficiência da sinalização entre os neurônios.
3. Os astrócitos atuam em outras tarefas de manutenção importantes que promovem a sinalização eficiente entre os neurônios. Por exemplo, como se verá adiante, captam neurotransmissores das zonas sinápticas após a liberação.
4. Os astrócitos ajudam a nutrir os neurônios vizinhos liberando fatores de crescimento.

Embora não gerem potenciais de ação, as células gliais recentemente foram descritas como participantes nos processos de sinalização neurônio-gliais. O significado dessa sinalização ainda é pouco compreendido, mas ela pode ativamente auxiliar na regulação do desenvolvimento e funcionamento da sinapse (Capítulo 4).

A Oligodendrócito

Nodos de Ranvier

B Célula de Schwann

Camadas de mielina

Célula de Schwann

Núcleo

Porção interna

Axônio

C Astrócito

Capilar

Pé

Astrócito fibroso

Pé

Neurônio

Nodos de Ranvier

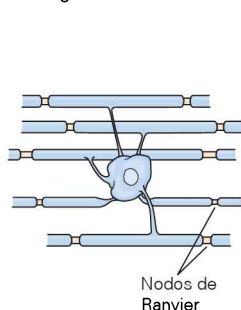
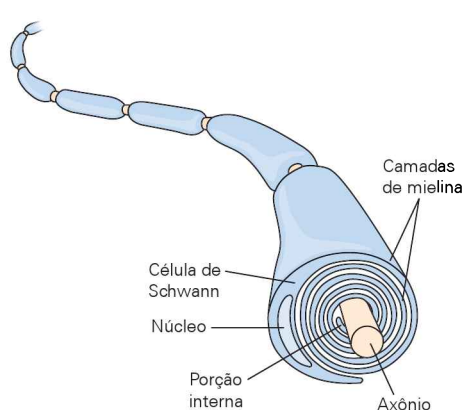
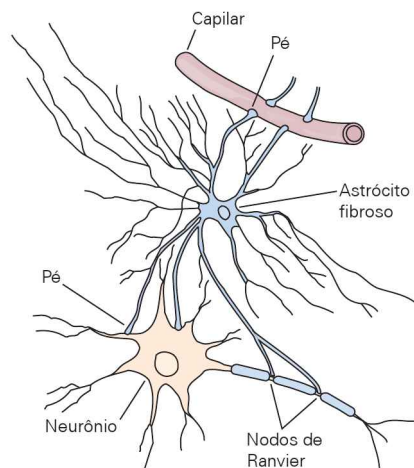



Figura 2-5 Os principais tipos de células gliais são oligodendrócitos e astrócitos no sistema nervoso central e células de Schwann no sistema nervoso periférico.

A. Os oligodendrócitos são células pequenas com relativamente poucos processos. Na substância branca encefálica, como mostrado aqui, fornecem a bainha de mielina que envolve os axônios. Um único oligodendrócito pode enrolar seus processos membranosos ao redor de vários axônios. Na substância cinzenta perineural, os oligodendrócitos envolvem e dão suporte aos corpos celulares de neurônios.

B. Células de Schwann fornecem a bainha de mielina para axônios no sistema nervoso periférico. Durante o desenvolvimento, várias células de Schwann são posicionadas ao longo da extensão de um único axônio. Cada célula forma uma bainha de mielina de aproximadamente 1 mm de extensão entre dois nodos de Ranvier. A bainha desenvolve-se conforme a porção interna da célula de Schwann se volta ao redor do axônio muitas vezes, enrolando o axônio em camadas de membrana. De fato, as camadas de mielina são mais compactas do que mostrado aqui. (Adaptada, com permissão, de Alberts et al., 2002.)

C. Os astrócitos, a maior classe de células gliais do sistema nervoso central, são caracterizados por seu formato estelar e amplas terminações em seus processos ("pés"). Considerando que essas terminações colocam os astrócitos em contato tanto com capilares quanto com neurônios, acredita-se que os astrócitos tenham uma função nutritiva. Os astrócitos também têm um importante papel na manutenção da barreira hematencefálica. (Ver Apêndice D.)

Cada célula nervosa é parte de um circuito que tem uma ou mais funções comportamentais específicas

Cada comportamento é mediado por conjuntos específicos de neurônios interconectados, e a função comportamental de cada neurônio é determinada por suas conexões com outros neurônios. Esse fato é ilustrado por um comportamento simples, o reflexo patelar. Tal reflexo é iniciado quando um desequilíbrio transitório do corpo estira os músculos quadríceps extensores da coxa. O estiramento elicita uma informação sensorial que é transmitida aos neurônios motores, que, por sua vez, enviam comandos ao músculos extensores para que se contraiam de forma a restaurar o equilíbrio. Esse reflexo é útil da perspectiva clínica, mas o mecanismo envolvido é importante porque mantém continuamente o tônus normal no quadríceps e evita que os nossos joelhos se dobrem quando levantamos ou caminhamos.

O tendão do quadríceps femoral, um músculo extensor que movimenta a perna, está ligado à tíbia por meio do tendão do joelho. Estimular esse tendão logo abaixo da patela estira o quadríceps femoral. Esse estiramento inicia a contração reflexa do músculo quadríceps para produzir o conhecido reflexo patelar. Aumentando a tensão de um grupo específico de músculos, o reflexo de estiramento muda a posição da perna, lançando-a subitamente para a frente (Figura 2-6).

Os corpos celulares dos neurônios sensoriais envolvidos no reflexo patelar estão agrupados próximos à medula espinal nos gânglios da raiz dorsal. Eles são células pseudounipolares. Uma ramificação do axônio de cada célula vai até o músculo quadríceps na periferia, enquanto a outra se direciona centralmente para a medula espinal. O ramo que inerva o quadríceps faz contato com receptores sensíveis ao estiramento (fusos musculares) e é estimulado quando o músculo é estirado. O ramo que atinge a medula espinal forma conexões excitatórias com neurônios motores que inervam o quadríceps e controlam a sua contração. Esse ramo também faz contato com interneurônios que *inibem* os neurônios motores que controlam os músculos flexores opositores (Figura 2-6). Esses interneurônios locais não estão envolvidos na produção do reflexo patelar em si, mas, coordenando a ação motora, aumentam a estabilidade do reflexo. Assim, os sinais elétricos que produzem o reflexo carregam quatro tipos de informação:

1. A informação sensorial é transmitida ao sistema nervoso central (medula espinal) a partir do músculo.
2. Comandos motores do sistema nervoso central são enviados aos músculos responsáveis pelo reflexo patelar.
3. Comandos inibitórios são enviados aos neurônios motores que inervam músculos opositores, provendo coordenação da ação muscular.
4. A informação sobre a atividade neuronal local relacionada ao reflexo patelar é enviada a centros superiores do sistema nervoso central, permitindo ao encéfalo a coordenação de comportamentos diferentes tanto simultaneamente quanto em série.

O estiramento de apenas um músculo, o quadríceps, ativa várias centenas de neurônios sensoriais, cada um dos

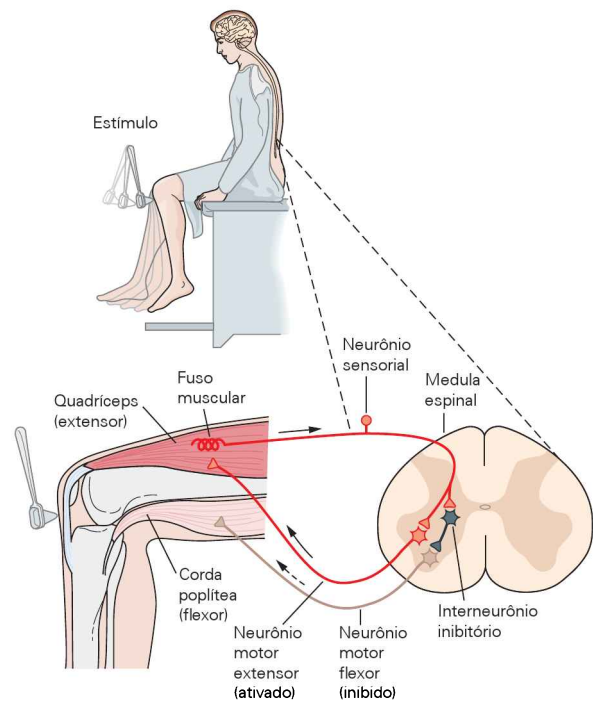



Figura 2-6 O reflexo patelar é controlado por um circuito simples de neurônios sensoriais e motores. O estímulo na patela com um martelo de reflexos puxa o tendão do quadríceps femoral, um músculo que estende a perna. Quando o músculo se estira em resposta ao estímulo do tendão, a informação referente a essa mudança no músculo é transmitida ao sistema nervoso central por neurônios sensoriais. Na medula espinal, os neurônios sensoriais formam sinapses excitatórias com neurônios motores extensores que contraem o quadríceps, o músculo que havia sido estirado. Os neurônios sensoriais agem indiretamente, por meio de interneurônios, para inibir os neurônios motores flexores que iriam, de outra forma, contrair o músculo oposto (corda poplítea). Essas ações são combinadas para produzir o comportamento reflexo. Na figura, cada neurônio motor extensor e flexor representa uma população de muitas células.

quais faz contato direto com 45 a 50 neurônios motores. Esse padrão de conexão, no qual um neurônio ativa muitas células-alvo, é chamado *divergência* (Figura 2-7A). É especialmente comum nos pontos de aferência do sistema nervoso – pela distribuição dos sinais a muitas células-alvo, um único neurônio pode exercer uma influência ampla e diversificada. Por sua vez, uma única célula motora no circuito do reflexo patelar recebe entre 200 a 450 aferências de aproximadamente 130 células sensoriais. Esse padrão de conexão é chamado de *convergência* (Figura 2-7B). É comum em pontos de eferência do sistema nervoso – uma célula-alvo motora que recebe informação de muitos neurônios sensoriais é capaz de integrar a informação de muitas fontes. A convergência também garante que um neurônio motor seja ativado apenas se um número suficiente de neurônios sensoriais foi ativado simultaneamente.

Um reflexo de estiramento como o reflexo patelar é um comportamento simples produzido por duas classes de neurônios conectados em sinapses excitatórias. Contudo, nem todos os sinais importantes no encéfalo são excitatórios. Muitos neurônios produzem sinais inibitórios

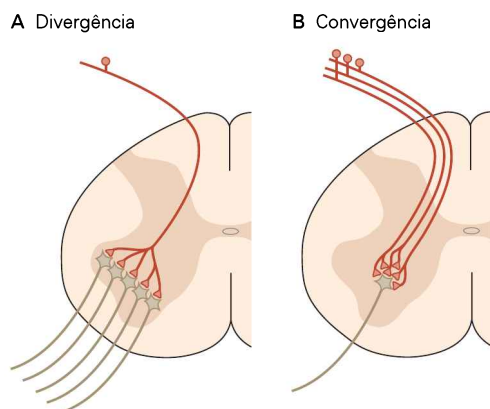



Figura 2-7 Conexões neuronais divergentes e convergentes são uma característica organizacional chave do encéfalo.
A. Nos sistemas sensoriais, cada neurônio receptor geralmente faz contato com vários neurônios, que representam o segundo estágio do processamento. Em estágios subsequentes de processamento, as conexões seguintes divergem ainda mais. Isso permite que a informação sensorial de um único local seja distribuída mais amplamente na medula espinal e no encéfalo.
B. Em contraste, neurônios motores são alvos de conexões convergentes progressivas. Com esse arranjo, sinais vindos de muitas células pré-sinápticas são requeridos para ativar o neurônio motor.

Figura 2-8 Interneurônios inibitórios podem produzir inibição por pró-ação ou por retroalimentação.
A. A inibição por pró-ação amplifica o efeito da rota ativa suprimindo a atividade das rotas que medeiam ações opositoras. A inibição por pró-ação é comum em sistemas reflexos monossinápticos. Por exemplo, no circuito do reflexo patelar (Figura 2-6), neurônios aferentes dos músculos extensores não apenas estimulam os neurônios motores extensores, mas também inibem os interneurônios, evitando o disparo de células motoras que inervam os músculos flexores opositores.
B. A inibição por retroalimentação é um mecanismo de autorregulação. Aqui os neurônios motores extensores agem em interneurônios inibitórios que, por sua vez, atuam nos próprios neurônios motores extensores e, portanto, reduzem sua probabilidade de disparo. O efeito é de inibir a atividade da própria rota estimulada e evitar que o estímulo ultrapasse certo nível crítico.

que reduzem a chance de disparo. Mesmo no simples reflexo patelar, os neurônios sensoriais fazem conexões tanto excitatórias quanto inibitórias. Conexões excitatórias nos músculos extensores da perna levam à contração desses músculos, enquanto conexões com interneurônios inibitórios evitam a contração nos músculos flexores antagonistas. Tal característica do circuito é um exemplo de *pró-ação inibitória* (Figura 2-8A). Num reflexo patelar, essa inibição é *recíproca*, garantindo que as vias flexoras e extensoras se inibam mutuamente, de forma que apenas os músculos apropriados para o movimento (e não seus opositores) sejam recrutados.

Os neurônios também têm conexões que fornecem *retroalimentação inibitória*. Por exemplo, um neurônio motor pode ter conexões excitatórias tanto com um músculo quanto com um interneurônio inibitório que, por sua vez, inibe o neurônio motor. O interneurônio inibitório é, portanto, capaz de limitar a capacidade do neurônio motor de estimular o músculo (Figura 2-8B). Serão encontrados muitos exemplos de inibição por pró-ação e por retroalimentação quando comportamentos mais complexos forem estudados nos capítulos seguintes.

A sinalização é organizada da mesma forma em todas as células nervosas

Para produzir um comportamento, como o reflexo de estiramento, cada célula nervosa sensorial e motora participante deve gerar quatro sinais diferentes em sequência, cada um num local diverso dentro da célula: um sinal aferente, um sinal de gatilho (ou disparo), um sinal condutor e um sinal eferente. Independentemente do tamanho ou do formato celular, da bioquímica dos transmissores ou da função comportamental, praticamente todos os neurônios podem ser descritos por um modelo neuronal que tem quatro componentes funcionais que geram os quatro tipos de sinais: um componente receptivo, um componente aditivo ou integrador, um componente de sinalização de longo alcance e um componente secretório (Figura 2-9). Esse modelo neuronal é a expressão fisiológica do princípio de polarização dinâmica de Ramón y Cajal.

Os diferentes tipos de sinais gerados em um neurônio são determinados em parte pelas propriedades elétricas da membrana celular. Cada célula, inclusive o neurônio, mantém uma certa diferença no potencial elétrico entre os dois lados da membrana plasmática quando a célula está em repouso. Esse potencial é chamado de *potencial de repouso da membrana*. Em um neurônio típico em repouso, a voltagem no interior da célula é por volta de 65 mV mais negativo do que a voltagem no exterior da célula. Considerando que a voltagem na porção externa da membrana é definida como zero, dizemos que o potencial da membrana em repouso é –65 mV. O potencial de repouso em diferentes células nervosas varia de –40 a –80 mV; nas células musculares é

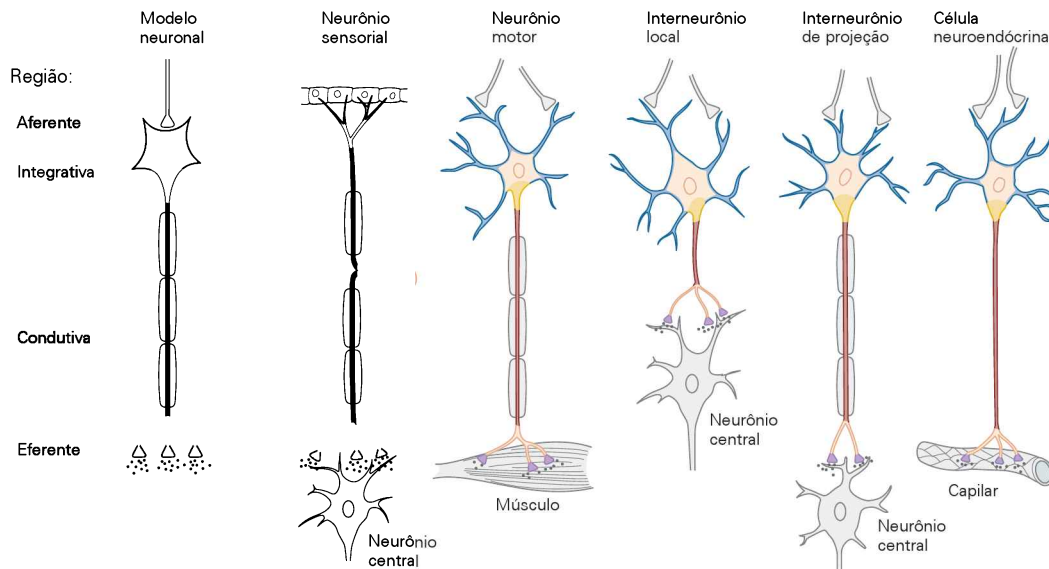



Figura 2-9 A maioria dos neurônios, independentemente do tipo, possui quatro regiões funcionais nas quais diferentes tipos de sinais são gerados. Assim, a organização funcional da maioria dos neurônios pode ser representada esquematicamente por um modelo neuronal. Os sinais de entrada, integrativos e condutivos são todos elétricos e integrais para a célula, enquanto o sinal de saída é uma substância química ejetada pela célula na fenda sináptica. Nem todos os neurônios compartilham essas características – por exemplo, interneurônios locais com frequência não possuem um componente condutivo.

ainda maior, por volta de –90 mV. Como será visto no Capítulo 6, o potencial de repouso resulta de dois fatores: a distribuição desigual de íons carregados eletricamente, em particular os íons carregados positivamente Na^+ e K^+, e a permeabilidade seletiva da membrana plasmática.

A distribuição desigual de íons carregados positivamente entre os dois lados da membrana celular é mantida por dois mecanismos principais. As concentrações intracelulares de Na^+ e K^+ são controladas sobretudo por uma proteína da membrana que bombeia ativamente Na^+ para fora da célula e K^+ para dentro da célula. Essa *bomba* Na^+-K^+, da qual se voltará a tratar no Capítulo 6, mantém a concentração de Na^+ baixa dentro da célula (por volta de um décimo da sua concentração no exterior da célula) e a concentração de K^+ alta (cerca de 20 vezes a mais do que a concentração no exterior celular). As concentrações extracelulares de Na^+ e K^+ são mantidas pelos rins.

A membrana celular é seletivamente permeável ao K^+ porque possui proteínas que formam poros chamados *canais iônicos*. Os canais ativos quando a célula está em repouso são muito permeáveis ao K^+, mas consideravelmente menos permeáveis ao Na^+. Os íons K^+ tendem a vazar por meio desses canais abertos, a favor do gradiente de concentração do íon. Conforme saem da célula, os íons K^+ deixam uma quantidade de cargas negativas não neutralizadas na face interna da membrana, de forma que a carga final no interior da membrana é mais negativa do que no exterior.

Uma célula, como as nervosas ou musculares, é dita excitável quando o seu potencial de membrana pode ser rápida e significativamente alterado. Essa alteração funciona como um mecanismo de sinalização. Em alguns neurônios, a redução do potencial de membrana em 10 mV (de –65 para –55 mV) torna a membrana muito mais permeável ao Na^+ do que ao K^+. O consequente influxo de cargas positivas de Na^+ neutraliza a carga negativa no interior da célula e causa uma mudança breve e explosiva no potencial de membrana para +40 mV. Esse *potencial de ação* é conduzido através do axônio celular até o terminal axonal, onde inicia uma comunicação química elaborada com outro neurônio ou célula muscular. O potencial de ação é propagado ativamente pelo axônio de forma que a sua amplitude não diminui até que ele chegue no terminal axonal. Um potencial de ação típico dura cerca de 1 ms, após o que a membrana retorna a seu estado de repouso com a separação normal de cargas e maior permeabilidade ao K^+ do que ao Na^+.

Retornar-se-á aos mecanismos responsáveis pelo potencial de repouso e potencial de ação nos Capítulos 6 e 7. Além de sinais de longa distância representados pelo potencial de ação, as células nervosas também produzem sinais locais – potenciais receptores e potenciais sinápticos – que não são ativamente propagados e que, em geral, decaem dentro de apenas alguns milímetros.

A mudança no potencial de membrana que gera sinais locais e à distância pode ser tanto uma diminuição quanto um aumento do potencial de repouso. O potencial de repouso da membrana, portanto, fornece um estado basal sobre o qual toda a sinalização acontece. Uma redução no potencial de membrana é chamada *despolarização*. Como a despolarização aumenta a capacidade da célula em gerar um potencial de ação, ela é excitatória. Por sua vez, um aumento no potencial de membrana é chamado *hiperpolarização*. A hiperpolarização torna a célula menos propensa a gerar um potencial de ação e é, portanto, inibitória.

O componente aferente produz sinais locais graduados

Na maioria dos neurônios em repouso não há fluxo de corrente de uma parte da célula a outra, de forma que o potencial de repouso se distribui igualmente. Em neurônios sensoriais, o fluxo de corrente em geral é iniciado por um

estímulo físico, que ativa proteínas receptoras especializadas na superfície receptiva do neurônio. No exemplo do reflexo patelar, o estiramento do músculo ativa canais iônicos específicos que se abrem em resposta ao estiramento da membrana do neurônio sensorial, como veremos no Capítulo 5. A abertura desses canais quando a célula é estirada permite o influxo rápido de íons Na^+ para dentro da célula sensorial. A corrente iônica altera o potencial de membrana, produzindo um sinal local chamado *potencial de receptor*.

A amplitude e a duração de um potencial de receptor dependem da intensidade do estiramento muscular: quanto maior ou mais duradouro for o estiramento, maior ou mais longo será o potencial de receptor resultante (Figura 2-10A). Assim, ao contrário do potencial de ação, que é tudo-ou-nada, os potenciais de receptores são graduados. A maioria dos potenciais de receptores são despolarizantes (excitatórios). Entretanto, potenciais de receptores hiperpolarizantes (inibitórios) são encontrados na retina.

O potencial de receptor é a primeira representação do estiramento a ser codificada no sistema nervoso. Contudo, esse sinal espalha-se passivamente, e não vai muito além de 1 a 2 milímetros. Na verdade, após 1 milímetro, a amplitude do sinal é apenas um terço daquela vista no local onde foi gerada. Para ser carregado com sucesso ao sistema nervoso central, o sinal local deve ser amplificado – deve gerar um potencial de ação. No reflexo patelar, o potencial de receptor no neurônio sensorial deve atingir o primeiro nodo de Ranvier do axônio. Se for grande o suficiente, o sinal dispara um potencial de ação que então se propaga sem falhas aos terminais axonais na medula espinal (Figura 2-10C). Na sinapse entre o neurônio sensorial e um neurônio motor, o potencial de ação produz uma cadeia de eventos que resulta em um sinal aferente para o neurônio motor.

No reflexo patelar, o potencial de ação no terminal pré-sináptico do neurônio sensorial inicia a liberação de uma substância química, ou neurotransmissor, na fenda sinápti-

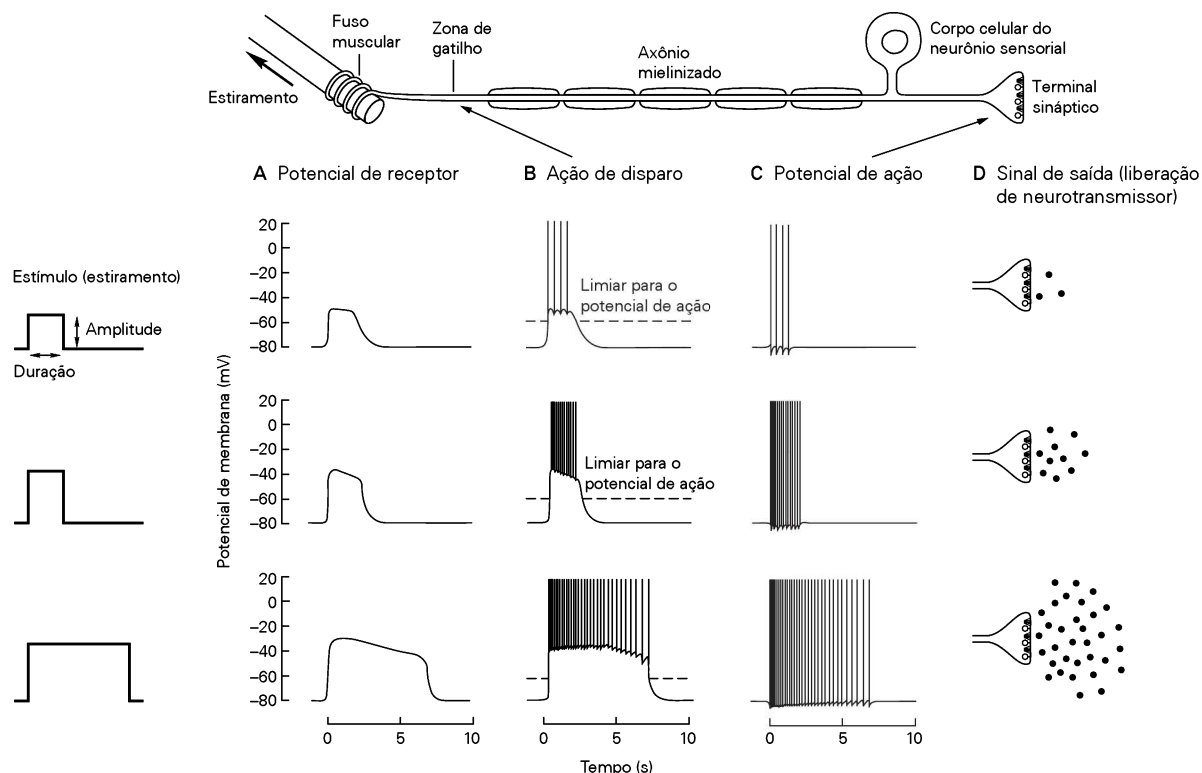



Figura 2-10 Cada um dos quatro componentes sinalizadores do neurônio produz um sinal característico. A figura mostra um neurônio sensorial ativado pelo estiramento de um músculo, que o neurônio percebe por meio de um receptor especializado, o fuso muscular.

A. O sinal aferente, chamado potencial de receptor, é graduado em sua amplitude e duração, proporcional à amplitude e à duração do estímulo.

B. A zona de gatilho integra a despolarização gerada pelo potencial de receptor. Um potencial de ação é gerado apenas se o potencial de receptor exceder um certo limiar de voltagem. Uma vez que esse limiar é ultrapassado, qualquer posterior aumento na amplitude do potencial de receptor só pode aumentar a frequência com que os potenciais de ação são gerados, porque estes têm uma amplitude constante. A duração do potencial de receptor determina a duração do trem de potenciais de ação. Assim, a amplitude e a duração graduadas do potencial de receptor se transformam num código de frequência de potenciais de ação gerados na zona de gatilho. Todos os potenciais de ação produzidos são propagados fielmente ao longo do axônio.

C. Potenciais de ação são tudo-ou-nada. Como todos os potenciais de ação têm amplitude e duração similares, a frequência e a duração do disparo representam a informação transmitida pelo sinal.

D. Quando atinge o terminal sináptico, o potencial de ação inicia a liberação de um neurotransmissor, a substância química que serve como sinal de saída. A frequência dos potenciais de ação determina exatamente a quantidade do neurotransmissor liberado pela célula.

ca (Figura 2-10D). Após a difusão pela fenda, o transmissor liga-se a proteínas receptoras na membrana pós-sináptica do neurônio motor, onde abre canais iônicos direta ou indiretamente. O consequente fluxo de corrente altera o potencial de membrana da célula motora, uma mudança chamada *potencial sináptico*.

Assim como o potencial de receptor, o potencial sináptico é graduado; sua amplitude depende de quanto transmissor é liberado. Na mesma célula, o potencial sináptico pode ser tanto despolarizante quanto hiperpolarizante, dependendo do tipo de molécula receptora ativada. Potenciais sinápticos, como potenciais de receptor, espalham-se passivamente e são, portanto, alterações locais de potencial, a menos que o sinal atinja além do segmento inicial do axônio e, assim, possa originar um potencial de ação. As características dos potenciais de receptor e dos potenciais sinápticos estão sumarizadas na Tabela 2-1.

A zona de gatilho é decisiva na geração do potencial de ação

Sherrington foi o primeiro a observar que a função do sistema nervoso é avaliar as consequências de diferentes tipos de informação e decidir sobre as respostas apropriadas. Essa função *integrativa* do sistema nervoso é claramente vista na ação da zona de gatilho do neurônio, o segmento inicial do axônio.

Potenciais de ação são gerados por um influxo súbito de Na^+ por canais na membrana celular que abrem e fecham em resposta a alterações no potencial de membrana. Quando um sinal de entrada (um potencial de receptor ou um potencial sináptico) despolariza uma área da membrana, a mudança local no potencial de membrana abre canais de Na^+ locais que permitem que o Na^+ flua a favor do seu gradiente de concentração, do exterior da célula, onde sua concentração é maior, para o interior, onde é menor.

Como o segmento inicial do axônio tem a mais alta densidade de canais de Na^+ dependente de voltagem e, portanto, o menor limiar para geração de um potencial de ação, um sinal aferente que transita passivamente ao longo da membrana celular tem mais chance de gerar um potencial de ação no segmento inicial do que em outros locais da célula. Assim, essa arte do axônio é conhecida como *zona de gatilho*. É aqui que a atividade de todos os potenciais de receptor (ou potenciais sinápticos) se soma e onde, se a soma dos sinais aferentes atinge o limiar, o neurônio gera um potencial de ação.

O componente condutivo propaga um potencial de ação tudo-ou-nada

O potencial de ação é um evento do tipo tudo-ou-nada: estímulos abaixo do limiar não produzem um sinal, mas estímulos acima do limiar produzem sempre sinais da mesma amplitude. Embora os estímulos variem em intensidade ou duração, a amplitude e a duração de cada potencial de ação são sempre as mesmas. Além disso, diferentemente dos potenciais de receptor e potenciais sinápticos, que se espalham de modo passivo e diminuem em amplitude, o potencial de ação não decai ao longo de sua transmissão no axônio até seu alvo – uma distância que pode atingir 2 metros – porque ele é periodicamente regenerado. Esse sinal condutor pode se transmitir a velocidades de até 100 m/s.

Uma característica marcante dos potenciais de ação é que eles são bastante estereotipados, variando apenas levemente (mas em algumas situações de forma importante) entre as células nervosas. Tal característica foi demonstrada na década de 1920 por Edgar Adrian, um dos primeiros a estudar o sistema nervoso em nível celular. Adrian descreveu que todos os potenciais de ação têm uma forma similar ou formato de curva (ver Figura 2-2). De fato, os potenciais de ação que chegam ao sistema nervoso por meio de um axônio sensorial são com frequência indistinguíveis daqueles que saem do sistema nervoso para os músculos via axônio motor.

Apenas duas características do sinal condutor transmitem informação: o número de potenciais de ação e o intervalo de tempo entre eles (Figura 2-10C). Conforme Adrian descreveu em 1928, resumindo seu trabalho em fibras sensoriais: "todos os impulsos são muito parecidos, seja a mensagem destinada a estimular a sensação de luz, de tato ou de dor: se forem vários em conjunto, a sensação é intensa; se forem separados por um intervalo longo, a sensação é correspondentemente menor". Assim, o que determina a intensidade da sensação ou a velocidade do movimento é a frequência dos potenciais de ação. Da mesma forma, a duração da sensação ou do movimento é determinada pelo período de tempo no qual os potenciais de ação são gerados.

Além da frequência dos potenciais de ação, o seu padrão também transmite informação importante. Por exemplo, alguns neurônios não são silenciosos na ausência da estimulação, mas sim espontaneamente ativos. Algumas células nervosas espontaneamente ativas (neurônios pulsáteis) disparam potenciais de ação com regularidade; outros neurônios (neurônios de disparo) disparam em breves salvas de potenciais de ação. Essas diferentes

Tabela 2-1 Comparação de sinais locais (passivos) e propagados

Tipo de sinal	Amplitude (mV)	Duração	Somação	Efeito do sinal	Tipo de propagação
Sinais locais (passivos)					
Potenciais de receptor	Pequena (0,1-10)	Breve (5-100 ms)	Graduados	Hiperpolarização ou despolarização	Passiva
Potenciais sinápticos	Pequena (0,1-10)	Breve a longa (5 ms-20 min)	Graduados	Hiperpolarização ou despolarização	Passiva
Sinais propagados (ativos)					
Potenciais de ação	Grande (70-110)	Breve (1-10 ms)	Tudo-ou--nada	Despolarização	Ativa

células respondem de forma diversa à mesma aferência sináptica excitatória. Um potencial sináptico excitatório pode iniciar um ou mais potenciais de ação numa célula que não tem atividade espontânea, mas, em células espontaneamente ativas, essa mesma aferência irá modular o ritmo, aumentando a frequência de disparo dos potenciais de ação.

Vê-se uma diferença ainda mais significativa quando o sinal aferente é inibitório. Aferências inibitórias possuem pouco valor informativo em uma célula silenciosa. Em contraste, em células espontaneamente ativas, a inibição pode ter um poderoso papel *modulador*. Estabelecendo períodos de silêncio numa atividade via de regra constante, a inibição pode produzir um padrão complexo de alternância entre disparo e silêncio, previamente inexistente. Essas diferenças sutis nos padrões de disparo podem ter consequências funcionais importantes para a transferência de informação entre neurônios. Matemáticos que trabalham com modelos de redes neurais tentam delinear códigos neurais nos quais a informação também é transmitida pelo rico padrão de disparo – o tempo exato dos potenciais de ação (Figura 2-11).

A Células piramidais corticais
Disparo regular
Salva de disparos
B Célula cerebelar de Purkinje
Salva de disparos
Córtex cerebral
Cerebelo
HbM
Tálamo
C Células talâmicas de retransmissão
Salva de disparos
Disparos tônicos
D Células habenulares mediais
Disparos tônicos

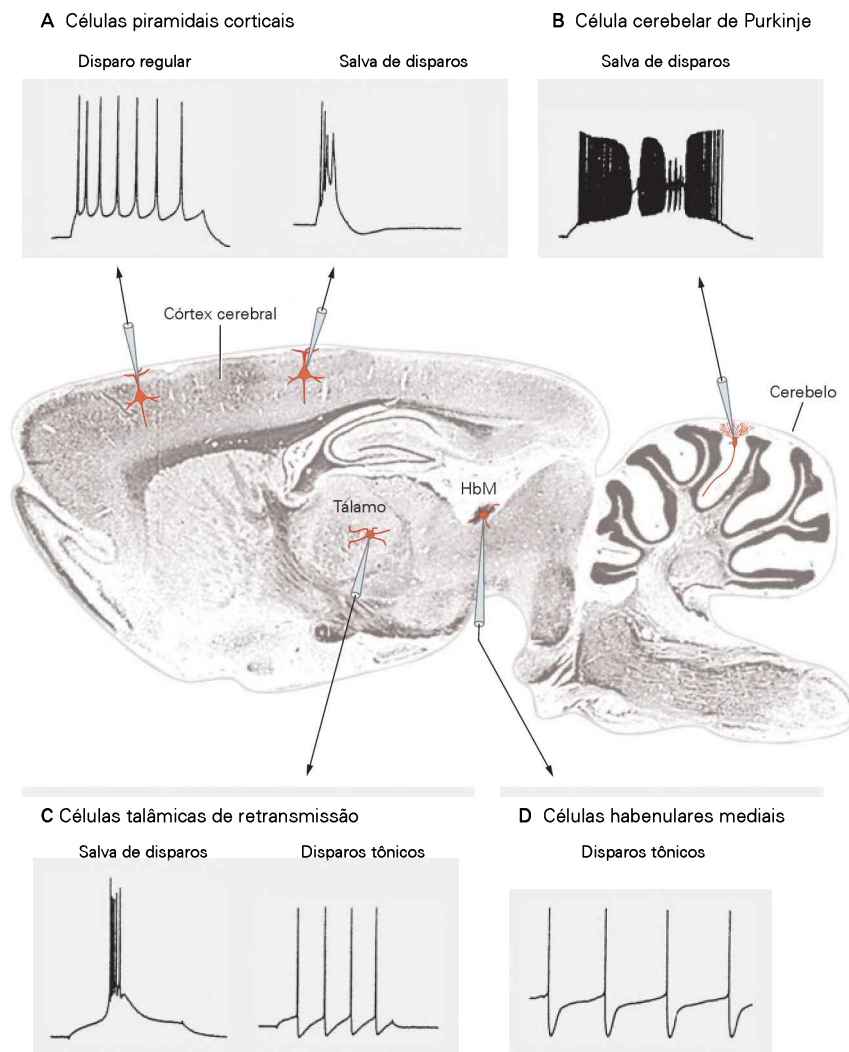



Figura 2-11 Neurônios no encéfalo de mamíferos exibem uma grande variedade de propriedades eletrofisiológicas. (Reproduzida, com permissão, de McCormick, 2004.)

A. A injeção intracelular de um pulso de corrente despolarizante numa célula piramidal cortical resulta num trem de potenciais de ação que declina em frequência. Esse padrão de atividade é conhecido como disparo regular. Algumas células corticais geram salvas de três ou mais potenciais de ação, mesmo quando despolarizadas apenas por um curto período.

B. Células cerebelares de Purkinje geram trens de alta frequência de potenciais de ação nos seus corpos celulares, interrompidos pela geração de potenciais de ação de Ca^{2+} (retropropagantes) nos seus dendritos. Tais células também podem gerar potenciais em platô pela ativação persistente da condutância de Na^{+}.

C. Células talâmicas de retransmissão podem gerar potenciais de ação tanto em salvas quanto em trens tônicos de potenciais de ação devido à presença de uma grande corrente de Ca^{2+} de baixo limiar.

D. Células habenulares mediais (HbM) geram potenciais de ação de uma forma contínua e lenta, em forma de marca-passo.

Se os sinais são estereotipados e refletem apenas as propriedades mais elementares dos estímulos, de que forma transmitem a rica variedade de informações necessárias para o comportamento complexo? Como é que a mensagem que carrega a informação visual sobre uma abelha se distingue de outra que carrega a informação dolorosa sobre a picada da abelha, e como esses sinais sensoriais são distintos dos sinais motores para o movimento voluntário? A resposta é simples e, mesmo assim, um dos princípios organizacionais mais importantes do sistema nervoso: vias de neurônios conectados e não neurônios individuais transmitem a informação. Neurônios interconectados formam vias anatômicas e funcionalmente distintas. As vias neurais ativadas pelas células receptoras da retina que respondem à luz são completamente distintas das vias ativadas pelas células sensoriais na pele que respondem ao tato.

O componente eferente libera neurotransmissores

Quando um potencial de ação atinge um terminal neuronal, há estimulação da liberação de substâncias químicas pelas células. Essas substâncias, chamadas *neurotransmissores*, podem ser pequenas moléculas orgânicas, como o L-glutamato e a acetilcolina, ou peptídeos, como a substância P ou o LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante).

Moléculas neurotransmissoras são mantidas em organelas subcelulares chamadas *vesículas sinápticas*, que se acumulam em locais de liberação especializados nos terminais axonais chamados *zonas ativas*. Para liberar suas substâncias transmissoras na fenda sináptica, as vesículas se movem e se fundem com a membrana plasmática do neurônio e então se abrem, um processo conhecido como *exocitose*. A maquinaria molecular da liberação de neurotransmissores é descrita nos Capítulos 11 e 12.

Uma vez liberado, o neurotransmissor é o sinal de saída do neurônio. Da mesma forma que o sinal de entrada (aferente), ele é graduado. A quantidade de transmissor liberado é determinada pelo número e pela frequência dos potenciais de ação que atingem os terminais pré-sinápticos (Figura 2-10C, D). Depois da liberação, o transmissor se difunde através da fenda sináptica e se liga a receptores no neurônio pós-sináptico. Essa ligação gera um potencial sináptico na célula pós-sináptica. O efeito excitatório ou inibitório do potencial sináptico depende do tipo de receptor na célula pós-sináptica e não do neurotransmissor químico específico. A mesma substância transmissora pode ter efeitos diversos em diferentes receptores.

A transformação do sinal neuronal de sensorial para motor é ilustrada pela via do reflexo patelar

Vimos que as propriedades de um sinal se transformam conforme o sinal se move de um componente do neurônio a outro ou entre neurônios. Essa cadeia transformadora de eventos pode ser vista na retransmissão dos sinais para o reflexo patelar.

Quando um músculo é estirado, a amplitude e a duração do estímulo são refletidas na amplitude e na duração do potencial de receptor gerado no neurônio sensorial (Figura 2-12A). Se o potencial de receptor excede o limiar para um potencial de ação naquela célula, o sinal graduado é transformado na zona de gatilho em um potencial de ação, um sinal tudo-ou-nada. Quanto mais o potencial de receptor excede o limiar, maior a despolarização e consequentemente maior a frequência de potencias de ação no axônio. A duração do sinal aferente também determina a duração do trem de potenciais de ação.

A informação codificada pela frequência e duração de disparos é transmitida fielmente pelo axônio até seus terminais, onde o disparo dos potenciais de ação determina a quantidade de transmissor liberado. Esses estágios de sinalização possuem seus correspondentes no neurônio motor (Figura 2-12B) e no músculo (Figura 2-12C).

Células nervosas diferem principalmente em nível molecular

O modelo de sinalização neuronal que descrevemos é uma simplificação que se aplica à maioria dos neurônios, porém há variações importantes. Por exemplo, alguns neurônios não geram potenciais de ação. Eles são geralmente interneurônios locais sem um componente condutivo; não têm axônio ou possuem um tão curto que a regeneração do sinal não é necessária. Em tais neurônios, os sinais de entrada se somam e se espalham passivamente para a região do terminal pré-sináptico próximo, onde ocorre a liberação do transmissor. Neurônios espontaneamente ativos não necessitam de aferências sensoriais ou sinápticas para disparar potenciais de ação porque possuem uma classe especial de canais iônicos que permitem o fluxo de Na^+ mesmo na ausência de uma aferência excitatória sináptica.

Até células similares morfologicamente podem diferir de forma importante em detalhes moleculares. Por exemplo, elas podem ter diferentes combinações de canais iônicos. Como se verá no Capítulo 7, essas distinções fornecem aos neurônios diferentes limiares, propriedades de excitabilidade e padrões de disparo (Figura 2-11). Neurônios com canais iônicos diferentes podem codificar potenciais sinápticos em padrões de disparo diversos e, assim, transmitir informações distintas.

Os neurônios também diferem nas substâncias químicas que usam como transmissores e nos receptores que recebem as substâncias transmissoras de outros neurônios. De fato, muitos fármacos que agem no encéfalo modificam as ações de transmissores químicos específicos ou de receptores. Devido às diferenças fisiológicas entre os neurônios, uma doença pode afetar uma classe de neurônios, mas não outras. Certas doenças atingem apenas neurônios motores (esclerose lateral amiotrófica e poliomielite), enquanto outras afetam principalmente neurônios sensoriais (*tabes dorsalis*, um estágio final da sífilis). A doença de Parkinson, uma doença do movimento voluntário, danifica uma pequena população de interneurônios que usam a dopamina como neurotransmissor. Algumas doenças são seletivas mesmo dentro do neurônio, afetando apenas os elementos receptivos, o corpo celular ou o axônio. No Capítulo 14, descreve-se como o estudo da miastenia grave, uma doença causada pela falha do receptor para o transmissor na membrana muscular, gerou importantes descobertas sobre a transmissão sináptica. De fato, como possui tantos tipos celulares e variações em nível molecular, o sistema nervoso é suscetível a mais doenças (sejam psiquiátricas ou neurológicas) do que qualquer outro órgão ou sistema do organismo.

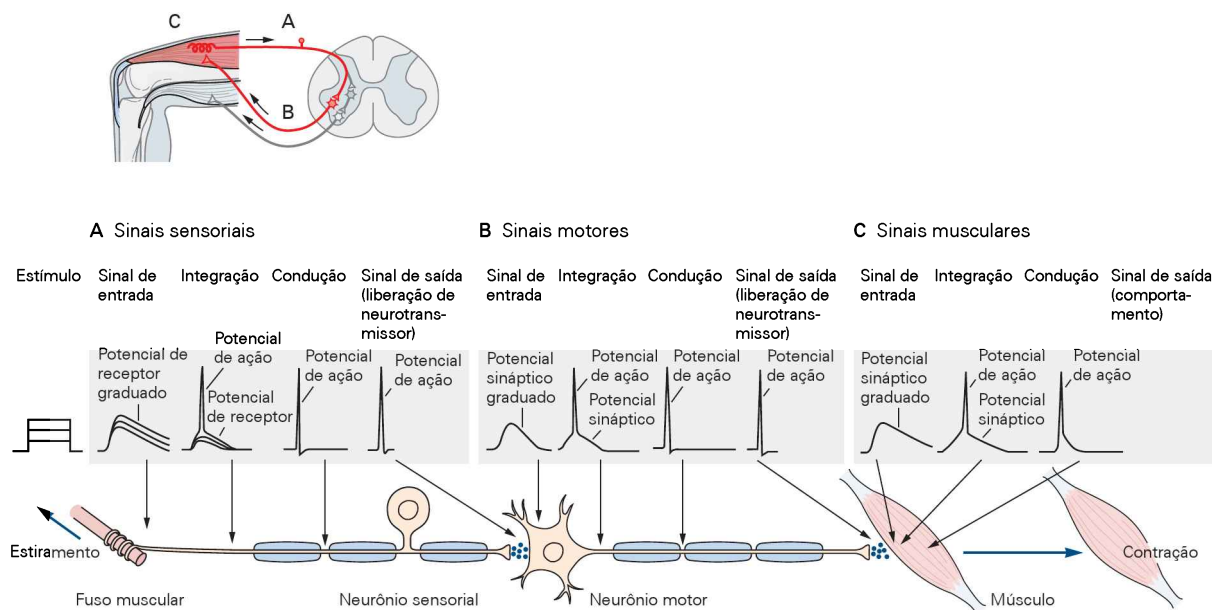



Figura 2-12 A sequência de sinais que produz uma ação reflexa.

A. O estiramento de um músculo produz um potencial de receptor no receptor especializado (o fuso muscular). A amplitude do potencial de receptor é proporcional à intensidade do estiramento. Esse potencial espalha-se passivamente para a zona integrativa ou de gatilho no primeiro nodo de Ranvier. Se for suficientemente grande, o potencial de receptor dispara um potencial de ação que, então, se propaga ativamente e sem alterações ao longo do axônio até o terminal axonal. Em locais especializados do terminal, o potencial produz um sinal de saída, a liberação de um neurotransmissor químico. O transmissor se difunde através da fenda sináptica entre o terminal axonal e o neurônio motor alvo que inerva o músculo estirado; ele, então, se liga a moléculas receptoras na membrana externa do neurônio motor.

B. Essa interação começa um potencial sináptico que se espalha passivamente até a zona de gatilho do axônio do neurônio motor, onde inicia um potencial de ação que se propaga ativamente até o terminal do axônio do neurônio motor. O potencial de ação libera o neurotransmissor onde o terminal axonal encontra a fibra muscular.

C. O neurotransmissor liga-se a receptores na fibra muscular, disparando um potencial sináptico no músculo. Se for suficientemente grande, ou se combinado com sinais de outros neurônios motores, o potencial sináptico gerará um potencial de ação no músculo, causando a contração da fibra muscular.

Apesar das diferenças entre as células nervosas, os mecanismos básicos da sinalização elétrica são surpreendentemente similares. Tal simplicidade é bem-vinda, uma vez que a compreensão dos mecanismos moleculares de sinalização em um tipo de célula nervosa auxilia no entendimento desses mecanismos em muitas outras células nervosas.

Modelos de redes neurais simulam o processamento em paralelo da informação no encéfalo

O reflexo de estiramento ilustra como interações entre apenas alguns tipos de células nervosas podem constituir um circuito funcional que produz um comportamento simples, mesmo que o número de neurônios envolvidos seja grande (o circuito do reflexo de estiramento possui provavelmente algumas centenas de neurônios sensoriais e uma centena de neurônios motores). Será possível identificar neurônios individuais envolvidos em um comportamento complexo com a mesma precisão?

Em animais invertebrados e em alguns vertebrados inferiores, uma única célula (chamada célula comandante) pode iniciar uma sequência comportamental complexa. No entanto, até onde se sabe, nenhum comportamento complexo humano é iniciado por um único neurônio. Em vez disso, cada comportamento é gerado pela ação de muitas células. De forma geral, conforme vimos, há três componentes do controle neural do comportamento: aferência sensorial, processamento intermediário e eferência motora. Em vertebrados, cada componente é possivelmente mediado por um único grupo ou vários grupos distintos de neurônios.

Além disso, cada componente pode ter múltiplas rotas neurais que geram simultaneamente a mesma informação, ou uma muito similar. O envolvimento de vários grupos neurais ou rotas para transmitir uma informação similar é chamado *processamento em paralelo*. O processamento em paralelo também ocorre em uma única via quando diferentes neurônios nessa via executam ações similares simultaneamente. O processamento em paralelo faz muito sentido como estratégia evolutiva para a construção de um encéfalo mais poderoso, uma vez que ele aumenta tanto a velocidade quanto a confiabilidade de uma função dentro do sistema nervoso central.

A importância de conexões em paralelo abundantes e altamente específicas tem sido reconhecida por cientistas que tentam construir modelos teóricos do encéfalo. O campo da ciência computacional conhecido como inteligência artificial originalmente usou o processamento serial para simular os processos cognitivos do encéfalo – reconhecimento de padrões, aprendizado, memória e desempenho

motor. Esses modelos seriais executavam muitas tarefas de forma adequada, inclusive jogar xadrez. Entretanto, eram muito ruins em outras tarefas que o encéfalo faz quase instantaneamente, como o reconhecimento de faces ou a compreensão do discurso.

Muitos neurobiólogos teóricos voltaram-se para tipos diferentes de modelos que incluem o processamento em paralelo, o que foi chamado *redes neurais*. Nesses modelos, elementos do sistema processam a informação simultaneamente usando conexões de pró-ação e de retroalimentação. É interessante observar que, em sistemas com circuitos de retroalimentação é a atividade dinâmica do sistema que determina o desfecho do processamento, não as aferências ou condições iniciais.

Modelos de redes neurais capturam bem a arquitetura altamente recorrente da maioria dos circuitos neurais reais e também a capacidade do encéfalo de funcionar na ausência de uma aferência sensorial específica vinda de fora do corpo, como durante o pensamento, o sono e a geração de ritmos endógenos, algo com o que modelos determinísticos tradicionais têm dificuldade. Modelos de redes neurais também demonstram que a análise de elementos individuais de um sistema pode não ser suficiente para decodificar a *mensagem dos potenciais de ação*. De acordo com tal visão de redes neurais, o que faz o encéfalo ser um deslumbrante órgão que processa a informação não é a complexidade de seus neurônios, mas o fato de ter muitos elementos interconectados de várias formas complexas. A modelagem de redes neurais é discutida nos Apêndice E e F.

Conexões neurais podem ser modificadas pela experiência

A maior parte do aprendizado resulta em alterações comportamentais que duram por muitos anos, porém mesmo reflexos simples podem ser modificados por um período breve. O fato de que o comportamento é aprendido desperta uma questão interessante: como o comportamento se modifica se o sistema nervoso é conectado de forma tão precisa? Como podem ocorrer mudanças no controle neural do comportamento quando as conexões entre as suas unidades sinalizadoras, os neurônios, são determinadas no início da vida?

Várias soluções para esse dilema têm sido propostas. A proposta que tem se mostrado mais adequada é a *hipótese da plasticidade*, introduzida na virada do século XX por Ramón y Cajal. Uma versão moderna dessa hipótese foi sugerida pelo psicólogo polonês Jerzy Konorski em 1948:

> A aplicação de um estímulo leva a mudanças de duas formas no sistema nervoso [...] À primeira propriedade, pela qual as células nervosas *reagem* ao impulso aferente [...] chamamos *excitabilidade*, e denominamos as alterações provenientes dessa propriedade de *alterações relacionadas à excitabilidade*. À segunda propriedade, pela qual certas transformações funcionais permanentes surgem em sistemas de neurônios particulares como resultado de estímulos apropriados ou sua combinação, chamamos *plasticidade*, e as alterações correspondentes são *alterações plásticas*.

Há atualmente evidências consideráveis para a plasticidade funcional em sinapses químicas. Essas sinapses com frequência possuem uma capacidade impressionante para alterações fisiológicas a curto prazo (durando de segundos até horas) que aumentam ou diminuem a efetividade sináptica. Alterações a longo prazo (durando dias) podem gerar mudanças fisiológicas novas que levam a alterações anatômicas, inclusive à redução de sinapses preexistentes ou mesmo ao crescimento de novas.

Como se verá em capítulos posteriores, as sinapses químicas são funcional e anatomicamente modificadas por meio da experiência e do aprendizado tanto quanto durante o desenvolvimento precoce. Alterações funcionais e mudanças fisiológicas são geralmente de curto prazo e resultam em alterações na efetividade das conexões sinápticas existentes. As alterações anatômicas são, em geral, de longo prazo e consistem no crescimento de novas conexões sinápticas entre neurônios. É essa plasticidade funcional dos neurônios que caracteriza cada um de nós como seres individuais.

Eric R. Kandel
Ben A. Barres
A. J. Hudspeth

Leituras selecionadas

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs.* London: Christophers.

Gazzaniga MS (ed). 1995. *The Cognitive Neurosciences.* Cambridge, MA: MIT Press.

Jones EG. 1988. The nervous tissue. In: L Weiss (ed). *Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology,* 6th ed., pp. 277–351. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Newan EA. 1993. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Muller) cells. J Neurosci 13:3333–3345.

Perry VH. 1996. Microglia in the developing and mature central nervous system. In: KR Jessen, WD Richardson (eds). *Glial Cell Development: Basic Principles & Clinical Relevance,* pp. 123–140. Oxford: Bios.

Ramón y Cajal S. 1937. *1852–1937. Recollections of My Life.* EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

Referências

Adrian ED. 1932. *The Mechanism of Nervous Action: Electrical Studies of the Neurone.* Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter JD. 2002. *Molecular Biology of the Cell,* 4th ed. New York: Garland.

Dacey DM, Peterson BB, Robinson FR, Gamlin PD. 2003. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types. Neuron 37:15–27.

Erlanger J, Gasser HS. 1937. *Electrical Signs of Nervous Activity.* Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1939. Action potentials recorded from inside a nerve fiber. Nature 144:710–711.

Hopfield JJ, Tank DW. 1986. Computing with neural circuits: a model. Science 233:625–633.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology,* pp. 3–27. San Francisco: WH Freeman.

Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization.* Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

Martinez PFA. 1982. *Neuroanatomy: Development and Structure of the Central Nervous System.* Philadelphia: Saunders.

McCormick DA. 2004. Membrane potential and action potential. In: JH Byrne and JL Roberts (eds.) *From Molecules to Networks: An Introduction to Cellular Neuroscience*, 2nd ed., p. 130. San Diego, CA: Elsevier.

Newman EA. 1986. High potassium conductance in astrocyte endfeet. Science 233:453–454.

Nicholls JG, Wallace BG, Fuchs PA, Martin AR. 2001. *From Neuron to Brain*, 4th ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Penfield W (ed). 1932. *Cytology & Cellular Pathology of the Nervous System*, Vol. 2. New York: Hoeber.

Ramón y Cajal S. 1933. *Histology*, 10th ed. Baltimore: Wood.

Sears ES, Franklin GM. 1980. Diseases of the cranial nerves. In: RN Rosenberg (ed). *The Science and Practice of Clinical Medicine.* Vol. 5, *Neurology*, pp. 471–494. New York: Grune & Stratton.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

3

Os genes e o comportamento

TODOS OS COMPORTAMENTOS SÃO DELINEADOS PELA inter-relação entre os genes e o ambiente. Os comportamentos mais estereotipados dos animais simples são influenciados pelo ambiente, e os comportamentos altamente evoluídos dos seres humanos são limitados por propriedades inatas especificadas pelos genes. Os genes não controlam o comportamento diretamente, mas os RNAs e as proteínas codificados pelos genes atuam em diferentes momentos e em muitos níveis, afetando o encéfalo. Os genes especificam programas de desenvolvimento, que estruturam o encéfalo e são essenciais para as propriedades de neurônios, e sinapses, que permitem o funcionamento dos circuitos neuronais. Genes herdados de maneira estável ao longo de gerações criam a maquinaria que permite que novas experiências mudem o encéfalo durante o aprendizado.

Neste capítulo, questiona-se como os genes contribuem para o comportamento. Para começar, é apresentada uma visão geral das evidências de que os genes influenciam de fato o comportamento e, em seguida, são revisados os princípios básicos da biologia molecular e da transmissão gênica. Depois, são apresentados alguns exemplos acerca de como influências genéticas sobre o comportamento foram documentadas. Muitas associações persuasivas entre os genes e o comportamento humano emergiram da análise do desenvolvimento e da função do encéfalo humano. Uma compreensão profunda do modo como os genes regulam o comportamento, contudo, emergiu principalmente de estudos sobre vermes, moscas e camundongos, animais cujos genomas são acessíveis à manipulação experimental. A despeito dos formidáveis desafios para o estudo de características genéticas complexas em seres humanos, o progresso recente tem revelado as bases genéticas de alguns transtornos psiquiátricos e do desenvolvimento, trazendo a promessa de uma futura compreensão desses processos.

Os genes, a análise genética e a hereditariedade no comportamento

Muitos transtornos psiquiátricos e distúrbios neurológicos humanos apresentam um componente genético. Familiares de um paciente têm maior probabilidade de apresentarem

a doença que a população em geral. O grau em que fatores genéticos são responsáveis por características de uma população é chamado de *hereditariedade*. O argumento mais forte para a hereditariedade tem como base estudos com gêmeos, utilizados inicialmente por Francis Galton em 1883. Gêmeos idênticos desenvolvem-se a partir de um único ovo fertilizado que se divide logo após a fertilização; tais gêmeos monozigóticos compartilham todos os genes. Em contraste, gêmeos fraternos desenvolvem-se a partir de dois ovos fertilizados diferentes; esses gêmeos dizigóticos, como irmãos normais, compartilham em média metade de sua informação genética. Comparações sistemáticas ao longo de muitos anos têm mostrado que gêmeos idênticos tendem a apresentar maior similaridade (são concordantes) para traços neurológicos e psiquiátricos que gêmeos fraternos, fornecendo evidências de um componente herdado desses traços (Figura 3-1A).

Em uma extensão desse modelo de estudo em gêmeos, Thomas Bouchard e colaboradores, no Estudo de Gêmeos de Minnesota, examinaram gêmeos idênticos que foram separados no início da vida e criados por diferentes famílias. Apesar de diferenças às vezes bastante grandes em seus ambientes, os gêmeos partilhavam predisposição para alguns transtornos psiquiátricos e até mesmo tendiam a ter traços de personalidade em comum, como extroversão. Assim, a variação genética contribui para diferenças humanas normais, não apenas para estados patológicos.

A hereditariedade para doenças humanas e traços comportamentais costuma ser substancialmente menor que 100%, demonstrando que o ambiente é um fator importante para a aquisição de traços ou doenças. A hereditariedade para muitos distúrbios neurológicos, transtornos psiquiátricos e traços comportamentais calculada a partir dos estudos com gêmeos é de cerca de 50%, mas pode ser mais alta ou mais baixa para determinados traços (Figura 3-1B). Embora os estudos dos gêmeos idênticos e outros estudos de famílias apóiem a ideia de que o comportamento humano tem um componente hereditário, eles não esclarecem quais genes são importantes e, menos ainda, como determinados genes afetam o comportamento. Essas questões podem ser estudadas mais facilmente por meio de estudos genéticos em animais experimentais, nos quais ambos, os genes e o ambiente, podem ser rigorosamente controlados.

A natureza do gene

As áreas científicas bastante relacionadas da biologia molecular e da transmissão genética são centrais para a compreensão atual dos genes. O texto a seguir introduz essas ideias; um glossário no final do capítulo define os termos comumente utilizados.

Os genes são constituídos por DNA, e é esse DNA que é transmitido de uma geração a outra. Por meio da replicação do DNA, cópias exatas de cada gene são fornecidas a todas as células de um organismo, assim como às gerações seguintes. O DNA é constituído por duas fitas, cada uma delas com um esqueleto de desoxirribose-fosfato ligado a uma série de quatro subunidades: as bases nitrogenadas adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C). As duas fitas são pareadas, de modo que uma A em uma fita está sempre pareada com uma T na fita complementar, e uma G com uma C (Figura 3-2). Essa complementaridade assegura a cópia acurada do DNA durante sua replicação e é a base da *transcrição* do DNA em RNA. O RNA difere do DNA pelo fato de ser uma única fita, ter ribose no lugar da desoxirribose na cadeia de nucleotídeos e utilizar a base uracila (U) em seus nucleotídeos, no lugar da timina.

A maior parte dos genes codifica produtos proteicos, que são gerados pela *tradução* da mensagem linear da sequência de RNA mensageiro (mRNA) em uma sequência polipeptídica linear (proteína), composta por 20 aminoácidos diferentes. Um gene típico consiste em uma região codificante, que é traduzida em uma proteína, e em regiões não codificantes (Figura 3-3). A região codificante geralmente é dividida em pequenos segmentos denominados *éxons*, separados por sequências não codificantes denominadas *íntrons*. Os íntrons são removidos do mRNA antes de sua tradução em uma proteína.

Alguns RNAs funcionais não codificam proteínas. Eles incluem RNAs ribossômicos (rRNAs) e transportadores (tRNAs), componentes essenciais para a maquinaria de tradução do mRNA; pequenos RNAs nucleares (snRNAs, de *small nuclear RNAs*), que guiam o processo de corte-junção* do mRNA, e micro-RNAs (mRNAs), pequenos RNAs que pareiam com sequências complementares em mRNAs específicos, inibindo sua tradução.

Cada célula do organismo contém DNA para todos os genes, mas expressa apenas um subconjunto específico de seus genes como RNAs. A parte dos genes transcrita na forma de RNA é flanqueada por regiões de DNA não codificante denominadas *promotores* e *estimuladores*, que permitem a acurácia na expressão do RNA, nas células certas, no momento adequado. Promotores e estimuladores geralmente são encontrados próximos ao início da região a ser transcrita, mas os estimuladores também podem atuar a uma certa distância. Um complemento único de proteínas de ligação de DNA dentro de cada célula interage com promotores e estimuladores de modo a regular a expressão gênica e as propriedades celulares resultantes.

O encéfalo expressa um número maior de genes que qualquer outro órgão no corpo, e dentro do encéfalo diversas populações de neurônios expressam diferentes grupos de genes. A expressão seletiva de genes, controlada por promotores e estimuladores, e pelas proteínas de ligação de DNA, que interagem com eles, permite que um número fixo de genes gere um número bem mais amplo de tipos celulares neuronais e de conexões no encéfalo.

Embora os genes especifiquem o desenvolvimento e as propriedades iniciais do sistema nervoso, a experiência de um indivíduo e a atividade resultante em circuitos neurais específicos podem, por si só, alterar a expressão de genes. Desse modo, influências ambientais são incorporadas na estrutura e na função dos circuitos neurais. O objetivo da genética é descobrir o modo como genes individuais afetam um processo biológico, as formas como redes de genes

* N. de T. O processo de corte-junção do mRNA (*splicing* em inglês) corresponde ao processo de remoção dos íntrons, citado anteriormente.

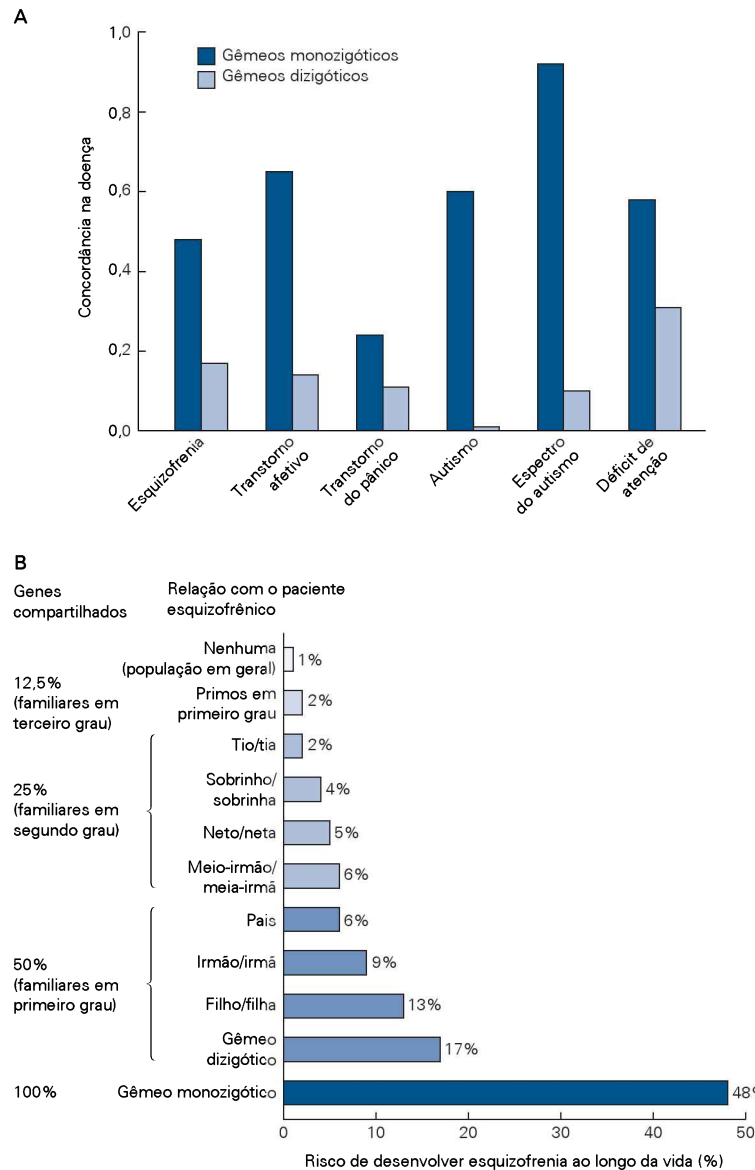



Figura 3-1 Risco familiar de transtornos psiquiátricos fornece evidências de hereditariedade.

A. As correlações para transtornos psiquiátricos entre gêmeos monozigóticos são consideravelmente maiores que entre gêmeos dizigóticos. Gêmeos monozigóticos compartilham quase todos os genes e têm alto (mas não 100%) risco de compartilhar estados de doença. Gêmeos dizigóticos compartilham 50% de seu material genético. Um índice de zero indica não haver correlação (o resultado médio de duas pessoas ao acaso), enquanto um índice de 1 representa uma correlação perfeita. (Adaptada, com permissão, de McGue e Bouchard, 1998.)

B. O risco de desenvolver esquizofrenia é maior em familiares próximos de um paciente esquizofrênico. Do mesmo modo que para gêmeos dizigóticos, pais e filhos, assim como irmãos, compartilham 50% de seu material genético. Se apenas um único gene fosse responsável pela esquizofrenia, o risco deveria ser o mesmo para pais, irmãos, filhos e gêmeos dizigóticos dos pacientes. As variações entre membros da família mostram que estão em jogo fatores genéticos e ambientais mais complexos. (Modificada, com permissão, de Gottesman, 1991.)

afetam a atividade uma da outra e como os genes interagem com o ambiente.

Os genes estão organizados nos cromossomos

Os genes de uma célula estão organizados de forma ordenada em longos segmentos lineares de DNA denominados *cromossomos*. Cada gene do genoma humano está localizado em uma posição característica (*locus*) em um cromossomo específico, e esse "endereço" genético pode ser utilizado para associar traços biológicos aos efeitos de um gene. A maioria dos animais multicelulares (incluindo vermes, moscas-da-fruta, camundongos e seres humanos) é *diploide*; cada célula somática contém dois conjuntos completos de cromossomos, um recebido da mãe, e outro, do pai.

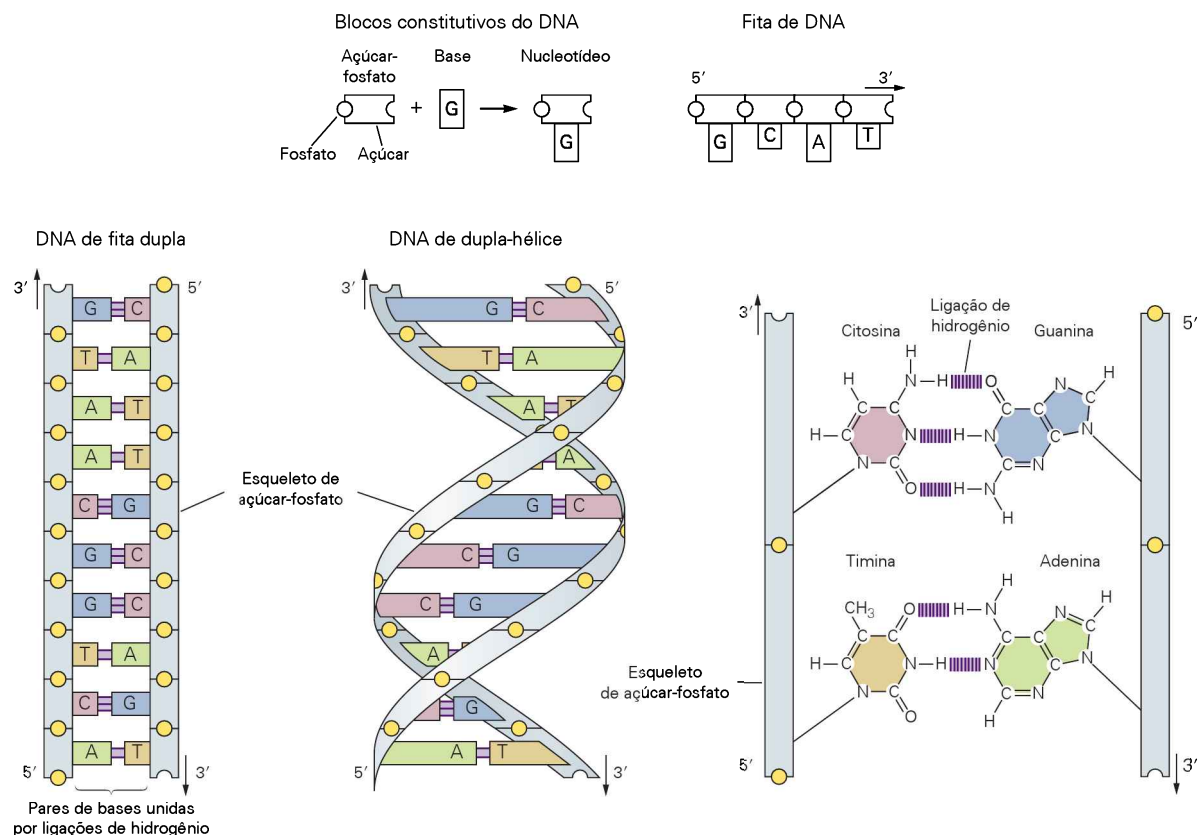



Figura 3-2 Estrutura do DNA. Quatro bases nucleotídicas diferentes, adenina (**A**), timina (**T**), citosina (**C**) e guanina (**G**), são unidas a um esqueleto de açúcar-fosfato na hélice de DNA de fita dupla.

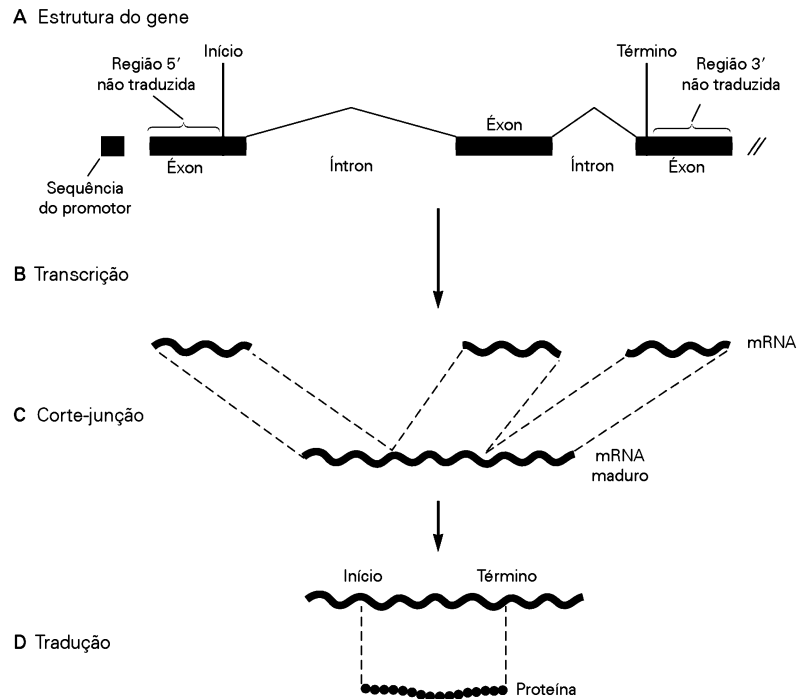
Os seres humanos têm cerca de 25 mil genes, mas apenas 46 cromossomos: 22 pares de autossomos (cromossomos presentes em indivíduos de ambos os sexos) e 2 cromossomos sexuais (2 cromossomos X nos indivíduos do sexo feminino e 1 cromossomo X e 1 Y nos indivíduos do sexo masculino) (Figura 3-4). Cada genitor fornece uma cópia de cada autossomo para a prole diploide. Cada genitor também fornece um cromossomo X para a prole feminina (XX), mas os machos XY herdam seu único cromossomo X das mães e seu único cromossomo Y dos pais. A herança ligada ao sexo foi descoberta em moscas-da-fruta por Thomas Hunt Morgan em 1910. Esse padrão de herança ligada ao sexo, associado ao cromossomo X único, tem sido altamente significativo em estudos genéticos humanos, em que certas doenças genéticas ligadas ao X costumam ser observadas apenas em machos, mas são transmitidas geneticamente das mães para seus filhos.

Além dos genes encontrados nos cromossomos, um número muito pequeno dos genes de um organismo é transmitido por organelas citoplasmáticas chamadas de *mitocôndrias*, as quais desempenham processos metabólicos. Em todas as crianças, as mitocôndrias originam-se do óvulo e são, portanto, herança materna para a criança. Certas doenças humanas, incluindo algumas doenças neuromusculares degenerativas e algumas formas de deficiência mental e de surdez, são causadas por mutações no DNA mitocondrial.

A relação entre genótipo e fenótipo

Uma vez que cada indivíduo tem duas cópias de cada gene autossômico, torna-se importante distinguir o *genótipo* de um organismo (o conteúdo genético) de seu *fenótipo* (sua aparência). As duas cópias de determinado gene autossômico em um indivíduo são chamadas de *alelos*. Se os dois alelos são idênticos, diz-se que o indivíduo é *homozigoto* naquele *locus*. Se os alelos variam devido a mutações, o indivíduo é *heterozigoto* naquele *locus*. Machos são *hemizigotos* para genes no cromossomo X. Uma população pode ter um grande número de alelos de um gene; por exemplo, o *OCA2*, um gene humano que afeta a cor dos olhos, pode ter alelos que codificam tons de azul, verde, cor de avelã ou castanho. Em um sentido amplo, um genótipo é todo o conjunto de alelos que formam o genoma de um indivíduo; em um sentido estrito, constitui os alelos específicos de um gene. Em contrapartida, o fenótipo é uma descrição de um organismo completo e é o resultado da expressão do genótipo do organismo em determinado ambiente.

A diferença entre genótipo e fenótipo torna-se evidente quando se consideram as consequências de se ter um alelo normal (do tipo selvagem) e um alelo mutante do mesmo gene. A maioria das proteínas pode atuar mesmo se apenas metade de seus níveis estiver presente na forma do tipo selvagem, de maneira que a inativação de uma cópia, para a maioria dos genes, não leva a alterações no fenótipo. Desse modo, dois organismos com diferentes genótipos

Figura 3-3 Estrutura e expressão gênicas. A. Um gene consiste em regiões codificantes (éxons) separadas por regiões não codificantes (íntrons). Sua transcrição é regulada por regiões não codificantes, como os promotores e os estimuladores, frequentemente encontrados próximos ao início do gene. B. A transcrição leva à produção de um transcrito primário de RNA de fita simples, que inclui éxons e íntrons. C. O processo de corte-junção remove íntrons do transcrito imaturo e une os éxons, produzindo um mRNA maduro, que é exportado do núcleo da célula. D. O mRNA maduro é traduzido em um produto proteico.

(dois alelos do tipo selvagem ou um do tipo selvagem e um mutante) podem ter o mesmo fenótipo. O organismo com dois alelos mutantes tem um fenótipo diferente. O fenótipo de um animal pode mudar ao longo de sua vida, enquanto o genótipo permanece constante (exceto por mutações esporádicas em células tumorais e rearranjos do DNA no sistema imunológico).

Se um fenótipo mutante é expresso apenas quando ambos os alelos de um gene estão mutados (ou seja, apenas indivíduos homozigotos para o alelo mutante apresentam o fenótipo), o traço fenotípico, assim como o alelo mutante, é dito *recessivo*. Mutações recessivas em geral resultam de perda ou redução da atividade de uma proteína funcional. A herança recessiva de traços mutantes costuma ser observada em seres humanos e em animais experimentais.

Se um fenótipo mutante resulta de uma combinação de um alelo mutante e um alelo do tipo selvagem, o traço fenotípico e o alelo mutante são chamados de *dominantes*. Em geral, mutações dominantes são mais raras que mutações recessivas. Algumas mutações são dominantes porque 50% do produto gênico não são suficientes para um fenótipo normal. Outras mutações dominantes levam à produção de uma proteína anormal pelo gene mutante, ou à expressão do produto do gene do tipo selvagem em um momento ou local inapropriado.

Genes e proteínas são resilientes perante pequenas mudanças, de modo que nem toda alteração sequencial em um gene é deletéria. A maioria das mutações são simplesmente polimorfismos alélicos que são silenciosos, ou seja, não apresentam qualquer efeito sobre o fenótipo. Algumas mutações não são silenciosas, mas são expressas de modo benigno, como a cor dos olhos. Apenas algumas mutações causam distúrbios no desenvolvimento, na função celular ou alterações comportamentais significativas. Contudo, algumas mutações são patogênicas e levam a doenças (Quadro 3-1).

Os genes são conservados ao longo da evolução

A sequência nucleotídica quase completa do gene humano foi relatada no ano 2000, e as sequências nucleotídicas completas de muitos genomas animais também foram decodificadas. As comparações entre esses genomas levaram a uma conclusão surpreendente: a singular espécie humana não resulta da invenção de genes humanos especiais.

Seres humanos e chimpanzés são totalmente diferentes em suas biologias e comportamentos, e ainda assim compartilham 99% de seus genes codificadores de proteínas. Além disso, a maioria dos aproximadamente 25 mil genes nos seres humanos também está presente em outros animais, como camundongos, e mais de 50% de todos os genes humanos são muito semelhantes aos genes de invertebrados, como vermes e moscas (Figura 3-5). A conclusão dessa descoberta surpreendente é que genes antigos que os seres humanos compartilham com outros animais são regulados de formas novas, produzindo propriedades humanas novas, como a capacidade de gerar pensamentos complexos e linguagem.

Em função dessa conservação de genes ao longo da evolução, ideias obtidas a partir de estudos com um animal com frequência podem ser aplicadas a outros animais com genes relacionados; esse é um fato importante, visto que experimentos em animais muitas vezes são possíveis em situações em que não é possível realizar experimentos em seres humanos. Por exemplo, um gene de um camundongo que codifica uma sequência de aminoácidos similar a um gene humano geralmente tem uma função semelhante ao gene humano *ortólogo*.

1 2 3 4 5 6
7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 Y X

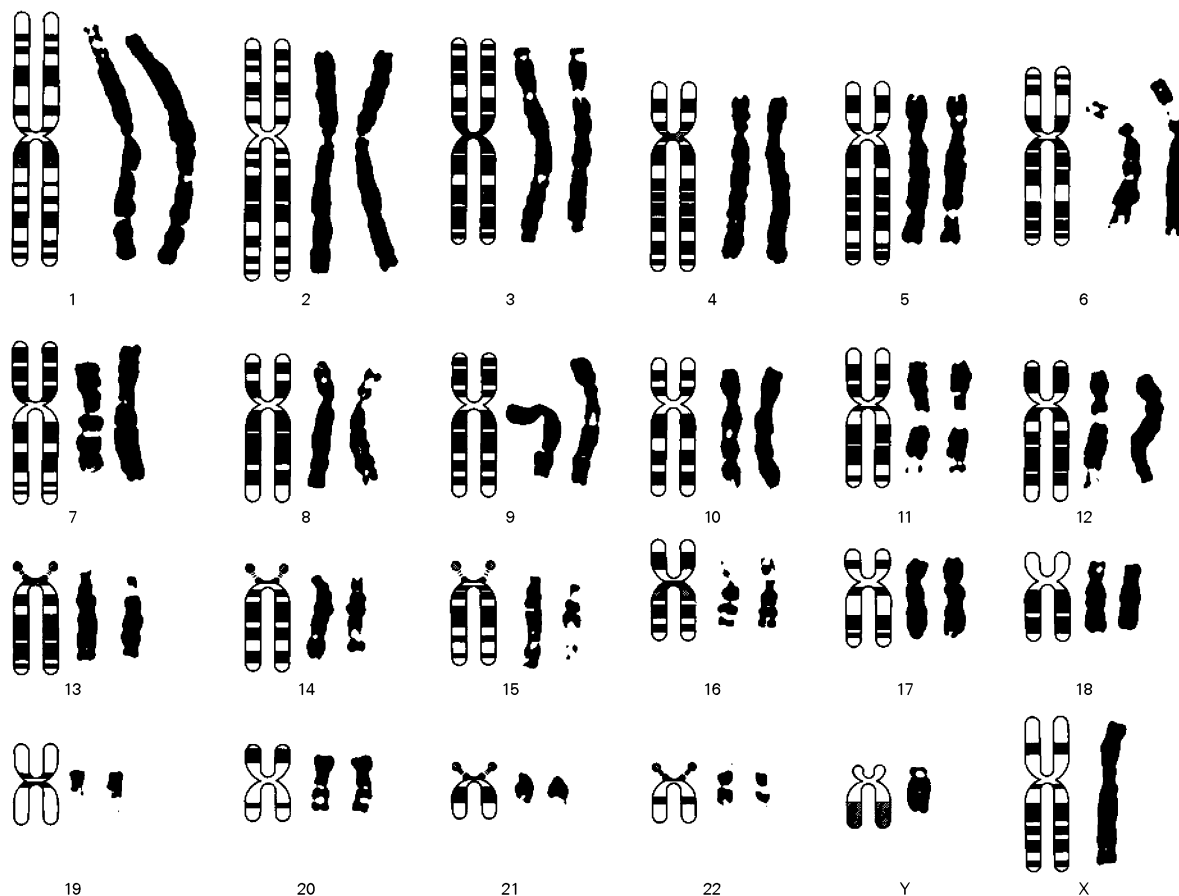



Figura 3-4 Mapa dos cromossomos humanos normais em metáfase, ilustrando a morfologia distinta de cada cromossomo. Os tamanhos característicos e as regiões claras e escuras características permitem que os cromossomos sejam distinguidos um do outro. (Adaptada, com permissão, de Watson et al., 1983.)

Aproximadamente metade dos genes humanos tem funções que foram demonstradas ou inferidas a partir de genes ortólogos em outros organismos (Figura 3-6). Um conjunto de genes compartilhado por seres humanos, moscas e mesmo leveduras unicelulares codifica proteínas para o metabolismo intermediário, a síntese de DNA, RNA e proteínas, a divisão celular e para estruturas do citoesqueleto, assim como o transporte e a secreção de proteínas.

A evolução a partir de organismos unicelulares até animais multicelulares foi acompanhada por uma expansão dos genes relacionados com a sinalização intercelular e a regulação gênica. Os genomas de animais multicelulares, como vermes, moscas, camundongos e seres humanos, normalmente codificam milhares de receptores transmembrana, muito mais que aqueles presentes em organismos unicelulares. Esses receptores transmembrana são utilizados para a comunicação célula a célula durante o desenvolvimento, na sinalização entre neurônios e como sensores de estímulos ambientais. O genoma de um animal multicelular também codifica mil ou mais diferentes proteínas de ligação de DNA, que regulam a expressão de outros genes. Muitos dos receptores transmembrana e das proteínas de ligação de DNA em seres humanos estão relacionados a genes ortólogos específicos em outros vertebrados e invertebrados. Enumerando-se a herança genética partilhada dos animais, pode-se inferir que as vias moleculares básicas para o desenvolvimento neuronal, a neurotransmissão, a excitabilidade elétrica e a expressão gênica estavam presentes no ancestral comum de vermes, moscas, camundongos e seres humanos. Além disso, o estudo dos genes animais e humanos demonstrou que os genes mais importantes no encéfalo humano são aqueles mais conservados ao longo da filogenia animal. Diferenças entre genes de mamíferos e suas contrapartes em invertebrados com frequência resultam não da criação de genes inteiramente novos, mas de duplicação gênica em mamíferos ou mudanças sutis na expressão e função gênicas.

O papel dos genes no comportamento pode ser estudado em modelos animais

Em função da conservação entre genes humanos e animais, as relações entre os genes, as proteínas e os circuitos neurais subjacentes ao comportamento podem ser estudadas em modelos animais que podem ser tratados experimentalmente. Duas estratégias importantes têm sido aplicadas com grande sucesso para o estudo da função gênica.

Quadro 3-1 Mutações: a origem da diversidade genética

Embora a replicação do DNA seja realizada com alta fidelidade, erros espontâneos denominados *mutações* de fato ocorrem. Mutações podem resultar de danos às bases púricas e pirimídicas no DNA, de erros durante o processo de replicação do DNA e de recombinações que ocorrem durante a meiose. São essas mutações que originam polimorfismos genéticos.

A taxa de mutações de ocorrência espontânea é baixa, mas mensurável, e as mutações espontâneas contribuem de forma significativa para doenças genéticas humanas. A frequência de mutações aumenta muito quando o organismo é exposto a mutágenos químicos ou à radiação ionizante durante estudos genéticos experimentais.

Mutágenos químicos tendem a induzir *mutações pontuais*, envolvendo alterações em um único par de bases no DNA ou a deleção de uns poucos pares de bases. A radiação ionizante, por outro lado, pode induzir grandes inserções, deleções ou translocações. Tanto mutações espontâneas quanto induzidas podem levar a alterações na estrutura da proteína codificada pelo gene ou a uma redução parcial ou completa da expressão gênica.

Alterações funcionais em um único par de bases dentro de uma região codificante podem ser de três tipos: (1) *mutação com perda de sentido*, em que a mutação pontual resulta na substituição de um aminoácido por outro na proteína; (2) *mutação sem sentido*, em que um códon (uma trinca de nucleotídeos) dentro da região codificante é substituído por um códon de término, resultando em um produto proteico mais curto (truncado); ou (3) *mutação com alteração do padrão de leitura*, na qual pequenas inserções ou deleções de nucleotídeos alteram o padrão de leitura, levando à produção de proteínas anormais ou truncadas.

Mutações em larga escala envolvem alterações na estrutura do cromossomo, que podem afetar a função de um gene ou de muitos genes contíguos. Tais mutações incluem rearranjos de genes sem adição ou deleção de material (*inversão*), ou deleção ou duplicação de genes em um cromossomo (*variação no número de cópias*).

Embora a maioria das características devidas a um único gene seja recessiva, rearranjos que levam à duplicação ou à deleção de múltiplos genes frequentemente têm efeitos dominantes. Por exemplo, indivíduos com três cópias do cromossomo 21 têm síndrome de Down devido ao aumento na expressão de múltiplos genes; não se conhece qualquer caso de um gene único que, quando expresso em três cópias, cause as manifestações cognitivas e físicas da síndrome de Down.

Em *análises genéticas clássicas*, os organismos são inicialmente submetidos à mutagênese com uma substância química ou com irradiação, produzindo mutações ao acaso, e então sofrem uma varredura em busca de alterações herdáveis que afetem o comportamento de interesse, por exemplo, o sono. Essa abordagem não impõe um viés quanto ao tipo de gene envolvido; é uma busca ao acaso de todas as mutações possíveis capazes de causar alterações detectáveis. A busca genética de alterações herdáveis permite a identificação dos genes individuais que são alterados nos organismos mutantes. Assim, a via para a descoberta, na genética clássica, vai do fenótipo para o genótipo, do organismo para o gene. Na *genética reversa*, determinado gene de interesse é o alvo da alteração, um animal geneticamente modificado é produzido, e os animais com os genes alterados são estudados. Essa estratégia apresenta ao mesmo tempo foco e viés – começa-se com um gene candidato –, e a via da descoberta vai do genótipo para o fenótipo, do gene para o organismo.

Figura 3-5 A maioria dos genes humanos está relacionada aos genes de outras espécies. Menos de 1% dos genes é específico dos seres humanos; outros genes podem ser compartilhados por todos os seres vivos, por todos os eucariotos ou apenas pelos animais vertebrados. (Modificada, com permissão, de Lander et al., 2001.)

Essas duas estratégias experimentais e suas variações mais sutis formam a base da genética experimental. A manipulação gênica pela genética clássica e pela genética reversa é conduzida em animais experimentais e não em seres humanos.

O ritmo circadiano é gerado por um oscilador transcricional em moscas, camundongos e seres humanos

Os primeiros estudos em grande escala acerca da influência dos genes sobre o comportamento foram iniciados por Seymour Benzer e colaboradores, por volta de 1970. Eles usaram mutagênese ao acaso e análise genética clássica para identificar mutações que afetavam o aprendizado e comportamentos inatos na mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster*: ritmos circadianos (diários), comportamento de corte, movimento, percepção visual e memória (Quadros 3-2 e 3-3). Essas mutações induzidas têm exercido uma influência imensa sobre a compreensão do papel dos genes no comportamento.

Figura 3-6 Funções moleculares previstas para 26.383 genes humanos. (Modificada, com permissão, de Venter et al., 2001.)

Tem-se um quadro particularmente completo das bases genéticas do controle circadiano do comportamento. O ritmo circadiano de um animal acopla certos comportamentos a um ciclo de 24 horas, ligado ao nascer e ao por do sol. O núcleo da regulação circadiana é um relógio biológico intrínseco que oscila em um ciclo de 24 horas. Em função da periodicidade intrínseca do relógio, o comportamento circadiano persiste mesmo na ausência de luz ou outras influências do ambiente.

O relógio pode ser reiniciado, de modo que mudanças no ciclo dia-noite resultam em um ajuste no oscilador intrínseco, um fenômeno que é familiar a qualquer viajante que se recupera de um voo transmeridiano. Sinais oriundos de estímulos luminosos são transmitidos do olho para o encéfalo para reajustar o relógio. Finalmente, o relógio estimula vias eferentes para comportamentos específicos, como sono e locomoção.

O grupo de Benzer avaliou milhares de moscas mutantes, buscando as raras moscas que não seguiam um ritmo circadiano em função de mutações nos genes que dirigem a oscilação circadiana. Desse trabalho emergiram as primeiras ideias acerca do mecanismo para a maquinaria molecular do relógio circadiano. Mutações no gene *período*, ou *per*, afetavam todos os comportamentos circadianos gerados pelo relógio interno da mosca.

Curiosamente, mutações no gene *per* podiam alterar o relógio circadiano de diversas maneiras (Figura 3-9). Moscas mutantes *per* arrítmicas, que não apresentavam quaisquer ritmos intrínsecos discerníveis em qualquer comportamento, não apresentavam qualquer função do gene *per*; portanto o gene *per* é essencial para o comportamento rítmico. Mutações *per* que retinham parte da função do gene resultavam em ritmos anormais. Alelos dias-longos produziam ciclos comportamentais de 28 horas, enquanto alelos dias-curtos produziam um ciclo de 19 horas. Desse modo, o gene *per* não é apenas uma peça essencial do relógio, mas sim um marca-passo cuja atividade pode mudar a taxa de funcionamento do relógio.

O mutante *per* não apresenta efeitos adversos importantes, além da mudança no comportamento circadiano. Essa observação é de grande importância porque, antes da descoberta do *per*, muitos questionavam se poderia haver verdadeiros "genes comportamentais" que não fossem importantes para outras necessidades fisiológicas de um animal. O gene *per* parece ser um desses "genes comportamentais".

Como o *per* controla o tempo? O produto proteico PER é um regulador transcricional que afeta a expressão de outros genes. Os níveis de PER são regulados ao longo do dia. No início da manhã, os níveis de PER e de seu mRNA estão baixos. No decurso do dia, o mRNA para PER e a proteína PER acumulam-se, alcançando o pico após o crepúsculo e durante a noite. Os níveis então diminuem, caindo antes do próximo amanhecer. Essas observações fornecem uma resposta ao quebra-cabeças do ritmo circadiano – um regulador central aparece e desaparece ao longo do dia. No entanto, ao mesmo tempo, essas observações não são satisfatórias, pois apenas empurram a questão um passo além – o que determina o ciclo de PER? Para responder a essa questão, foi necessária a descoberta de genes-relógio adicionais, observados em moscas e também em camundongos.

Encorajado pelo sucesso das varreduras do ritmo circadiano da mosca, Joseph Takahashi iniciou varreduras genéticas semelhantes, mas muito mais trabalhosas em camundongos na década de 1990. Ele avaliou centenas de camundongos mutantes, buscando raros camundongos com alterações em seu período circadiano de locomoção, e encontrou uma única mutação gênica, que denominou *clock* (Figura 3-10). Quando camundongos homozigotos para a mutação *clock* são transferidos para um ambiente escuro, eles inicialmente experimentam períodos circadianos extremamente longos e, então, uma completa perda da ritmicidade circadiana. O gene *clock*, portanto, parece regular duas propriedades fundamentais do ritmo circadiano: a duração do período circadiano e a persistência da ritmicidade na ausência de estímulos sensoriais. Essas propriedades são conceitualmente idênticas às propriedades do gene *per* nas moscas.

O gene *clock* no camundongo, como o gene *per* nas moscas, codifica um regulador transcricional cuja atividade oscila ao longo do dia. As proteínas CLOCK do camundongo e PER da mosca também compartilham um domínio denominado *domínio PAS*, característico de um subconjunto de reguladores transcricionais. Essa observação sugere que o mesmo mecanismo molecular – oscilação da regulação transcricional do domínio PAS – controla o ritmo circadiano em moscas e camundongos.

De modo mais significativo, estudos paralelos de moscas e camundongos mostraram que grupos semelhantes de reguladores transcricionais afetavam o relógio circadiano em ambos os animais. Após a clonagem do gene *clock* do camundongo, um gene do ritmo circadiano da mosca foi clonado, e descobriu-se que esse gene estava proximamente relacionado ao *clock* do camundongo, ainda mais que o *per*. Em um estudo diferente, um gene de camundongo semelhante ao gene *per* da mosca foi identificado e inativado, utilizando genética reversa. O camundongo mutante tinha um ritmo circadiano defeituoso, como a mosca mutante *per*. Em outras palavras, moscas e camundongos utilizam ambos os genes, *clock* e *per*, para controlar seus ritmos circadianos. Um grupo de genes, e não apenas um gene, é um regulador conservado do relógio circadiano.

Quadro 3-2 Geração de mutações em animais experimentais

Mutagênese ao acaso em moscas

A análise genética do comportamento na mosca-da-fruta (*Drosophila*) é realizada em moscas nas quais genes individuais sofreram mutação. Mutações podem ser realizadas por mutagênese química ou por mutagênese de inserção. A mutagênese química, por exemplo, usando etilmetanossulfonato (EMS), geralmente cria mutações pontuais ao acaso nos genes. A mutagênese por inserção ocorre quando sequências móveis de DNA, denominadas *elementos móveis* (*transposons*), são inseridas ao acaso no meio de outros genes.

Os elementos móveis (transposons) mais amplamente utilizados na *Drosophila* são os elementos P. Elementos P podem ser modificados de forma a carregar marcadores genéticos para a cor dos olhos, o que os torna mais facilmente localizáveis em cruzamentos genéticos, podendo também ser modificados de modo a alterar a expressão do gene no qual são inseridos.

Para causar a transposição do elemento P, cepas de *Drosophila* que possuem esse elemento são cruzadas com outras que não o possuem. Esse cruzamento genético leva à desestabilização e à transposição dos elementos P na prole resultante. A mobilização do elemento P causa sua transposição para uma nova localização em um gene ao acaso.

A mutagênese química e a mutagênese de elementos móveis são estratégias de *mutagênese ao acaso* que podem afetar qualquer gene no genoma. Estratégias semelhantes de mutagênese ao acaso são utilizadas para criar mutações no verme nematoide *C. elegans*, no peixe-zebra e nos camundongos.

Mutagênese direcionada em camundongos

Avanços na manipulação molecular de genes de mamíferos têm permitido a substituição precisa de um gene normal conhecido por uma versão mutante. O processo de gerar uma cepa de camundongos mutantes envolve dois tipos separados de manipulação (Figura 3-7). Um gene em um cromossomo é substituído por uma recombinação homóloga em uma linhagem celular especial, conhecida como células-tronco embrionárias, e a linhagem celular modificada é incorporada em uma população de células germinativas do embrião.

O gene de interesse deve inicialmente ser clonado. O gene é mutado, e um marcador selecionado, em geral um gene de resistência a fármacos, é então introduzido no fragmento mutado. O gene alterado é então introduzido nas células-tronco embrionárias, e os clones de células que incorporam o gene alterado são isolados. Amostras de DNA de cada clone são testadas para identificar um clone no qual o gene mutado tenha sido integrado no local homólogo (normal), e não em qualquer local ao acaso.

Quando um clone adequado é identificado, as células são injetadas em um embrião de camundongo no estágio de blastocisto (3 a 4 dias após a fertilização), quando o embrião consiste em cerca de 100 células. Esses embriões são então reintroduzidos em uma fêmea hormonalmente preparada para a implantação, esperando-se o parto acontecer. Os embriões resultantes são misturas quiméricas entre a linhagem de células-tronco e o embrião hospedeiro.

Células-tronco embrionárias no camundongo têm a capacidade de participar de todos os aspectos do desenvolvimento, incluindo linhagens germinativas. Assim, as células injetadas podem tornar-se células germinativas e passar o gene alterado para futuras gerações de camundongos. Essa técnica tem sido utilizada para gerar mutações em vários genes cruciais para o desenvolvimento ou para a função do sistema nervoso.

Alteração da função gênica pela utilização de RNA de interferência

A técnica que utiliza RNA de interferência aproveita o fato de que em geral o RNA de fita dupla em células eucariotas é destruído; o RNA inteiro é destruído mesmo quando apenas parte dele apresentar-se na forma de fita dupla. Pesquisadores podem ativar esse processo ao, artificialmente, selecionar um mRNA para que se torne fita dupla, reduzindo, assim, os níveis de mRNA para determinados genes.

Para reduzir a função de um gene utilizando RNA de interferência, é introduzida uma pequena sequência de RNA capaz de parear com o mRNA endógeno, em função da complementaridade entre a pequena sequência de RNA e o mRNA-alvo. Pequenos RNAs em geral têm 21 ou 22 bases de comprimento, sendo conhecidos como *pequenos RNAs de interferência* (*RNAsis,* de *small interfering RNAs*) ou *pequenos grampos de RNA* (*RNAsh*, de *small hairpin RNA*).

O pareamento de RNAsi ou RNAsh com mRNA leva à destruição do mRNA endógeno por ribonucleases celulares. O RNAsi pode ser introduzido por transfecção direta do RNA nas células ou por transgenes, que podem ser introduzidos nas células e que levam à expressão de RNAsi ou RNAsh.

Se a complementaridade entre o RNAsi e o mRNA for perfeita, então geralmente o mRNA é destruído. Se a complementaridade for próxima, mas não perfeita, a tradução do mRNA é abortada. Embora o RNAsi e o RNAsh sejam ferramentas experimentais, pequenos RNAmis endógenos com pareamentos imperfeitos a mRNAs estão sendo descobertos como importantes reguladores da tradução em muitos contextos.

O RNA de interferência apresenta grande potencial de aumentar o poder da análise genética, pois pode ser utilizado em qualquer espécie em que transgenes ou RNA de fita dupla possam ser introduzidos nas células. Essas ferramentas devem permitir que pesquisadores mudem a atividade de genes em animais que atualmente não são utilizados na análise genética clássica, como pássaros e peixes de vida longa, e mesmo primatas.

Continua

Quadro 3-2 *Continuação*

A
CTEs crescendo em cultura de tecidos
Versão alterada do gene-alvo, construída por meio de engenharia genética
Um fragmento de DNA contendo o gene alterado é introduzido em muitas células
As células crescem até formar uma colônia
Testes são feitos para identificar as raras colônias nas quais o fragmento de DNA substituiu uma cópia do gene normal
CTEs com uma cópia do gene-alvo substituída pelo gene mutante

B
Um embrião em estado inicial é removido de uma fêmea de camundongo prenhe
CTEs são injetadas no embrião em estado inicial
O embrião formado parcialmente com CTEs é implantado em uma mãe adotiva
Nascimento
Células somáticas da prole são testadas para a presença do gene alterado, e os camundongos selecionados são criados para testar a presença do gene nas células germinativas
Camundongo transgênico com uma cópia do gene-alvo substituída pelo gene alterado na linhagem germinativa

Figura 3-7 Criação de cepas de camundongos mutantes. **A.** Criação de células-tronco de camundongo com mutações dirigidas a alvos específicos. **B.** Utilização de células-tronco embrionárias (CTEs) alteradas para criar camundongos geneticamente modificados. (Reproduzida, com permissão, de Alberts et al., 2002.)

A caracterização desses genes levou a uma compreensão dos mecanismos moleculares do ritmo circadiano e a uma demonstração da similaridade desses mecanismos em moscas e camundongos. Tanto em moscas quanto em camundongos, a proteína CLOCK é um ativador transcricional. Junto com uma proteína que com ela colabora, ela controla a expressão de genes que determinam sinais efetores para comportamentos, como níveis de atividade locomotora. A CLOCK e sua proteína colaboradora também estimulam a transcrição do gene *per*. A proteína PER, no entanto, reprime a capacidade da CLOCK de estimular a expressão de *per*, de modo que, à medida que a proteína PER se acumula, a transcrição de *per* diminui (Figura 3-11). O ciclo de 24 horas ocorre porque o acúmulo e a inativação da proteína PER são retardados em muitas horas após a transcrição de *per*, como resultado da fosforilação da PER, de sua instabilidade e de interações com outras proteínas capazes de ciclar.

As propriedades moleculares de *per*, *clock* e outros genes relacionados geram todas as propriedades essenciais para o ritmo circadiano. Os elementos-chave do processo regulatório são:

1. A transcrição dos genes do ritmo circadiano varia com o ciclo de 24 horas: a atividade de PER é alta à noite e a atividade de CLOCK é alta durante o dia.

Quadro 3-3 Introdução de transgenes em moscas e camundongos

Pode-se fazer manipulação gênica em camundongos injetando-se DNA no núcleo de células-ovo recém-fertilizadas (Figura 3-8). Em alguns dos ovos injetados, o novo gene, ou transgene, é incorporado em um local ao acaso, em um dos cromossomos. Uma vez que o embrião esteja no estágio em que é constituído por uma única célula, o gene incorporado é replicado, terminando em todas (ou quase todas) as células do animal, incluindo as células germinativas.

A incorporação do gene é ilustrada por um gene marcador que determina a cor da pelagem, resgatado pela injeção do gene para a produção de pigmento na célula-ovo obtida de uma cepa de camundongos albinos. Camundongos com manchas de pelo pigmentado indicam sucesso na expressão do DNA. A presença do transgene é confirmada testando-se amostras de DNA dos animais injetados.

Uma abordagem similar é utilizada em moscas. O DNA a ser injetado é clonado em um transposon (elemento P). Quando injetado no embrião, esse DNA torna-se inserido no DNA nuclear da célula germinativa. Elementos P podem ser construídos de modo a expressar genes em momentos específicos e em células específicas. Os transgenes podem ser genes do tipo selvagem, que restauram a função em um mutante, ou *genes criados por engenharia genética*, que ativam outros genes em novas localizações ou codificam uma proteína especificamente alterada.

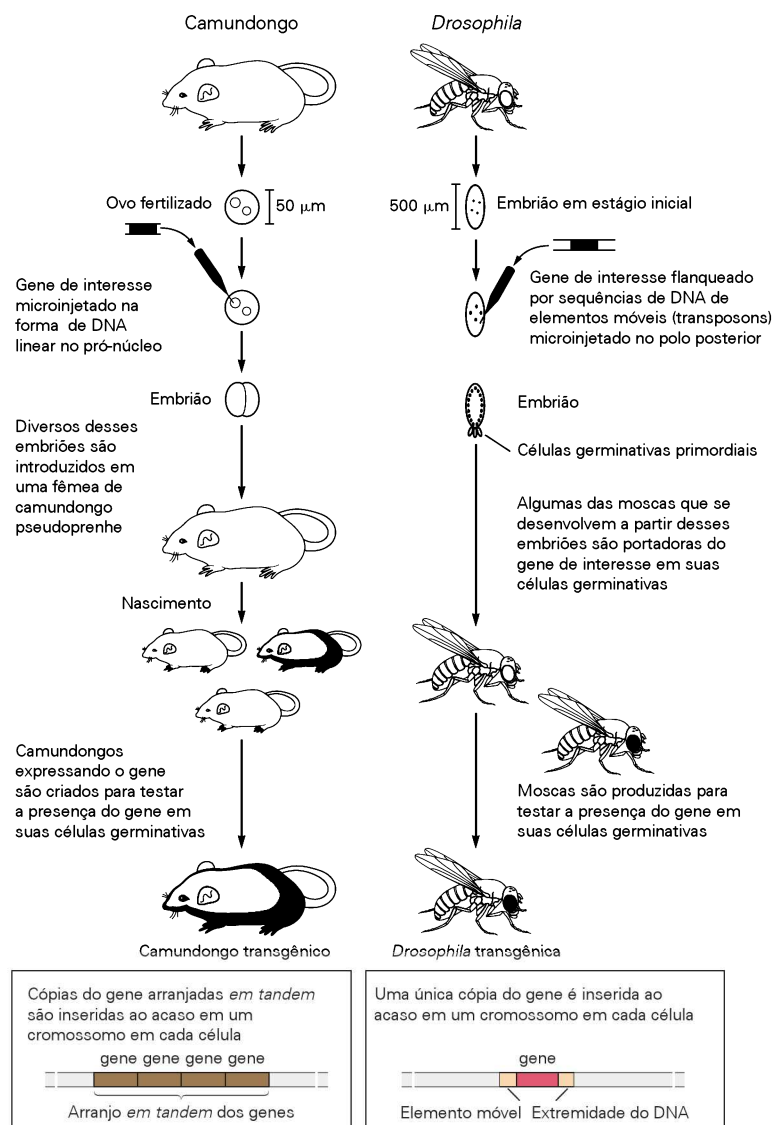



Figura 3-8 Produção de camundongos e moscas transgênicos. Aqui, o gene injetado no camundongo determinou uma mudança na cor da pelagem, enquanto o gene injetado na mosca causou uma mudança na cor dos olhos. Em alguns animais transgênicos de ambas as espécies, o DNA é inserido em diferentes regiões cromossômicas em diferentes células (ver ilustração na parte inferior da figura). (Reproduzida, com permissão, de Alberts et al., 2002.)

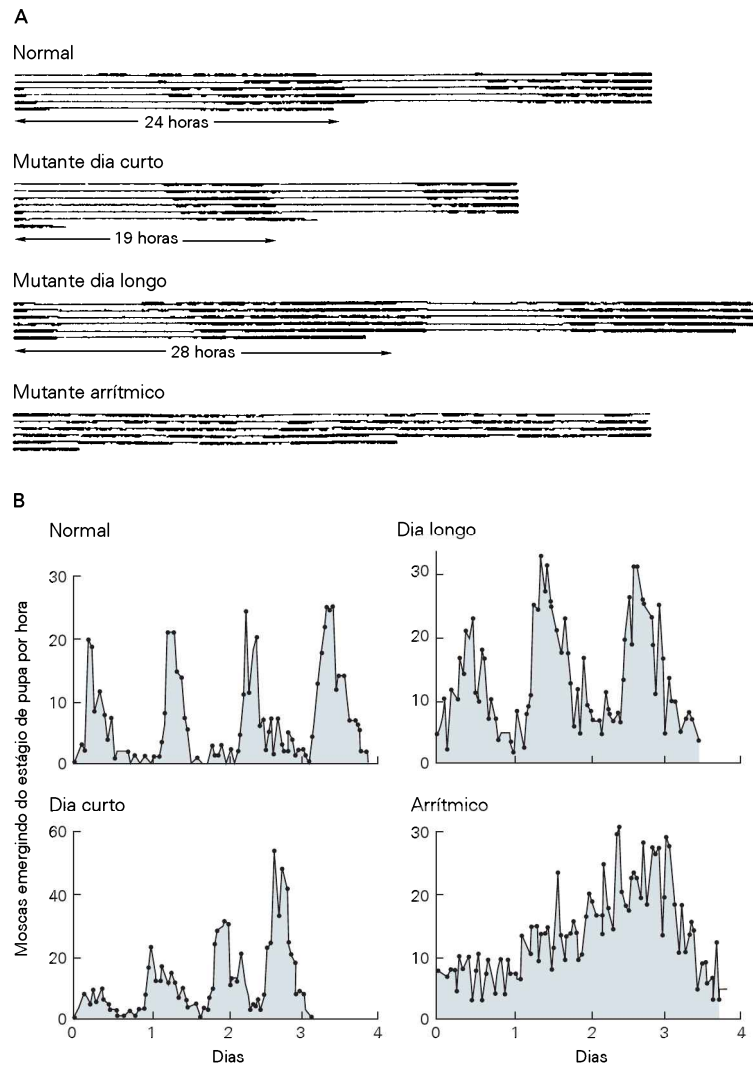



Figura 3-9 Um único gene governa o ritmo circadiano dos comportamentos na *Drosophila*. Mutações no gene *período*, ou *per*, afetam todos os comportamentos circadianos regulados pelo relógio interno da mosca. (Reproduzida, com permissão, de Konopka e Benzer, 1971.)

A. Ritmos locomotores na *Drosophila* normal e em três cepas de mutantes *per*: dia curto, dia longo e arrítmico. As moscas foram mudadas de um ambiente com 12 horas de luz e 12 horas de escuro para um de escuridão contínua, e a atividade foi então monitorada sob luz infravermelha. As linhas mais escuras indicam atividade.

B. Populações de moscas adultas normais emergem do estágio de pupa em um padrão cíclico, mesmo na escuridão constante. Os gráficos mostram o número de moscas (em cada uma das quatro populações) que emergem por hora ao longo de um período de quatro dias de escuridão constante. A população de mutantes arrítmicos emerge sem qualquer ritmo discernível.

2. Os genes do ritmo circadiano são fatores de transcrição que afetam o nível de mRNA um do outro, gerando as oscilações. CLOCK ativa a transcrição de *per*, e PER reprime a função de CLOCK.
3. Os genes do ritmo circadiano também controlam a transcrição de genes que afetam muitas respostas a jusante. Por exemplo, nas moscas, o gene *pdf* de um neuropeptídeo controla o grau de atividade locomotora.
4. A oscilação desses genes pode ser reajustada pela luz.

Estudos recentes mostraram que a mesma rede genética controla o ritmo circadiano em seres humanos. Pessoas com síndrome da fase avançada do sono têm ciclos diários curtos de 20 horas e um fenótipo extremamente matutino, de ir cedo para a cama e acordar muito cedo. Louis Ptáček e Ying-Hui Fu descobriram que essas pessoas apresentam mutações em um gene *per* humano. Esses resultados mostram que genes para o comportamento são conservados, dos insetos aos seres humanos. A síndrome da fase avançada do sono é discutida em detalhe no capítulo que trata do sono (ver Capítulo 51).

A variação natural em uma proteína-quinase regula a atividade em moscas e abelhas

Nos estudos genéticos do ritmo circadiano descritos anteriormente, a mutagênese ao acaso foi utilizada para identificar genes de interesse em um processo biológico. Todos os indivíduos normais têm cópias funcionais dos genes *per*, *clock* e outros relacionados; apenas após mutagênese foram gerados alelos diferentes. Outra questão, mais sutil, acerca do papel dos genes no comportamento é perguntar quais mudanças genéticas levam indivíduos normais a comportarem-se diferentemente um do outro. O trabalho de Marla Sokolowski e colaboradores levou à identificação do primeiro gene associado a variações comportamentais entre indivíduos normais em uma espécie.

Larvas de *Drosophila* variam em seu nível de atividade e locomoção. Algumas larvas, mais móveis (denominadas *rovers*), movem-se ao longo de grandes distâncias (Figura 3-12). Outras, mais sedentárias (denominadas *sitters*), são relativamente estacionárias. As larvas de *Drosophila* isoladas da natureza podem ser do tipo que apresenta maior

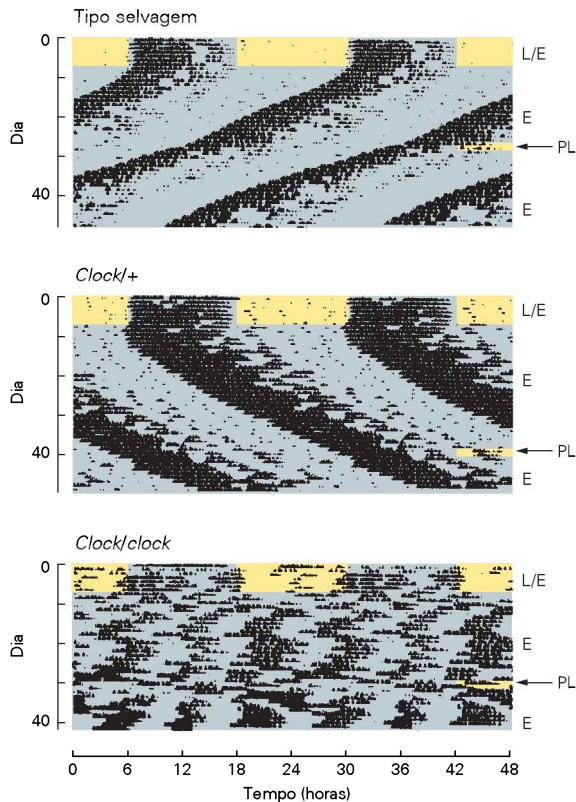



Figura 3-10 Ritmicidade em camundongos mutantes *clock*. Os registros mostram períodos de atividade locomotora em três animais: do tipo selvagem, heterozigoto e homozigoto. Todos os animais foram mantidos em um ciclo luz/escuro (L/E) de 12 horas durante os primeiros sete dias, sendo, a seguir, transferidos para a escuridão contínua (E). Posteriormente, foram expostos a um período de 6 horas de luz (PL) para reajuste do ritmo. O ritmo circadiano tem um período de 23,1 horas no camundongo do tipo selvagem. O período para o camundongo heterozigoto *clock*/+ é de 24,9 horas. Os camundongos homozigotos *clock/clock* experimentam uma perda completa da ritmicidade circadiana quando transferidos para a escuridão constante e expressam um ritmo transitório de 28,4 horas após o período de luz. (Reproduzida, com permissão, de Takahashi et al., 1994.)

mobilidade ou do tipo "sedentário", indicando que essas são variações naturais e não mutações induzidas em laboratório. Essas características são herdáveis: genitores com maior mobilidade terão prole com maior mobilidade e genitores "sedentários" terão prole "sedentária".

Sokolowski utilizou o cruzamento entre diferentes moscas do tipo selvagem para investigar as diferenças genéticas entre larvas com maior mobilidade e larvas "sedentárias". Esses cruzamentos mostraram que as diferenças entre larvas com maior mobilidade e larvas "sedentárias" situam-se em um único e importante gene, o *locus for* (de *forrageador*). O gene *for* codifica uma enzima de transdução de sinal, uma proteína-quinase ativada pelo metabólito celular guanosina 3′-5′-monofosfato cíclico (GMPc). Assim, essa variação natural no comportamento provém de uma regulação alterada das vias de transdução de sinal. Muitas funções neuronais são reguladas por proteínas-quinase como a quinase dependente de GMPc codificada pelo gene *for*. Moléculas como as proteínas-quinase são particularmente importantes na transformação de sinais neurais de curto prazo em alterações de longo prazo nas propriedades de um neurônio ou circuito.

Por que a variabilidade nas enzimas de sinalização seria preservada nas populações de *Drosophila* na natureza, que geralmente incluem tanto larvas de alta mobilidade quanto "sedentárias"? A resposta é que variações no ambiente favorecem formas genéticas alternativas: há uma seleção equilibrada para ambos os comportamentos. Ambientes muito populosos favorecem a larva de maior mobilidade, que se move mais efetivamente para novas e inexploradas fontes de alimento, antecipando-se a competidores, enquanto ambientes esparsos favorecem a larva "sedentária", que explora mais intensamente a fonte atual de alimento.

O gene *for* também afeta o comportamento da abelha. As abelhas exibem comportamentos distintos em estágios diferentes da vida; em geral, as abelhas jovens são nutrizes ou "babás", enquanto as mais velhas tornam-se forrageadoras e deixam a colmeia. O gene *for* é expresso em níveis altos no encéfalo de abelhas que estão ativamente coletando nutrientes, e em níveis baixos nas nutrizes, mais jovens e estacionárias. A ativação da via de sinalização do GMPc em abelhas jovens pode fazê-las entrar prematuramente no estágio de forrageadora. Presume-se que essa alteração seja programada normalmente por um estímulo ambiental ou pelo avançar da idade da abelha. Assim, o mesmo gene controla variações no comportamento em dois insetos diferentes, a mosca-da-fruta e a abelha. Na mosca-da-fruta, no entanto, a variação é expressa em indivíduos diferentes, enquanto, na abelha, é expressa no mesmo indivíduo em diferentes idades. A diferença ilustra como um gene regulador importante pode ser recrutado para estratégias comportamentais distintas em espécies diferentes.

Os comportamentos sociais de diversas espécies são regulados por receptores de neuropeptídeos

Muitos aspectos do comportamento estão associados às interações sociais de um animal com outros animais. Comportamentos sociais são altamente variáveis entre espécies, mas ainda assim apresentam um grande componente inato dentro de uma espécie, que é controlado geneticamente. Uma forma simples de comportamento social foi analisada no nematelminto *Caenorhabditis elegans*. Esses animais vivem no solo e comem bactérias. Diferentes cepas do tipo selvagem exibem diferenças profundas em seu comportamento alimentar. Algumas cepas são solitárias, dispersando-se em um território onde haja comida bacteriana e deixando de interagir umas com as outras. Outras cepas têm um padrão alimentar social, reunindo grandes grupos de dezenas ou centenas de animais que buscam alimento em conjunto (Figura 3-13). A diferença entre essas cepas é genética, e ambos os padrões alimentares são herdados de maneira estável.

A diferença entre vermes sociais e solitários é gerada por uma alteração em um único gene, causando a substi-

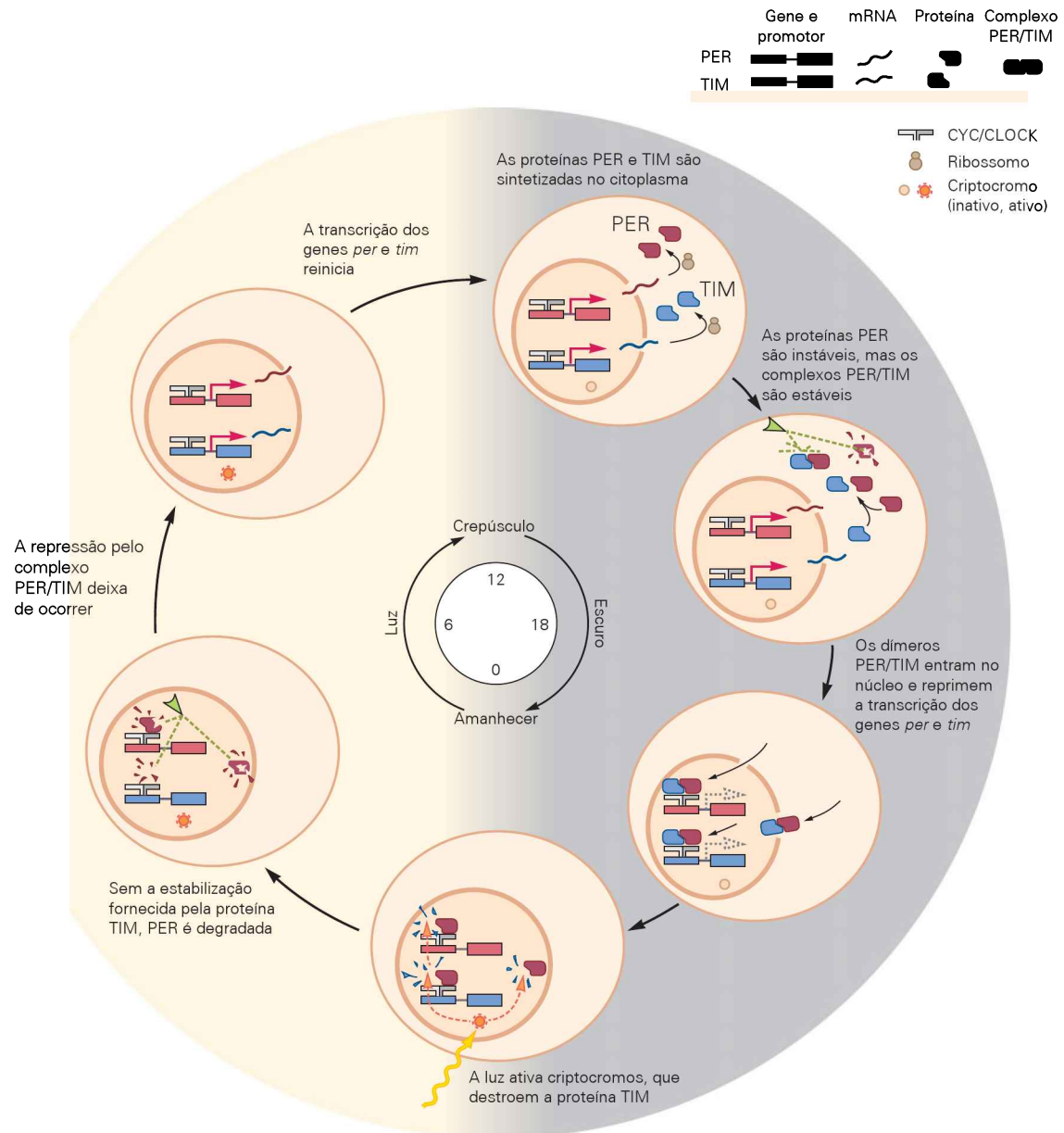



Figura 3-11 Eventos moleculares que originam o ritmo circadiano. Os genes que controlam o relógio circadiano são regulados por duas proteínas nucleares, PER e TIM, que lentamente se acumulam, para então ligarem-se uma à outra formando dímeros. Quando essas duas proteínas acumulam-se em quantidade suficiente para formar dímeros, migram para o núcleo e inibem a expressão de genes circadianos, incluindo os seus próprios. Isso ocorre devido à ligação dessas proteínas com CLOCK e CYCLE, que estimulam a transcrição dos genes *per* e *tim*. A proteína PER é altamente instável, a maior parte dela sendo degradada tão rapidamente que não há a possibilidade de reprimir a transcrição de *per* dependente de CLOCK. A degradação de PER é regulada por pelo menos dois eventos diferentes envolvendo fosforilação por proteínas-quinase distintas. Quando PER liga-se a TIM, PER é protegida da degradação. Como CLOCK estimula mais e mais a expressão de *per* e *tim*, quantidades suficientes de PER e TIM por fim acumularão, para possibilitar a ligação de uma com a outra e a sua estabilização; nesse ponto, essas proteínas entram no núcleo e reprimem sua própria transcrição. Como resultado, os níveis de mRNA de *per* e *tim* diminuem, seguindo-se a redução nos níveis das proteínas PER e TIM, e CLOCK pode (novamente) estimular a expressão do mRNA de *per* e *tim*. Durante a fase clara do ciclo, a proteína TIM é degradada por vias de sinalização reguladas pela luz (incluindo criptocromos), de modo que os complexos PER/TIM formam-se apenas durante a noite. A proteína CLOCK induz a expressão de PER e TIM, mas é inibida pelas proteínas PER e TIM.

A
Forrageando entre regiões contendo fungos
"Sedentárias" Com maior mobilidade
Fungos
Ágar
Forrageando dentro de uma região
"Sedentárias" Com maior mobilidade
Fungos
Ágar

B
Número de indivíduos
"Sedentárias"
Com maior mobilidade
Distância percorrida enquanto forrageando (cm)

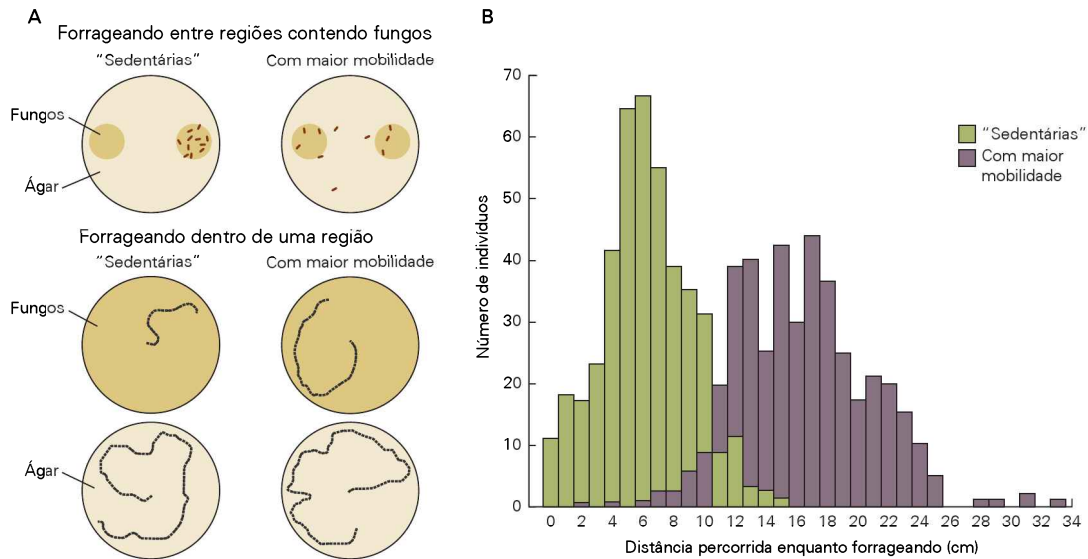



Figura 3-12 Comportamento forrageiro em larvas de *Drosophila melanogaster*. As larvas alimentam-se em regiões contendo fungos. Larvas do tipo de maior mobilidade movem-se de uma região à outra, enquanto larvas do tipo "sedentário" permanecem na mesma região por um longo tempo. Quando se alimentando em uma região, as larvas do primeiro tipo movem-se mais intensamente que as larvas "sedentárias". Em meio de ágar, ambas movem-se com intensidade aproximadamente igual. Essas diferenças no comportamento forrageiro são mapeadas até um único gene, de uma proteína-quinase, *for*, que varia em atividade nas diferentes larvas de moscas. (Reproduzida, com permissão, de Sokolowski, 2001.)

tuição de um único aminoácido em uma proteína; tal gene é membro de uma grande família de genes envolvidos na sinalização entre neurônios. Esse gene, *npr-1*, codifica o receptor de um neuropeptídeo. Os papéis dos neuropeptídeos na coordenação de comportamentos entre redes de neurônios são reconhecidos há muito tempo. Por exemplo, um hormônio neuropeptídico da lesma marinha *Aplysia* estimula um conjunto complexo de movimentos e padrões comportamentais associados a um único comportamento, a oviposição. Neuropeptídeos de mamíferos têm sido implicados no comportamento alimentar, no sono, na dor e em muitos outros comportamentos e processos fisiológicos. A existência de uma mutação no receptor neuropeptídico que altera o comportamento social sugere que esse tipo de molécula sinalizadora é importante tanto para a geração do comportamento quanto para a geração da variação entre indivíduos.

Receptores de neuropeptídeos também têm sido implicados na regulação do comportamento social de mamíferos. Os neuropeptídeos ocitocina e vasopressina estimulam, em mamíferos, comportamentos de formação de vínculos, como formação de pares e estabelecimento de laços parentais com a prole. A ocitocina é necessária em camundongos para o reconhecimento social, a capacidade de identificar um indivíduo familiar. A ocitocina e a vasopressina têm sido profundamente estudadas em pequenos roedores (*Microtus ochrogaster*) que formam pares duradouros para criar seus filhotes. No caso desses roedores, a ocitocina liberada no encéfalo das fêmeas durante o acasalamento estimula a formação de um vínculo duradouro com seu parceiro. Da mesma forma, a vasopressina liberada no encéfalo do macho durante o acasalamento estimula a formação de laços com sua parceira e o comportamento paternal.

O grau de formação de pares varia substancialmente entre as espécies de mamíferos. Os machos de *Microtus ochrogaster* formam pares estáveis com as fêmeas e as ajudam a criar sua prole, mas seu parente próximo, o *Microtus montanus* macho, é promíscuo e não apresenta comportamento paternal. A diferença entre os comportamentos dos machos nessas espécies correlaciona-se com diferenças na expressão da classe de receptores de vasopressina V1a no encéfalo. Nos *Microtus ochrogaster*, receptores de vasopressina V1a são expressos em altos níveis em uma região específica do encéfalo, o pálido ventral (Figura 3-14). Nos *Microtus montanus*, os níveis desse receptor nessa região são muito mais baixos, embora estejam altos em outras regiões encefálicas.

A importância dos neuropeptídeos ocitocina e vasopressina e de seus receptores tem sido confirmada e ampliada por estudos utilizando genética reversa em camundongos, que são mais fáceis de manipular geneticamente que os *Microtus*. Por exemplo, a introdução do gene para o receptor de vasopressina V1a do *Microtus ochrogaster* em camundongos machos, que se comportam mais como os *Microtus montanus*, aumenta a expressão do receptor de vasopressina V1a no pálido ventral e aumenta o comportamento de formação de laços do camundongo macho em relação às fêmeas. Assim, diferenças entre espécies no padrão da expressão do receptor de vasopressina podem contribuir para diferenças nos comportamentos sociais.

A análise dos receptores de vasopressina em diferentes roedores fornece vislumbres acerca do mecanismo pelo qual os genes e os comportamentos podem mudar durante a evolução. Mudanças genéticas alteram o padrão da expressão do receptor de vasopressina V1a no prosencéfalo ventral. Essas mudanças, por sua vez, alteram a atividade

Figura 3-13 O comportamento alimentar do nematoide *C. elegans* depende do nível de atividade de um gene de receptor de neuropeptídeo. Em determinada cepa, os vermes alimentam-se isolados (**à esquerda**), enquanto, em outra cepa, os indivíduos juntam-se em um bloco no momento da alimentação. A diferença é explicada por uma alteração no gene de um receptor de neuropeptídeo, resultando na substituição de um único aminoácido. (Reproduzida, com permissão, de Mario de Bono e Cell Press.)

de um circuito neural, de modo que a função do prosencéfalo ventral está ligada à função dos neurônios que secretam vasopressina e que são ativados pelo acasalamento. Como resultado, os comportamentos sociais são alterados.

A importância da ocitocina e da vasopressina no comportamento social humano não é conhecida, mas seu papel central na formação de pares e na criação de filhotes em espécies de mamíferos sugere que essas moléculas possam desempenhar um papel também na espécie humana.

Estudos genéticos do comportamento humano e suas anormalidades

A genética humana é estudada pela observação de características que variam entre indivíduos, pela análise de árvores genealógicas para seguir a transmissão de características genéticas ao longo de gerações e pela identificação funcional de variantes usando biologia molecular. A genética humana é mais desafiadora que a genética experimental, pois não se pode realizar experimentos de procriação consanguínea ou cruzamentos de híbridos em pessoas, como é feito em vermes, moscas ou camundongos.

Ainda assim, o traçado cuidadoso de árvores genealógicas tem identificado uma variedade de mutações que afetam o encéfalo e o comportamento humano, incluindo mutações que levam a doenças neurodegenerativas, doenças neurológicas e transtornos do desenvolvimento. Em alguns casos, mutações em um único gene têm amplos efeitos sobre uma característica neurológica ou comportamental. Acredita-se, no entanto, que a maioria das doenças neurológicas ou psiquiátricas reflita interações entre múltiplos genes e o ambiente, e a capacidade de separar essas influências ainda é limitada.

O primeiro gene descoberto com importância para uma doença neurológica em seres humanos foi o gene responsável pela fenilcetonúria (PKU), descrito por Asbørn Følling, na Noruega, em 1934. Essa doença rara afeta 1 em 15 mil crianças e resulta em grave prejuízo na função cognitiva. Crianças com essa doença têm duas cópias anormais do gene que codifica a fenilalanina hidroxilase, a enzima que converte o aminoácido fenilalanina em tirosina. A mutação é recessiva; indivíduos portadores heterozigotos não apresentam sintomas. Crianças que não possuem uma função normal em ambas as cópias do gene apresentam no sangue altas concentrações de fenilalanina oriunda de proteínas da dieta, o que, por sua vez, leva à produção de metabólitos tóxicos, os quais interferem na função neuronal. Os processos bioquímicos específicos pelos quais o acúmulo de fenilalanina prejudica o encéfalo ainda não foram esclarecidos.

O fenótipo PKU (deficiência mental) resulta da interação do genótipo (a mutação *pku* homozigota) com o ambiente (a dieta). Desse modo, o tratamento para a PKU é simples e efetivo: a deficiência mental pode ser prevenida por uma dieta com baixo conteúdo proteico. A análise molecular e genética da função gênica na PKU levou a uma significativa melhora na vida dos pacientes fenilcetonúricos. Desde o início da década de 1960, foi instituída, nos Estados Unidos, a obrigatoriedade de testes para PKU em recém-nascidos*. A identificação de crianças com o distúrbio genético e a modificação de suas dietas antes do aparecimento dos sintomas podem prevenir muitos aspectos da doença.

Outros capítulos deste livro descrevem muitos exemplos de características devidas a um único gene que, como a PKU, levaram a novos conhecimentos acerca da função do encéfalo e de alguns distúrbios. Certos temas emergiram desses estudos. Diversas doenças neurodegenerativas raras, como a doença de Huntington e a ataxia espinocerebelar, resultam de expansões dominantes patológicas de resíduos de glutamina dentro de proteínas. A descoberta dessas alterações com expansões de repetições de glutamina enfatiza o dano para o encéfalo de proteínas desdobradas e agregadas. A descoberta de que crises epilépticas podem ser causadas por uma variedade de mutações em canais iônicos levou à compreensão de que essas doenças são basicamente doenças da excitabilidade neuronal.

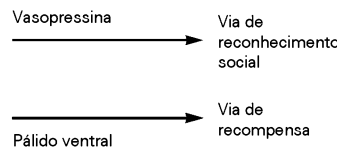
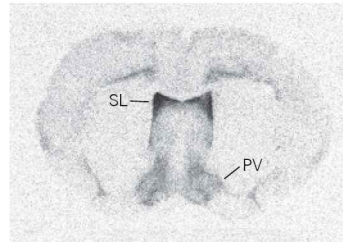
As doenças causadas por mutações em um único gene, mencionadas anteriormente, são raras quando comparadas ao conjunto total de doenças neurodegenerativas e de transtornos psiquiátricos. Alguém poderia perguntar por que estudar variantes raras causadas por um único gene se elas representam uma fração minúscula do total de doenças. A razão é que doenças raras, relativamente simples, podem fornecer ideias acerca dos processos biológicos afetados em formas mais frequentes e complexas de doenças. Por exemplo, um dos sucessos mais marcantes da genética humana foi a descoberta de variantes genéticas raras que

* N. de R. T. No Brasil, o exame de rastreamento para fenilcetonúria (e que também detecta uma série de outras doenças) é chamado de teste do pezinho, sendo exigido para todos os recém-nascidos como parte do painel de rastreamento.

A *Microtus montanus*, não monogâmico B *Microtus ochrogaster*, monogâmico

Figura 3-14 **Distribuição da ligação ao receptor de vasopressina V1a no pálido ventral de *Microtus montanus* (não monogâmicos) e *Microtus ochrogaster* (monogâmicos).** (Adaptada, com permissão, de Young et al., 2001.)

A. A expressão do receptor V1a é alta no septo lateral (SL), mas baixa no pálido ventral (PV) no *Microtus montanus*, não monogâmico.

B. A expressão é alta no pálido ventral do *Microtus ochrogaster*, monogâmico. A expressão do receptor no pálido ventral permite que a vasopressina ligue vias de reconhecimento social a vias de recompensa.

levam às doenças de Parkinson ou de Alzheimer de instalação precoce. Indivíduos com essas variantes raras e graves representam um minúsculo subconjunto de todos os indivíduos com doença de Alzheimer ou de Parkinson, mas o estudo dessas raras variantes desvendou processos celulares que também apresentam distúrbios no grande conjunto de pacientes, sugerindo possibilidades para estratégias terapêuticas gerais.

No restante deste capítulo, discute-se a genética do autismo e da esquizofrenia, dois transtornos psiquiátricos que se manifestam na infância e na adolescência respectivamente. Em comparação com as doenças de expansões de repetições de poliglutamina ou os distúrbios convulsivos relacionados a canais iônicos, as causas biológicas do autismo e da esquizofrenia ainda são desconhecidas. Ainda assim, em alguns casos, pode-se começar a identificar como certos genes, e os processos biológicos associados, afetam funções encefálicas complexas, como a linguagem, o aprendizado e a emoção.

As doenças neurológicas em seres humanos sugerem que genes distintos afetem funções encefálicas diferentes

O autismo é um transtorno do desenvolvimento comum e devastador, caracterizado por deficiências na aquisição da linguagem, dificuldades para a interação social e interesses estereotipados. Cerca de 1 em 200 crianças é diagnosticada com autismo (a frequência exata varia com os critérios diagnósticos), sendo que os meninos são cerca de três vezes mais afetados que as meninas. Os sintomas clínicos do autismo em geral emergem nos primeiros três anos de vida e frequentemente incluem uma fase de regressão, na qual as crianças perdem as habilidades linguísticas que haviam adquirido quando mais jovens.

Há considerável variabilidade entre indivíduos autistas. Crianças autistas têm mais alta frequência de convulsões e problemas cognitivos do que a população em geral, e algumas se apresentam gravemente incapacitadas. Muitos indivíduos autistas, no entanto, têm inteligência normal ou acima do normal e podem, com o cuidado apropriado, levar vidas altamente bem-sucedidas.

O autismo tem um componente herdado muito forte (ver Figura 3-1A), o que deveria aumentar a probabilidade da identificação dos genes responsáveis. O autismo também é uma doença amplamente significativa, pois fornece vislumbres sobre as bases de comportamentos que são unicamente humanos: linguagem, inteligência complexa e interações interpessoais. O fato de que autistas podem apresentar problemas na comunicação social que coexistem com inteligência normal em outros domínios sugere que o encéfalo apresenta-se em módulos, com funções cognitivas distintas que podem variar independentemente.

A ideia de que genes distintos afetem domínios cognitivos diferentes é apoiada pelos efeitos contrastantes de uma síndrome genética rara, denominada síndrome de Williams. Crianças com essa síndrome adquirem a linguagem tardiamente, mas, por fim, superam suas deficiências iniciais e desenvolvem fortes habilidades linguísticas e comportamento social normal. De fato, essas crianças exibem enorme sociabilidade; por exemplo, não apresentam a timidez que as crianças normalmente demonstram na presença de estranhos. Crianças com a síndrome de Williams, no entanto, são profundamente deficientes no processamento espacial e apresentam desempenho tão fraco quanto ou ainda pior que crianças autistas em testes de QI. Os diferentes padrões de prejuízos no autismo e na síndrome de Williams sugerem que a linguagem e as capacidades sociais podem ser separadas de outras funções encefálicas. Áreas encefálicas relacionadas com a linguagem mostram prejuízos funcionais em crianças autistas, mas apresentam função normal ou mesmo destacada em crianças com síndrome de Williams. Em contrapartida, a inteligência geral e espacial encontra-se mais prejudicada em crianças com síndrome de Williams do que em muitas crianças autistas.

A síndrome de Williams é geneticamente simples; é causada por uma deleção heterozigota da região cromossômica 7q11.23. A interpretação mais simples desse defeito é que o nível de expressão de um ou mais genes dentro desse intervalo encontra-se reduzido, pois há apenas uma cópia, em vez de duas de cada gene na região. Ainda não se conhece precisamente quais os genes nessa região que afetam a sociabilidade e o processamento espacial, mas eles são de grande interesse, devido a seu potencial para ajudar a entender a regulação genética dos comportamentos humanos.

Outra síndrome rara tem ajudado a esclarecer os requerimentos genéticos para a linguagem humana. Um es-

tudo de uma família humana com defeitos na articulação da linguagem, assim como prejuízo linguístico, inclusive gramatical, levou à identificação de uma mutação específica no regulador transcricional *FOXP2*. Esse gene não é exclusivamente humano – está presente em todos os mamíferos e aves –, mas diversas alterações no gene apareceram desde a divergência de seres humanos e outros primatas. Um padrão especificamente humano de desenvolvimento do encéfalo, da laringe ou da boca sob o controle do *FOXP2* poderia ser uma das adaptações genéticas que tornaram possível a fala em seres humanos.

Os transtornos relacionados ao autismo exemplificam as complexas bases genéticas das características comportamentais

O autismo é um transtorno frequente, e ainda assim não há uma localização genética única para essa condição, como há para a síndrome de Williams, muito mais rara. Pelo menos parte da explicação para essa diferença é que o autismo não é realmente um transtorno causado por um único tipo de lesão genética, mas sim por um conjunto de transtornos relacionados causados por várias mudanças genéticas diferentes. O reconhecimento dessa complexidade genética está possibilitando maior compreensão do autismo e de síndromes relacionadas que afetam a comunicação social e a linguagem.

Os sintomas do autismo clássico sobrepõem-se parcialmente àqueles de diversas doenças genéticas cuja base genética é bem compreendida. Por exemplo, como no autismo, a síndrome do X frágil afeta principalmente meninos, e os pacientes apresentam prejuízo na cognição social, alta ansiedade social e comportamento repetitivo. A síndrome do X frágil, no entanto, está associada a deficiências cognitivas mais amplas, junto com certas características físicas, como face alongada e protrusão das orelhas. A síndrome do X frágil tem sido geneticamente associada a uma mutação que reduz a expressão de um único gene no cromossomo X. Esse gene regula a tradução do mRNA em proteínas nos neurônios, um processo regulado durante a plasticidade sináptica e o aprendizado. A preponderância da síndrome do X frágil em meninos é explicada pelo fato de eles terem uma única cópia do cromossomo X e perderem, portanto, toda a expressão do gene relevante quando ele sofre mutação. Uma vez que as mulheres têm dois cromossomos X, podem ser portadoras do gene afetado sem serem fortemente afetadas.

Outra síndrome semelhante ao autismo cuja base genética é compreendida é a síndrome de Rett, que será considerada em detalhe no Capítulo 64. Essa síndrome é uma doença do desenvolvimento do sistema nervoso progressiva e ligada ao X, sendo uma das causas mais comuns de deficiência mental em meninas. A doença só ocorre em meninas, pois a síndrome de Rett é fatal para o embrião do sexo masculino em desenvolvimento, que tem um único cromossomo X. Meninas afetadas aparentam um desenvolvimento normal até atingirem a faixa de idade de 6 a 18 meses, quando mostram deficiências na aquisição da linguagem e o uso voluntário das mãos é substituído pelo retorcer das mãos, compulsivo e involuntário.

Huda Zoghbi e colaboradores descobriram que a principal causa dessa doença é uma mutação no gene da proteína 2 de ligação a metil-CpG (*MeCP2*). A metilação de sequências CpG específicas no DNA altera a expressão de genes próximos, e acredita-se que a *MeCP2* ligue-se ao DNA metilado como parte de um processo que regula a transcrição de mRNA. Essa descoberta mostra que a aquisição de propriedades complexas durante o desenvolvimento, como a linguagem, está associada a padrões específicos de expressão gênica, mais provavelmente no encéfalo. Pesquisas atuais acerca da síndrome de Rett vêm tentando identificar as regiões do encéfalo afetadas e os genes transcritos de modo inapropriado nessas crianças.

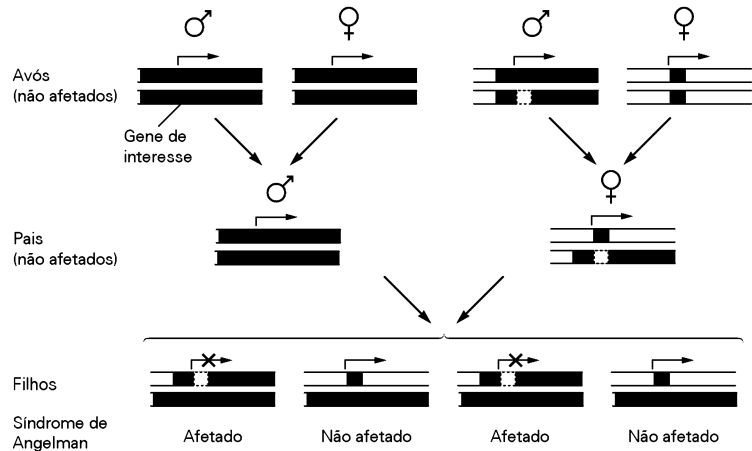
Os transtornos psiquiátricos e o desafio de compreender características multigênicas

A observação de que doenças comuns, como o autismo, são menos bem compreendidas que doenças raras, como a síndrome de Rett, aplica-se também amplamente a doenças psiquiátricas. A esquizofrenia afeta cerca de 1% de todos os adultos jovens, causando um padrão de desordem do pensamento e distanciamento emocional com profundo prejuízo na vida. Essa doença tem forte componente hereditário (ver Figura 3-1B), mas sua base genética é pouco compreendida. A despeito de evidências de sua hereditariedade e do progresso na pesquisa em certas doenças utilizando modelos animais experimentais, tem sido difícil identificar os genes associados a muitos transtornos psiquiátricos humanos comuns, como a depressão crônica e os transtornos de ansiedade, que afetam uma fração substancial de pessoas. Nesta última seção do capítulo, serão apresentadas as abordagens que estão sendo desenvolvidas para corrigir essas carências.

A hereditariedade complexa e a impressão genômica na genética humana

A compreensão da herança mendeliana nem sempre é suficiente para o entendimento das doenças genéticas humanas. Por exemplo, estudos de transtornos do desenvolvimento humano têm mostrado efeitos importantes de uma forma incomum de regulação gênica denominada *impressão genômica parental*. Embora os seres humanos tenham duas cópias de todos os autossomos, eles às vezes expressam o mRNA de apenas uma das duas cópias de um gene, ou a cópia obtida da mãe ou a obtida do pai. As síndromes de Angelman e de Prader-Willi são exemplos de doenças genéticas com hereditariedade complexa causadas por impressão parental. Para entender essas doenças, deve-se não apenas conhecer a lesão no DNA associada à doença, mas saber também se a lesão no DNA foi herdada do pai ou da mãe (Figura 3-15).

A síndrome de Angelman é uma doença herdada, que pode incluir deficiência mental grave, epilepsia, ausência de fala, hiperatividade e riso inadequado. A síndrome resulta da deleção de genes múltiplos em uma cópia da região cromossômica 15q11-q13. Nessa região, alguns genes são expressos apenas a partir do cromossomo obtido da mãe, e um conjunto diferente de genes é expresso apenas a partir do cromossomo obtido do pai. Os genes implicados na síndrome de Angelman são expressos apenas a partir do cromossomo obtido da mãe. Assim, se uma criança receber um cromossomo normal de sua mãe e um cromossomo

Figura 3-15 Impressão gênica: sua expressão. Os genes, no caso de impressão gênica, são expressos a partir de apenas um dos dois cromossomos, aquele originário do pai ou aquele originário da mãe. Neste exemplo, o gene responsável pela síndrome de Angelman é expresso apenas a partir do cromossomo obtido da mãe. Se esse cromossomo apresentar uma deleção (região tracejada), a criança apresentará sintomas da doença.

anormal, com uma deleção, de seu pai, ela não terá a síndrome de Angelman. No entanto, se a criança receber um cromossomo normal do pai e um cromossomo anormal da mãe, ela apresentará a síndrome de Angelman.

Para a síndrome de Angelman, o gene mais importante nessa região parece ser o gene que codifica a UBE3A, uma ubiquitina-proteína ligase que é expressa apenas a partir do cromossomo obtido da mãe. Ubiquitinas-ligase estimulam a degradação e a renovação de outras proteínas. Acredita-se que funções importantes da UBE3A regulem a plasticidade geral no encéfalo, talvez pela regulação da atividade de receptores de neurotransmissores.

Um transtorno comportamental do desenvolvimento do sistema nervoso diferente, a síndrome de Prader-Willi, também é causado por uma deleção de múltiplos genes no cromossomo 15q11-q13, mas os genes implicados nessa síndrome são expressos apenas a partir do cromossomo obtido do pai. Assim, a síndrome de Prader-Willi resulta do recíproco do padrão de hereditariedade para a síndrome de Angelman: uma criança deve receber o cromossomo anormal de seu pai para desenvolver a síndrome de Prader-Willi. Essa síndrome está associada à obesidade, e os sintomas psiquiátricos incluem comportamento obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar e transtornos difusos do desenvolvimento.

A impressão parental é um exemplo da complexidade que pode confundir as expectativas no mapeamento genético humano. Estudos recentes em camundongos, realizados pelo grupo de Catherine Dulac, sugerem que a impressão parental seja mais comum no encéfalo que em outros tecidos do organismo. Se essa observação for confirmada em seres humanos, ela pode ajudar a explicar a dificuldade do mapeamento de características comportamentais em seres humanos.

Características multigênicas: muitas doenças raras ou umas poucas variantes comuns?

Métodos de mapeamento genético que seguem associações ao longo de gerações são altamente eficientes na identificação de traços quando estes são explicados por um único gene (Quadro 3-4). No entanto, as doenças genéticas mais comuns em seres humanos não podem ser seguidas em uma árvore genealógica como as características devidas a um único gene, e suspeita-se, ou sabe-se, que elas envolvem múltiplos genes, assim como interações entre genes e ambiente. Esquizofrenia, autismo e depressão situam-se nessa categoria, assim como diabetes, doença coronária arterial e asma.

Em contraste com as características mendelianas de um único *locus*, características multigênicas não têm um padrão simples reconhecível de herança (autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X), de modo que as contribuições relativas dos diversos genes para uma característica são difíceis de serem analisadas. Ainda assim, a determinação de quais genes contribuem para características humanas complexas tem implicações profundas no cuidado e no tratamento de doenças humanas sendo essa, portanto, uma área de intensos estudos.

Para se compreender transtornos psiquiátricos complexos, é importante distinguir vários modelos de transmissão. De acordo com um modelo (monogênico), muitos genes na população podem contribuir para uma doença, mas cada mutação gênica é, individualmente, rara e tem um forte efeito. Utilizando os exemplos descritos anteriormente neste capítulo, sabe-se que as mutações *MeCP2* (síndrome de Rett) e do X frágil são responsáveis, cada uma, por 1 a 2% das crianças com transtornos relacionados ao autismo. Em um modelo monogênico raro, poderia haver 100 outras mutações, cada uma individualmente rara, que poderiam resultar em autismo.

Um segundo modelo (poligênico) propõe que um pequeno número de mutações relativamente comuns, cada uma delas tendo apenas um pequeno efeito no risco, interaja causando a doença. Esse último modelo algumas vezes é denominado hipótese da "variante comum – doença comum". Sabe-se que variantes comuns humanas aumentam o risco de algumas doenças frequentes, como a degeneração macular, que leva à cegueira de instalação na idade adulta. Assim, há exemplos bem estudados de ambos os modelos, monogênico e poligênico, na genética humana. Uma questão importante é o grau em que cada modelo contribui para todo o conjunto de doenças psiquiátricas.

Em ambos os modelos, o "monogênico raro" e o "variante comum – doença comum", a identificação dos efeitos de mutações individuais é algo desafiador. Desse modo, estudos genéticos atuais de transtornos psiquiátricos em geral envolvem consórcios internacionais que cooperam para o diagnóstico de grupos muito grandes de pacientes clínicos.

Quadro 3-4 Polimorfismos genéticos e mapeamento de associações

A estratégia mais comum para descobrir genes que afetam os seres humanos tem sido a *análise de associações*, que aproveita o fato de que dois indivíduos ao acaso diferem em suas sequências de DNA em muitas posições no genoma. As sequências variantes, que em geral são funcionalmente neutras, são denominadas *polimorfismos de DNA*, e as alterações mais restritas são denominadas *polimorfismos de nucleotídeo único*.

Polimorfismos de DNA são pesquisados utilizando-se vários métodos, em geral pela amplificação de regiões específicas do DNA do indivíduo, seguindo-se o exame das sequências nessas regiões. No mapeamento de associações, a segregação de muitos polimorfismos de DNA diferentes correlaciona-se com a segregação da característica genética de interesse nas mesmas famílias. Co-herança de um marcador no DNA e fenótipo mutante (ou estado de doença) sugere que o marcador e o gene mutante situem-se bastante próximos no cromossomo (Figura 3-16).

Um marcador no DNA que está vinculado a um gene mutante é quase sempre co-herdado com o gene mutante, enquanto um marcador no DNA e um gene mutante não associados são co-herdados apenas ao acaso. A probabilidade de que quaisquer dois *loci* não associados – por exemplo, *loci* de diferentes cromossomos – sejam herdados juntos é de 1/2, e a probabilidade de que sejam co-herdados em n irmãos é de $(1/2)^n$. Assim, se dois *loci* são co-herdados em todos os oito irmãos afetados em uma única família, a probabilidade de que isso não seja um evento ao acaso seria de $(1/2)^8$ = 256:1.

Um valor de associação estatisticamente rigoroso, com base em mapeamentos de características em famílias e modelos específicos de herança, é denominado índice *lod* (de *logarithm of odds*, ou logaritmo de probabilidades). Para propósitos práticos, um índice lod igual ou maior que 3 indica que um marcador no DNA está significativamente vinculado a uma característica genética. A descoberta de um alto índice lod é o primeiro passo para a descoberta dos genes certos.

Geralmente, a região é estreitada buscando-se muitos marcadores adicionais de DNA polimórficos que estão localizados nas regiões cromossômicas próximas ao primeiro marcador associado no DNA. Uma análise cuidadosa é então realizada para averiguar quais marcadores de DNA polimórficos são mais frequentemente co-herdados com a característica genética. Genes envolvidos em muitas doenças neurológicas humanas foram identificados usando-se essa abordagem.

Apesar de poderosa, a análise clássica de associações não conseguiu revelar genes para a esquizofrenia e para o transtorno bipolar, e essa derrota inspirou o desenvolvimento de estratégias alternativas para o mapeamento de características genéticas humanas. Uma estratégia continua a traçar a transmissão em famílias, mas usando modelos menos rígidos que aqueles da análise clássica de associações. Esse método não estabelece suposições acerca da mutação ser dominante ou recessiva, supondo apenas que o DNA vinculado tenderá a ser co-herdado em dois irmãos afetados. Outra estratégia usa modelos quantitativos para ajudar na identificação de genes que contribuem com variação genética para uma característica multigênica (*loci de característica quantitativa*).

Por fim, após o sequenciamento do genoma humano, está sendo realizada a identificação de muitos polimorfismos de DNA no genoma humano e o novo sequenciamento de muitas regiões do genoma a partir de centenas de indivíduos. O entendimento completo da variação genética na herança humana pode fornecer dicas acerca de como identificar polimorfismos de DNA que levam a doenças psiquiátricas.

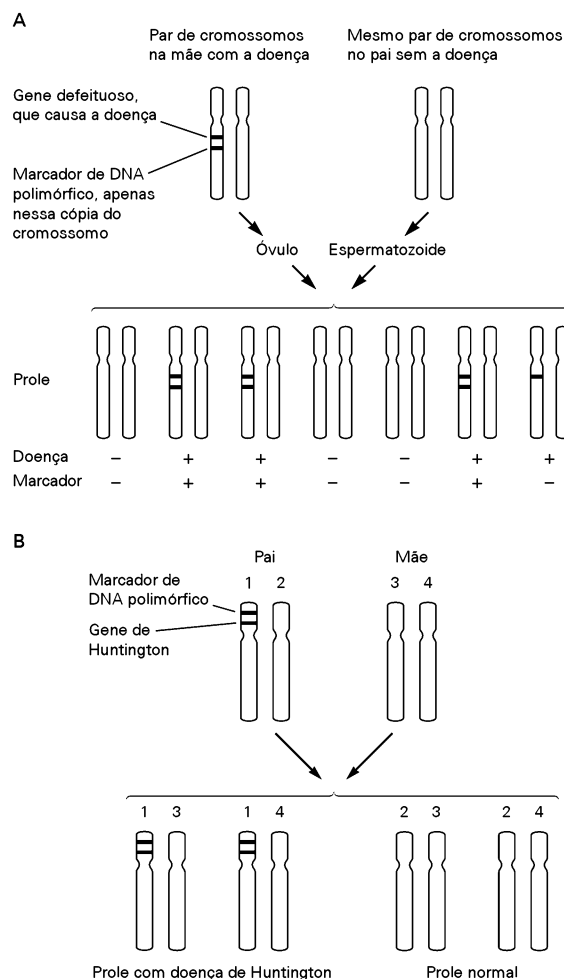



Figura 3-16 Métodos para o mapeamento de genes humanos.

A. A análise de associações genéticas detecta um gene mutado responsável por uma doença humana co-herdado com um marcador de DNA polimórfico próximo. Neste exemplo, o gene responsável pela doença é herdado por quatro filhos, três dos quais co-herdam o marcador. Assim, o gene responsável pela doença localiza-se próximo ao marcador de DNA polimórfico nesse cromossomo. A presença do marcador polimórfico é registrada pelo sequenciamento direto do DNA humano ou por técnicas físicas que detectam mudanças nas sequências de nucleotídeos entre uma sequência de referência e aquela sendo testada.

B. A herança do gene responsável pela doença de Huntington pode ser traçada seguindo-se a herança de determinado marcador de DNA polimórfico no cromossomo 4.

Esses estudos podem ser analisados utilizando-se tanto modelos monogênicos quanto poligênicos de herança, além de um arsenal de métodos cada vez mais sofisticados de genotipagem para verificar correlações entre regiões do genoma e características de interesse (Quadro 3-4). Resultados promissores têm emergido de uma variedade de estudos. A verificação desses resultados necessitará de replicação independente de resultados e números muito grandes de pacientes. Com essa advertência, alguns dos primeiros resultados desses estudos são descritos a seguir.

Um estudo bem-sucedido de mapeamento de gene único de uma família escocesa com alta incidência de esquizofrenia levou à identificação do gene de risco *Disc1* (de *Disrupted in Schizophrenia*). Em camundongos, o gene *Disc1* tem efeitos no desenvolvimento neuronal, na sinalização neuronal e na incorporação de novos neurônios a circuitos neurais. Em seres humanos, uma mutação no *Disc1* aumenta muito o risco para a esquizofrenia, mas esse gene está mutado apenas em uma pequena fração dos pacientes esquizofrênicos. Outros genes candidatos para a esquizofrenia têm sido identificados a partir da abordagem alternativa de buscar associações estatísticas entre o transtorno e *loci* específicos no genoma em uma amostra de milhares de pacientes esquizofrênicos de diferentes famílias. Um gene de risco identificado desse modo é a *neurregulina*, um gene de sinalização no desenvolvimento que afeta a migração celular e a formação de sinapses. Em conjunto, os estudos acerca de *Disc1* e *neurregulina* começam a sugerir que um defeito do desenvolvimento no encéfalo possa ser a base da esquizofrenia.

Estudos similares em larga escala de milhares de crianças autistas e suas famílias levaram à identificação repetida de mutações em certos genes de risco para o autismo. Diversas mutações em pacientes autistas afetam proteínas de sinalização transmembrana denominadas neurexinas e neuroliginas, que afetam a eficácia das sinapses. Esses e outros resultados de estudos genéticos sugerem que alterações sutis na transmissão sináptica tenham um papel no autismo. Uma análise genética sofisticada sugere que exista um risco aumentado para o autismo em muitos locais no genoma (Figura 3-17). Alguns desses *loci* podem ser variantes monogênicas raras de alto risco e outros podem ser variantes mais comuns de baixo risco.

Uma descoberta notável feita pelo grupo de Michael Wigler enquanto tentava entender a base genética do autismo foi a de que uma fração das mutações associadas ao autismo na verdade não é herdada de nenhum dos pais. Essas mutações são novas na criança autista, surgindo no espermatozoide ou no oócito antes da fertilização. Gêmeos monozigóticos idênticos, que se separam após a fertilização, terão ambos a característica, a definição clássica de hereditariedade. Além disso, uma vez que a mutação surge, a criança afetada tem um traço que pode passar para seus filhos, de modo que é de fato um traço herdável. Estudos genéticos clássicos de associações, no entanto, baseiam-se na premissa de que praticamente todas as mutações causadoras de doenças são mutações preexistentes, herdadas ao longo de muitas gerações, e os achados de novas mutações no autismo violam essa expectativa. A biologia humana é uma constante fonte de surpresas.

Novas ferramentas estão sendo desenvolvidas para ajudar a investigar as complexidades das características multigênicas. Por exemplo, técnicas de imagem encefálica estão sendo utilizadas para identificar *loci* anatômicos que podem ser responsáveis por síndromes clínicas que poderiam ser causadas por mutações específicas. Nesse ritmo, logo será possível sequenciar os genomas completos de pacientes psiquiátricos individualmente para descobrir variantes genéticas. No entanto, mesmo quando essas sequências estiverem disponíveis, ainda haverá a necessidade de abordagens sofisticadas para identificar quais das muitas variações que distinguem um ser humano dos outros representam fatores de risco para doenças.

Visão geral

Os genes afetam muitos aspectos do comportamento. Há notável similaridade em traços de personalidade e doenças psiquiátricas em gêmeos humanos, mesmo quando criados separadamente; animais domésticos e de laboratório podem ser criados para terem determinadas características comportamentais estáveis. Uns poucos genes específicos estão associados a comportamentos humanos.

Nos últimos anos, observa-se grande sucesso na identificação de genes associados a doenças neurológicas, como é o caso das doenças de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington e ataxias espinocerebelares, assim como aqueles associados a transtornos do desenvolvimento, como as síndromes de Rett e de Angelman. O aprendizado acerca das bases genéticas dessas doenças pode ajudar a estabelecer abordagens para a pesquisa de doenças psiquiátricas mais difíceis de serem estudadas, como a esquizofrenia, a depressão e o autismo.

Características do comportamento humano são multigênicas em sua origem. Embora alterações em um único gene sejam responsáveis por diferenças individuais no comportamento social em nematoides e nos níveis de atividade na *Drosophila*, apenas raramente alterações genéticas em um único gene explicarão completamente uma doença psiquiátrica ou um comportamento em seres humanos. Com mais frequência, diversos genes diferentes atuarão de modo independente afetando uma característica ou terão efeitos apenas quando em combinação um com o outro. Organismos usados como modelos, como moscas, vermes e camundongos, são importantes para a genética, pois podem ser tratados experimentalmente. O estudo dos genes nesses animais simples, em que o genoma e o ambiente podem ser rigorosamente controlados, pode identificar vias biológicas conservadas que medeiam o comportamento em seres humanos. Diversos sucessos emergiram dessa abordagem. O gene *per*, na mosca-da-fruta, levou à compreensão da síndrome do sono avançado em seres humanos, e o gene para a narcolepsia em cães levou ao entendimento de mecanismos importantes para o sono em seres humanos (ver Capítulo 51).

Ainda há muito a aprender acerca dos modos como os genes afetam o encéfalo. Os biólogos estão se tornando mais hábeis em delinear o papel de genes individuais em neurônios e circuitos. Com esse estudo, será possível ter ideias importantes acerca dos mecanismos para as doenças psiquiátricas e das influências genéticas nas características psicológicas, fisiológicas e cognitivas normais. Ainda assim, no entanto, é a combinação de genética, ambiente, acaso e escolhas individuais que, no final, determina as di-

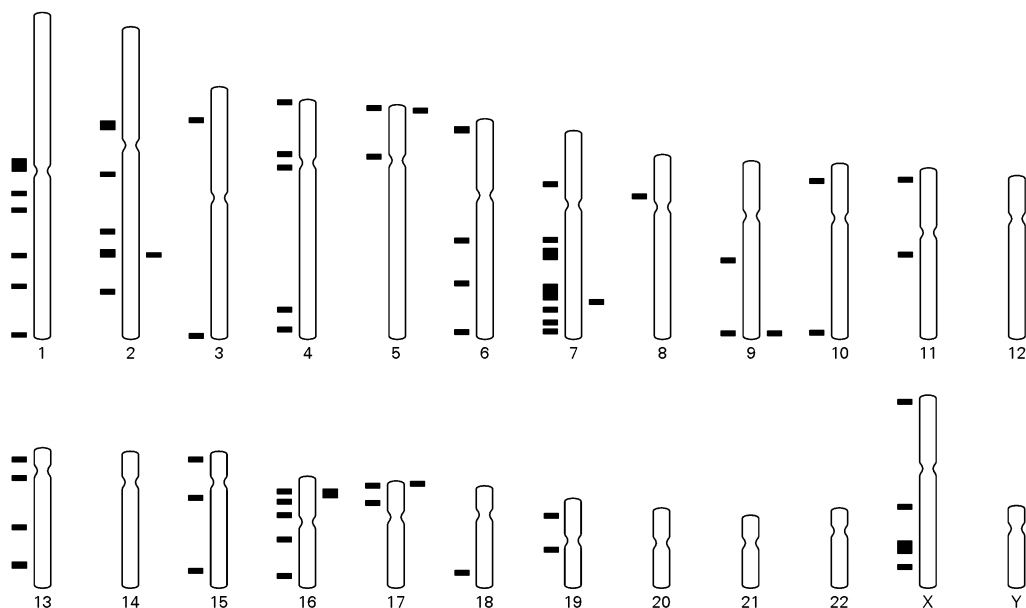



Figura 3-17 ***Loci* candidatos que contribuem para transtornos do espectro autista.** Os *loci* foram identificados em diversos estudos de *varredura* do genoma publicados. Muitos *loci* diferentes podem aumentar o risco de autismo. O sinal mais consistente, relatado em múltiplos estudos, está no braço longo do cromossomo 7, mas também existe uma sobreposição de diferentes estudos nos cromossomos 2 e 16. Não há um único *locus* que apareça em todos os estudos. (Reproduzida, com permissão, de Folstein et al., 2001.)

ferenças comportamentais entre os indivíduos. O desafio da genética é compreender os inegáveis efeitos dos genes, reconhecendo que muitos fatores influenciam os processos mentais e o comportamento humanos.

Glossário[1]

Alelo. Os seres humanos têm dois conjuntos de cromossomos, um de cada genitor. Os genes equivalentes, nos dois conjuntos, podem ser diferentes, por exemplo, em função de polimorfismos de nucleotídeo único. Um alelo é uma das duas (ou mais) formas de determinado gene.

Centrômero. Os cromossomos contêm uma região compacta conhecida como centrômero, onde estão unidas as cromátides irmãs (as duas cópias exatas de cada cromossomo formadas após a replicação).

Clonagem. Processo de produção de cópias de determinado fragmento de DNA em número suficiente para que possa ser sequenciado ou estudado de alguma forma.

DNA complementar (cDNA). Sequência de DNA produzida a partir de uma molécula de mRNA, utilizando uma enzima denominada *transcriptase reversa.* cDNA pode ser utilizado experimentalmente para determinar sequências de mRNA após seus íntrons (seções não codificantes) serem removidos.

Genes conservados. Os genes presentes em duas espécies distintas são ditos conservados, e os dois genes das espécies diferentes são denominados *genes ortólogos.* A conservação pode ser detectada medindo-se a semelhança das sequências de bases (DNA ou RNA) ou de aminoácidos (proteínas). Quanto mais semelhantes, mais altamente conservadas as duas sequências.

Variação no número de cópias (VNC). Deleção ou duplicação de uma região genética limitada, que resulta em um indivíduo ter mais ou menos cópias do que as duas cópias usuais para alguns genes. Variações no número de cópias são observadas em alguns distúrbios neurológicos e transtornos psiquiátricos.

Eucromatina. Região rica em genes de um genoma (ver também heterocromatina).

Eucarioto. Organismo cujas células possuem uma estrutura interna complexa, incluindo um núcleo. Animais, plantas e fungos são todos eucariotos.

Genoma. Sequência completa do DNA de um organismo.

Genótipo. O conjunto de genes que um indivíduo possui; geralmente refere-se a determinado par de alelos (formas alternativas de um gene) que uma pessoa possui em determinada região do genoma.

Haplótipo. Determinada combinação de alelos (formas alternativas de genes) ou variações de sequências vinculadas – ou seja, que provavelmente são herdadas juntas – no mesmo cromossomo.

Heterocromatina. Regiões compactas e pobres em genes em um genoma, enriquecidas em repetições de sequências simples.

Íntrons e éxons. Genes são transcritos como sequências contínuas, em que apenas alguns segmentos das moléculas de mRNA resultantes contêm informação que codifica um produto proteico. Esses segmentos são chamados de *éxons.* As regiões entre os éxons são conhecidas como *íntrons* e são removidas do RNA antes que a proteína seja produzida.

[1] Fonte: P. Bork e R. Copley. 2001. Genoma speak. *Nature* 409:815.

Braços longos e curtos. As regiões de cada lado do centrômero são conhecidas como braços. Como o centrômero não está localizado no centro do cromossomo, um braço é mais longo que o outro.

RNA mensageiro (mRNA). As proteínas não são sintetizadas diretamente a partir do DNA genômico. Uma matriz de RNA (um mRNA precursor) é construída a partir da sequência genômica. Esse RNA é então processado de várias formas, incluindo corte-junção. O RNA que sofreu tal processamento e que se destina a ser usado como matriz para a síntese de proteínas é conhecido como mRNA.

Mutação. Uma alteração no genoma em relação a um estado de referência. Mutações nem sempre têm efeitos deletérios.

Fenótipo. Propriedades e características físicas observadas de um organismo.

Polimorfismo. Uma região do genoma que varia entre os membros de uma população. Uma variante, para ser denominada polimorfismo, deve estar presente em um número significativo de pessoas na população.

Procarioto. Organismo unicelular com uma estrutura interna simples e sem membrana nuclear. Bactérias e arqueobactérias são procariotos.

Proteoma. Conjunto completo das proteínas codificadas por um genoma.

Recombinação. Processo pelo qual DNA é trocado entre pares de cromossomos equivalentes durante a formação do espermatozoide e do óvulo. A recombinação tem o efeito de tornar os cromossomos da prole distintos daqueles de seus pais.

Endonuclease de restrição. Enzima que cliva o DNA em posições onde ocorre determinada sequência. Diferentes tipos de endonucleases de restrição clivam o DNA em diferentes sequências.

RNA de interferência (RNAi). Método para reduzir a função de um gene específico introduzindo na célula um pequeno RNA complementar ao mRNA-alvo. O pareamento do mRNA com o pequeno RNA leva à destruição do mRNA endógeno.

Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, de single nucleotide polymorphism). Polimorfismo causado por mudança de um único nucleotídeo. SNPs frequentemente são utilizados em estudos de mapeamento genético.

Corte-junção (splicing). Processo que remove íntrons (porções não codificantes) do RNA transcrito. Éxons (porções codificantes para proteínas) também podem ser removidos. Dependendo de quais éxons são removidos, diferentes proteínas podem ser produzidas a partir do mesmo RNA inicial ou do mesmo gene. As diferentes proteínas criadas dessa forma são *variantes de corte-junção* ou de *corte-junção alternativo.*

Transcrição. Processo de copiar um gene produzindo RNA. Esse é o primeiro passo na produção de uma proteína a partir de um gene, embora nem todos os transcritos levem a proteínas.

Transcriptoma. O conjunto completo de RNA transcrito a partir de um genoma.

Tradução. Processo que utiliza uma sequência de mRNA para construir uma proteína. O mRNA serve como uma matriz sobre a qual moléculas de RNA transportador, carregando aminoácidos, são alinhadas. Os aminoácidos são então unidos para formar uma cadeia proteica.

Cornelia I. Bargmann
T. Conrad Gilliam

Leituras selecionadas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. *Molecular Biology of the Cell,* 4th ed. New York: Garland Publishing. Also searchable at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Books.

Allada R, Emery P, Takahashi JS, Rosbash M. 2001. Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. Annu Rev Neurosci 24:1091–119.

Botstein D, Risch N. 2003. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. Nat Genet 33:228–337. Suppl.

Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. Science 250: 223–228.

Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. 1999. *Modern Genetic Analysis.* New York: Freeman. Also searchable at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? db=Books.

Insel TR, Young LJ. 2001. The neurobiology of attachment. Nat Rev Neurosci 2:129–136.

International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409:860–921.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Novina CD, Sharp PA. 2004. The RNAi revolution. Nature 430:161–164.

Shahbazian MD, Zoghbi HY. 2002. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. Am J Hum Genet 71:1259–1272.

Venter JG, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, et al. 2001. The sequence of the human genome. Science 291:1304–1351.

Referências

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. 1999. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 23:185–188.

Antoch MP, Song EJ, Chang AM, Vitaterna MH, Zhao Y, Wilsbacher LD, Sangoram AM, King DP, Pinto LH, Takahashi JS. 1997. Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. Cell 89:655–667.

Arnold SE, Talbot K, Hahn CG. 2004. Neurodevelopment, neuroplasticity, and new genes for schizophrenia. Prog Brain Res 147:319–345.

Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St George M. 2000. I. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. J Cogn Neurosci 12:7–29. Suppl.

Ben-Shahar Y, Robichon A, Sokolowski MB, Robinson GE. 2002. Influence of gene action across different time scales on behavior. Science 296:741–744.

Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. 1993. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. Science 262:578–580.

Caron H, van Schaik B, van der Mee M, Baas F, Riggins G, van Sluis P, Hermus MC, et al. 2001. The human transcriptome map:

clustering of highly expressed genes in chromosomal domains. Science 291:1289–1292.

De Bono M, Bargmann CI. 1998. Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food responses in *C. elegans*. Cell 94:679–689.

Folstein SE, Rosen-Sheidley B. 2001. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. Nat Rev Genet 2:943–955.

Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis. The Origins of Madness*. New York: Freeman.

Gross C, Hen R. 2004. The developmental origins of anxiety. Nat Rev Neurosci 5:545–552.

Holmes A, Lit Q, Murphy DL, Gold E, Crawley JN. 2003. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. Genes Brain Behav 2:365–380.

Kahler SG, Fahey MC. 2003. Metabolic disorders and mental retardation. Am J Med Genet C Semin Med Genet 117:31–41.

Khaitovich P, Muetzel B, She X, Lachmann M, Hellmann I, Dietzsch J, Steigele S, et al. 2004. Regional patterns of gene expression in human and chimpanzee brains. Genome Res 14:1462–1473.

Konopka RJ, Benzer S. 1971. Clock mutations of Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci U S A 68:2112–2116.

Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. 2001. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. Nature 413:519–523.

Lander, ES, Linton, LM, Birren, B, Nusbaum, C, Zody, MC, Baldwin J, Devon K, et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409:860-921.

Lim MM, Wang Z, Olazabal DE, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. 2004. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. Nature 429:754–757.

McGue, M, Bouchard, TH Jr. 1998. Genetic and environmental influences on human behavioral differences. Ann Rev Neurosci 21:1–24.

Mendel G. 1866. Versuche über Pflanzen-hybriden. Verh Naturforsch 4:3–47;1966. Translated in: C Stern, ER Sherwood (eds). *The Origin of Genetics: A Mendel Source Book*. San Francisco: Freeman.

Sokolowski MB. 1980. Foraging strategies of *Drosophila melanogaster*: a chromosomal analysis. Behav Genet 10: 291–302.

Sokolowski MB. 2001. Drosophila: genetics meets behavior. Nat Rev Genet 2:879–890.

Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsbottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, et al. 2002. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet 71:877–892.

Takahashi JS, Pinto LH, Vitaterna MH. 1994. Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. Science 264:1724–1733.

Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, Ptacek LJ, Fu YH. 2001. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. Science 291:1040–1043.

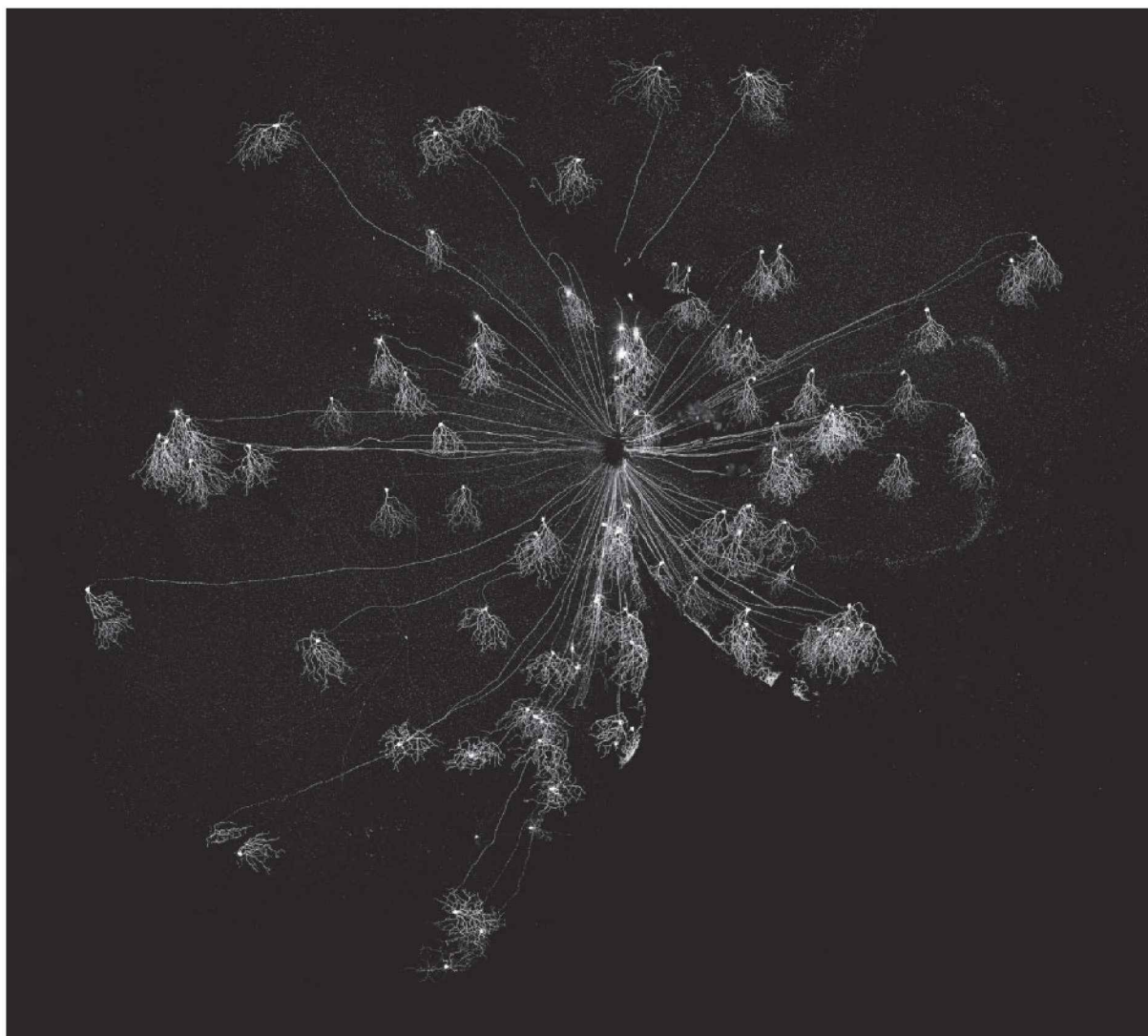
Walter J, Paulsen M. 2003. Imprinting and disease. Semin Cell Dev Biol 14:101–110.

Watson JD, Tooze J, Kurtz DT (eds). 1983. *Recombinant DNA: A Short Course*. New York: Scientific American; distr. by W.H. Freeman.

Whitfield CW, Cziko AM, Robinson GE. 2003. Gene expression profiles in the brain predict behavior in individual honey bees. Science 302:296–299.

Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR. 2001. Cellular mechanisms of social attachment. Horm Behav 40: 133–138.

Zondervan KT, Cardon LR. 2004. The complex interplay among factors that influence allelic association. Nat Rev Genet 5:89–100.

Parte II

Página anterior

Células ganglionares da retina, dispostas em toda a retina, são iluminadas por um marcador transgênico (molécula de adesão juncional B [JAM-B, de *junctional adhesion molecule B*]). Enquanto os axônios de todas as células ganglionares convergem para a parte posterior do olho e deixam a retina no nervo óptico em direção ao encéfalo, os dendritos desse conjunto específico de neurônios também compartilham a mesma orientação, ramificando-se para baixo a partir dos corpos celulares. Sua forma comum reflete uma função comum: detecção de movimento ascendente no campo visual. (Reproduzida, com permissão, de In-Jung Kim e Joshua Sanes.)

A célula e a biologia molecular do neurônio

II

EM TODOS OS SISTEMAS BIOLÓGICOS, desde o mais primitivo até o mais desenvolvido, o bloco de construção básico é a célula. As células frequentemente são organizadas em módulos funcionais que são repetidos em um sistema biológico complexo. O encéfalo de vertebrados é o exemplo mais complexo de um sistema modular. Sistemas biológicos complexos têm outra característica estrutural: eles são arquitetônicos – isto é, sua anatomia, sua estrutura fina e sua bioquímica refletem uma função fisiológica específica. Desse modo, a construção do encéfalo e a biologia celular, a biofísica e a bioquímica de seus neurônios componentes refletem sua função fundamental, que é mediar o comportamento.

A grande diversidade de células nervosas – as unidades fundamentais das quais são compostos os módulos dos sistemas nervosos – é derivada de um plano celular básico. Três características desse plano dão às células nervosas a capacidade exclusiva de se comunicarem umas com as outras de forma precisa e rápida por longas distâncias. Primeiro, o neurônio é polarizado, possuindo dendritos receptores em uma extremidade e axônios comunicando-se com terminais sinápticos na outra. Essa polarização de propriedades funcionais é comumente utilizada para restringir o fluxo de impulsos em uma direção. Segundo, o neurônio é excitável elétrica e quimicamente. Sua membrana celular possui proteínas especializadas – canais iônicos e receptores – que permitem a entrada e a saída de íons inorgânicos específicos, criando, assim, correntes elétricas que alteram a voltagem através da membrana. Terceiro, o neurônio possui proteínas e organelas que o dotam de propriedades secretoras especializadas, que permitem a ele liberar os neurotransmissores nas sinapses.

Nesta parte do livro, são apresentadas as propriedades do neurônio que lhe conferem a habilidade de gerar sinais elétricos na forma de potenciais sinápticos e potenciais de ação (ver Capítulo 4). O início de um sinal depende de canais iônicos na membrana celular que se abrem em resposta a alterações na voltagem da membrana e a neurotransmissores liberados por outras células nervosas. No Capítulo 5, são apresentadas as propriedades gerais dos canais iônicos. Os neurônios utilizam três principais classes de canais para sinalizar: (1) canais de vazamento, que geram o potencial de repouso e estão na base das propriedades passivas dos neurônios que determinam o curso temporal dos potenciais sinápticos, sua distribuição ao longo dos dendritos e o limiar para disparar um potencial de ação, como abordado no Capítulo 6; (2) canais dependentes de voltagem, que são responsáveis pelas correntes ativas que geram o potencial de ação, discutido no Capítulo 7; e (3) canais ativados por ligante, que se abrem em resposta a neurotransmissores para gerar potenciais sinápticos. Nesta parte, é dada atenção especial principalmente aos canais dependentes de voltagem e aos canais de vazamento. Na Parte 3, são abordados com mais detalhes os canais ativados por ligantes.

Parte II

4

As células do sistema nervoso

NEURÔNIOS E CÉLULAS GLIAIS – as células das quais o sistema nervoso é feito – compartilham muitas características com as células em geral. Entretanto, os neurônios são especialmente dotados da capacidade de se comunicarem de modo preciso e rápido com outras células em locais distantes no corpo. Duas características proporcionam aos neurônios essa capacidade.

Primeiro, eles apresentam um alto grau de assimetria funcional e morfológica: os neurônios apresentam dendritos receptores em uma extremidade e um axônio transmissor na outra. Esse arranjo é a base estrutural para a sinalização neuronal unidirecional.

Segundo, os neurônios são elétrica e quimicamente excitáveis. A membrana celular do neurônio contém proteínas especializadas – canais iônicos e receptores – que facilitam o fluxo de íons inorgânicos específicos, desse modo redistribuindo a carga e criando correntes elétricas que alteram a voltagem através da membrana. Essa mudança na carga pode produzir, ao longo do axônio, uma onda de despolarização na forma de potencial de ação, que é o modo como um sinal costuma viajar no interior do neurônio. As células gliais são menos excitáveis, mas suas membranas contêm proteínas transportadoras que facilitam a entrada de íons, bem como proteínas, que removem moléculas neurotransmissoras do espaço extracelular, regulando, assim, a função neuronal.

Existem cerca de cem tipos distintos de neurônios. Essa diversidade citológica também é aparente no nível molecular. Embora todos os neurônios herdem a mesma carga genética, cada um expressa um conjunto restrito e, portanto, produz somente certas moléculas – enzimas, proteínas estruturais, constituintes de membrana e produtos de secreção – e não outras. Essa expressão depende, em grande parte, da história do desenvolvimento da célula. Em essência, cada célula *é* o conjunto de moléculas que produz.

Os neurônios e as células gliais compartilham muitas características estruturais e moleculares

Os neurônios e as células gliais desenvolvem-se a partir de células neuroepiteliais comuns do sistema nervoso embrionário e, assim, compartilham muitas características estruturais e moleculares (Figura 4-1). Os limites dessas células são definidos pela membrana plasmática ou *plasmalema*, que apresenta uma estrutura de bicamada assimétrica,

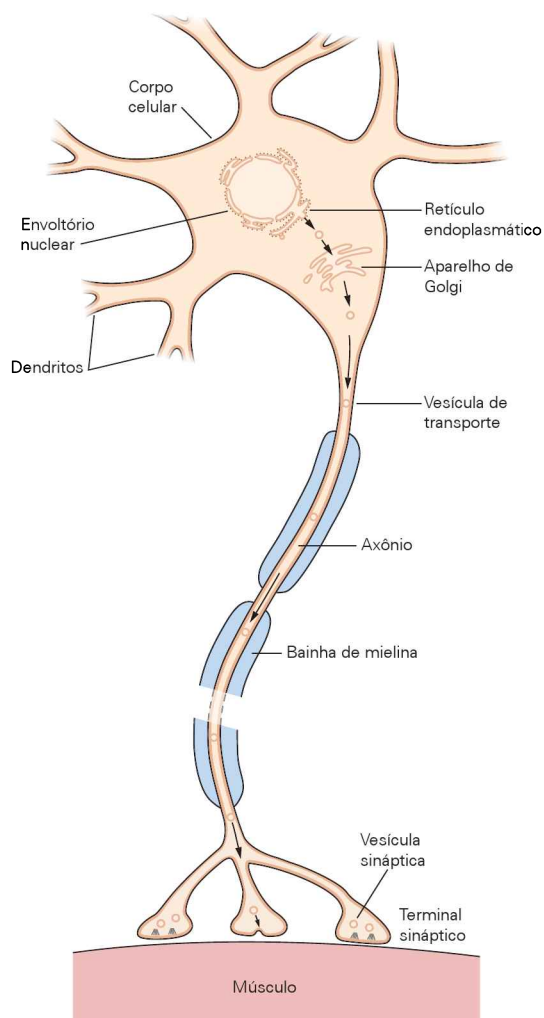



Figura 4-1 **A estrutura de um neurônio.** O corpo celular e o núcleo de um neurônio motor da medula espinal estão envolvidos por uma membrana de dupla camada, o envoltório nuclear, o qual é contínuo com o retículo endoplasmático. O espaço entre as duas camadas da membrana que constituem o envoltório nuclear é contínuo com o lúmen do retículo endoplasmático. Os dendritos emergem da porção basal do neurônio, e o axônio, da porção apical. (Adaptada, com permissão, de Williams et al., 1989.)

como todas as membranas biológicas, e provê a barreira hidrofóbica impermeável para a maioria das substâncias hidrossolúveis. O citoplasma tem dois componentes principais: o citosol e as organelas membranosas.

O citosol é a fase aquosa do citoplasma. Nessa fase, somente poucas proteínas estão realmente livres na solução. Com exceção de algumas enzimas que catalisam reações metabólicas, a maioria das proteínas está organizada em complexos funcionais. Uma especialidade recente chamada de *proteômica* definiu que esses complexos podem consistir em muitas proteínas distintas, nenhuma sendo ligada de forma covalente à outra. Por exemplo, a cauda citoplasmática do receptor de glutamato do tipo *N*-metil-D--aspartato (NMDA), uma proteína associada à membrana que medeia a transmissão sináptica excitatória no sistema nervoso central, está ancorada em um grande complexo de mais de cem proteínas estruturais e enzimas modificadoras de proteínas. (Muitas proteínas citosólicas envolvidas na sinalização usando segundos mensageiros, discutida nos capítulos posteriores, estão embebidas na matriz do citoesqueleto logo abaixo da membrana plasmática.) Os ribossomos, organelas nas quais as moléculas do RNA mensageiro (mRNA) são traduzidas, são compostos de várias subunidades proteicas. Os proteassomos, organelas multienzimáticas grandes que degradam proteínas ubiquitinadas (um processo descrito mais adiante neste capítulo), estão presentes também no citosol de neurônios e de células gliais.

As organelas membranosas, o segundo grande componente do citoplasma, incluem as mitocôndrias e os peroxissomos, bem como um sistema complexo de túbulos, vesículas e cisternas denominado *aparelho vacuolar*. A mitocôndria e os peroxissomos processam o oxigênio molecular. As mitocôndrias geram o trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*), a principal molécula para a qual a energia celular é transferida ou através da qual é gasta, enquanto os peroxissomos previnem o acúmulo de peróxido de hidrogênio, um agente fortemente oxidante. Acredita-se que essas duas organelas tenham se originado de organismos simbióticos que invadiram as células eucariotas nos primórdios da evolução. Elas não são funcionalmente contínuas com o aparelho vacuolar.

O aparelho vacuolar inclui o retículo endoplasmático rugoso, o retículo endoplasmático liso, o aparelho de Golgi, as vesículas secretoras, os endossomos, os lisossomos e uma multiplicidade de vesículas transportadoras que interconectam esses vários compartimentos (Figura 4-2). Seu lúmen corresponde topologicamente à parte externa da célula; consequentemente, o folheto interno de sua bicamada lipídica corresponde ao folheto externo da membrana plasmática.

Os principais subcompartimentos desse sistema são anatomicamente descontínuos, mas permanecem funcionalmente conectados porque material do lúmen e membranoso é movido de um compartimento a outro por meio de vesículas de transporte. Por exemplo, proteínas e fosfolipídeos sintetizados no retículo endoplasmático rugoso (a porção do retículo mais próxima ao núcleo e cravejada de ribossomos) e no retículo endoplasmático liso são transportados para o aparelho de Golgi e, então, para as vesículas secretoras, que esvaziam seu conteúdo quando a membrana da vesícula fusiona-se com a membrana plasmática (um processo denominado *exocitose*). Essa via secretora serve para adicionar componentes membranosos à membrana plasmática e também para descarregar os conteúdos da vesícula secretora no espaço extracelular.

Por sua vez, a membrana plasmática é recaptada sob a forma de vesículas endocíticas (*endocitose*). Essas vesículas são incorporadas pelos endossomos iniciais, organizando compartimentos que ficam concentrados na periferia da célula. A membrana internalizada, que geralmente contém proteínas específicas como receptores, é então ou transportada de volta para a membrana plasmática por vesículas para reciclagem ou direcionada para os endossomos tardios e, eventualmente, para lisossomos maduros para degradação. (Exocitose e endocitose são discutidas em detalhes

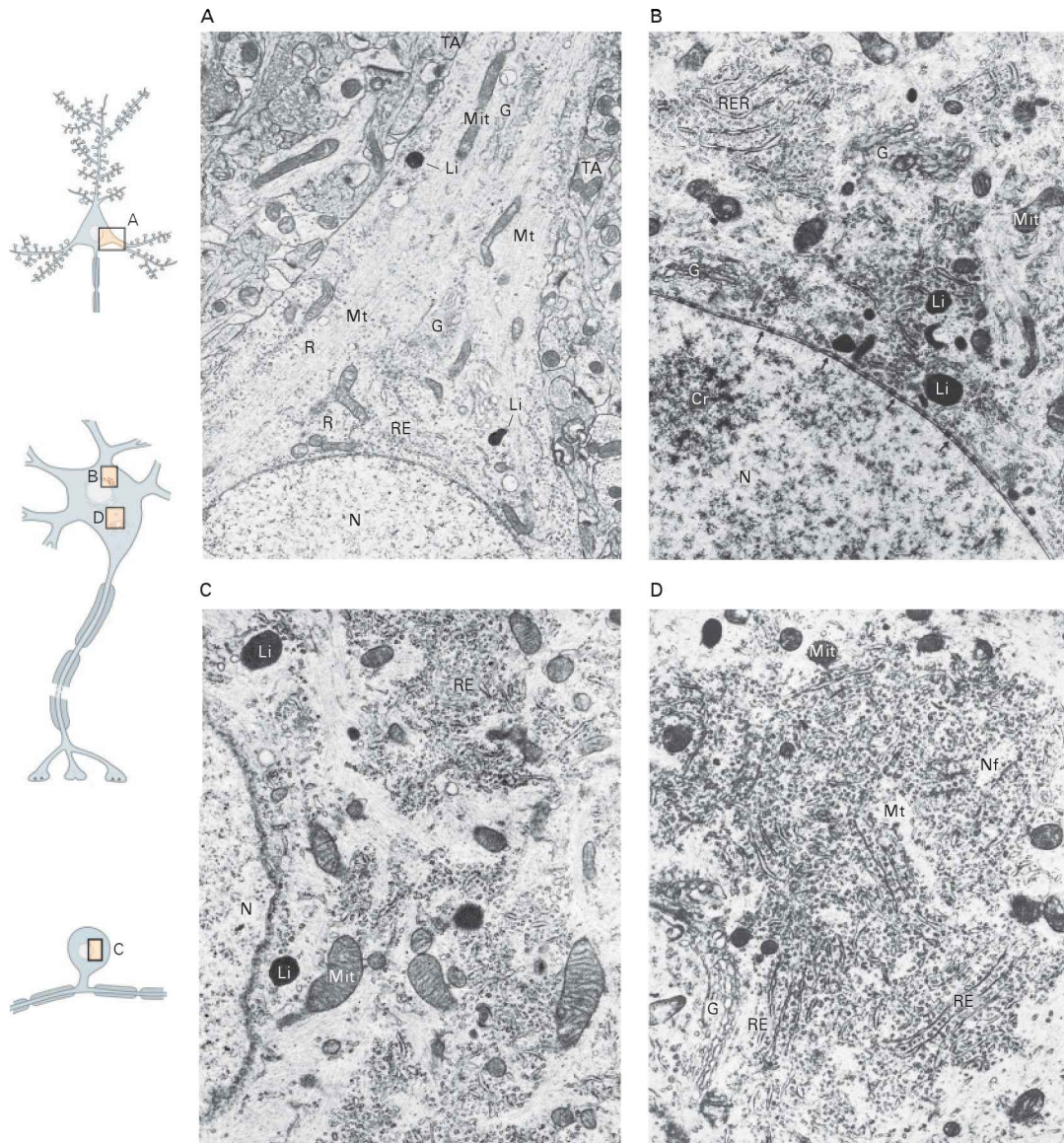



Figura 4-2 As organelas do neurônio. Eletromicrografias mostrando o citoplasma em quatro diferentes regiões do neurônio. (Adaptada, com permissão, de Peters et al., 1991.)

A. Um dendrito emerge do corpo celular de um neurônio piramidal, no qual se observa o retículo endoplasmático (**RE**) acima do núcleo (**N**) e uma porção do aparelho de Golgi (**G**) nas cercanias. Algumas cisternas de Golgi penetram no dendrito, assim como mitocôndrias (**Mit**), lisossomos (**Li**) e ribossomos (**R**). Microtúbulos (**Mt**) são os filamentos do citoesqueleto proeminentes no citosol. Terminais axônicos (**TA**) fazendo contato com o dendrito são observados no canto superior direito.

B. Alguns componentes de um neurônio motor da medula espinal que participam da síntese de macromoléculas. O núcleo (**N**), contendo massas de cromatina (**Cr**), é delimitado pelo envoltório nuclear, que apresenta muitos poros nucleares (**setas**). O mRNA sai do núcleo por esses poros e liga-se a ribossomos que tanto podem permanecer livres no citoplasma quanto se aderir às membranas do retículo endoplasmático para formar o retículo endoplasmático rugoso (**RER**). Proteínas reguladoras sintetizadas no citoplasma são importadas para o núcleo através dos poros. Observam-se várias regiões do aparelho de Golgi (**G**), lisossomos (**Li**) e mitocôndrias (**Mit**).

C-D. Eletromicrografias de uma célula de um gânglio da raiz dorsal (**C**) e de um neurônio motor (**D**), mostrando as organelas, no corpo celular, que são as principais responsáveis pela síntese e pelo processamento de proteínas. O mRNA entra no citoplasma através do envoltório nuclear e é traduzido em proteínas. Os polissomos livres, cordões de ribossomos ligados a um único mRNA, sintetizam proteínas citosólicas e proteínas destinadas a serem incorporadas em mitocôndrias (**Mit**) e peroxissomos. As proteínas destinadas ao retículo endoplasmático são formadas após a ligação dos polissomos à membrana do retículo endoplasmático (**RE**). A região específica do motoneurônio mostrada aqui também inclui membranas do aparelho de Golgi (**G**), onde as proteínas de secreção e de membrana são ainda processadas. Algumas das proteínas recém-sintetizadas deixam o aparelho de Golgi em vesículas que se movem ao longo do axônio em direção às sinapses; outras proteínas de membrana são incorporadas em lisossomos (**Li**) e em outras organelas membranosas. Os microtúbulos (**Mt**) e os neurofilamentos (**Nf**) são componentes do citoesqueleto.

mais adiante neste capítulo e no Capítulo 12.) O retículo endoplasmático liso também atua como um local de armazenamento e controle do Ca^{2+} intracitoplasmático no citoplasma neuronal (ver Capítulo 11 sobre a liberação do Ca^{2+}).

Uma porção especializada do retículo endoplasmático rugoso forma o envoltório nuclear, uma cisterna esférica e achatada que circunda o DNA cromossômico e suas proteínas associadas (histonas, fatores de transcrição, polimerases e isomerases) e define o núcleo (Figura 4-1). Visto que o envoltório nuclear é contínuo com outras porções do retículo endoplasmático e com outras membranas do aparelho vacuolar, acredita-se que tenha evoluído como uma invaginação da membrana plasmática para envelopar os cromossomos eucarióticos. O envoltório nuclear é interrompido por poros nucleares, onde a fusão das membranas interna e externa do envoltório resulta na formação de canais hidrofílicos através dos quais proteínas e RNA são trocados entre o citoplasma propriamente dito e o nucleoplasma.

Embora o nucleoplasma e o citoplasma sejam domínios contínuos do citosol, somente moléculas com peso molecular menor que 5.000 podem passar livremente, por difusão, pelos poros nucleares. Moléculas maiores necessitam de auxílio. Algumas proteínas têm sinais de localização nuclear especiais, domínios que são compostos de uma sequência de aminoácidos básicos (arginina e lisina) reconhecidos por proteínas solúveis chamadas de *receptores de importação nuclear* (importinas). No poro nuclear, esse complexo é direcionado para o núcleo por outro grupo de proteínas chamadas de *nucleoporinas*.

O citoplasma do corpo da célula nervosa se estende para o interior da árvore dendrítica sem diferenciação funcional. Em geral, todas as organelas no citoplasma do corpo celular também estão presentes nos dendritos, embora a densidade do retículo endoplasmático rugoso, do aparelho de Golgi e dos lisossomos diminua rapidamente com o distanciamento do corpo celular. Nos dendritos, o retículo endoplasmático liso é proeminente na base dos finos processos chamados de *espinhos* (Figuras 4-3 e 4-4), a porção receptora das sinapses excitatórias. Acredita-se que as concentrações de polirribossomos nos espinhos dendríticos sirvam para a síntese proteica local (ver a seguir e Figura 4-4).

Em contrapartida à continuidade do corpo celular e dos dendritos, existe um limite funcional bem nítido entre o corpo celular e o cone axonal, de onde emerge o axônio. Ribossomos, retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi – as organelas que constituem a principal maquinaria biossintética para proteínas no neurônio – em geral estão excluídos nos axônios (ver Figura 4-3). Os lisossomos e certas proteínas também não são observados. Entretanto, os axônios são ricos em vesículas sinápticas e suas membranas precursoras.

O citoesqueleto determina a forma da célula

O citoesqueleto determina a forma de uma célula e é responsável pela distribuição assimétrica das organelas dentro do citoplasma. Ele inclui três estruturas filamentosas: microtúbulos, neurofilamentos e microfilamentos. Esses filamentos e as proteínas associadas a eles constituem aproximadamente um quarto do total de proteínas na célula.

Os microtúbulos formam grandes arcabouços que se estendem por todo o neurônio e têm um papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção do formato celular. Um único microtúbulo pode atingir um comprimento de até 0,1 mm. Os microtúbulos são constituídos de protofilamentos, cada um dos quais sendo constituído de múlti-

Figura 4-3 **As membranas do Golgi e do retículo endoplasmático se estendem a partir do corpo celular para o interior dos dendritos.**
A. O aparelho de Golgi (**seta branca**) aparece na microscopia óptica como vários filamentos que se estendem para o interior dos dendritos (**seta preta**), mas não do axônio. As **cabeças de seta** na parte inferior indicam o cone de implantação do axônio. Para essa micrografia, um grande neurônio do tronco encefálico foi imunomarcado com anticorpos específicos dirigidos contra o aparelho de Golgi. (Reproduzida, com permissão, de De Camilli et al., 1986.)
B. O retículo endoplasmático liso (**cabeça de seta**) estende-se para o interior do pescoço de um espinho dendrítico, enquanto outro compartimento de membrana se situa no início do espinho (**seta**). (Reproduzida, com permissão, de Cooney et al., 2002.)

A Fino

B Curto e espesso

C Cogumelo

10 μm

Fino

Curto e espesso

Cogumelo

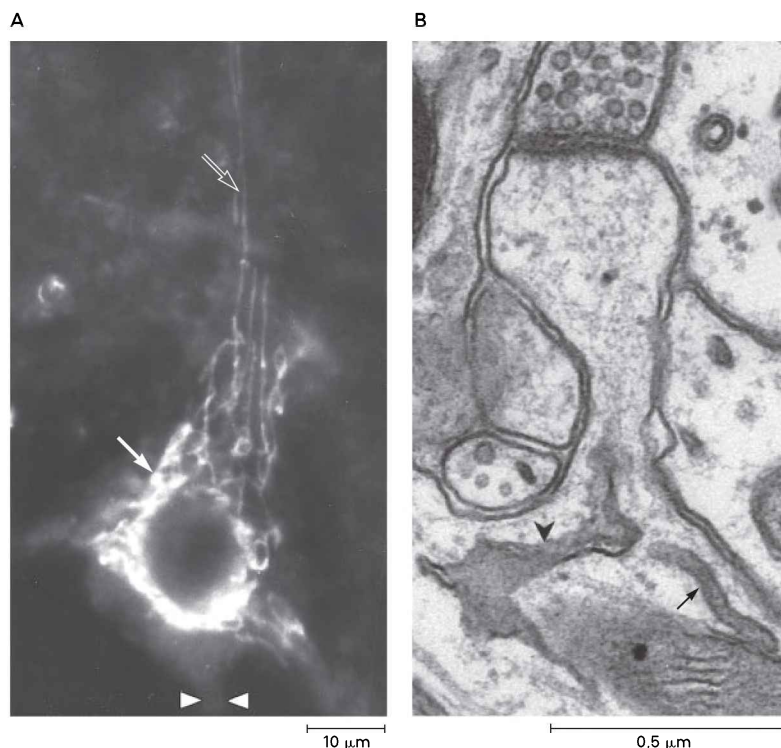
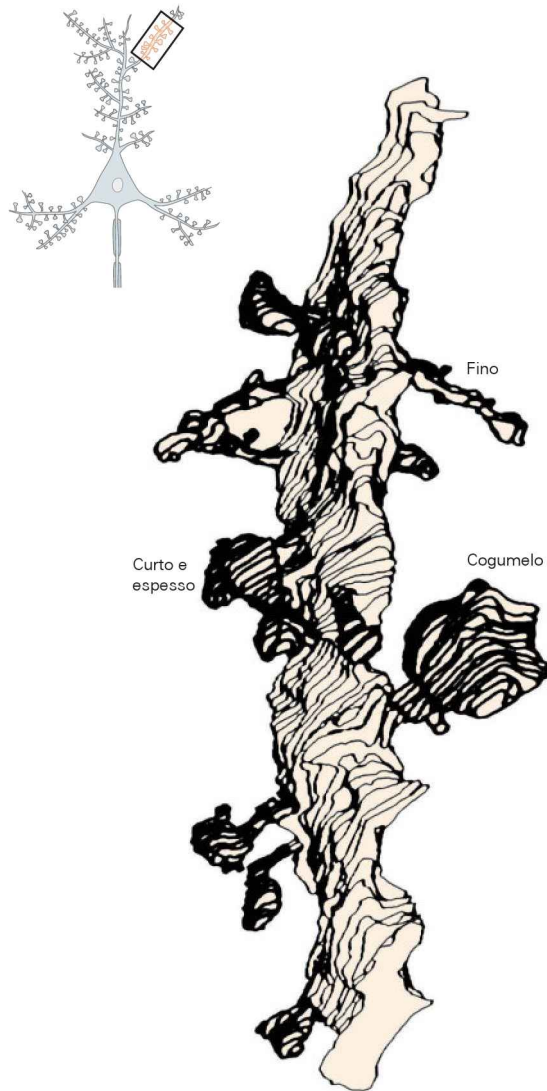



Figura 4-4 Tipos de espinhos dendríticos. Três tipos de formatos de espinhos dendríticos podem ser observados em um dendrito maduro em uma célula piramidal na região CA1 do hipocampo. O esquema tem como base uma série de eletromicrografias. (Reproduzida, com permissão, de Harris e Stevens, 1989.)

A. Neste espinho dendrítico fino, a superfície receptora, mais espessa (**seta branca**), localizada em frente ao axônio pré-sináptico, contém receptores sinápticos. O tecido mostrado aqui e em B e C é do hipocampo do encéfalo de um rato no 15º dia pós-natal.

B. Espinhos curtos e espessos contendo densidades pós-sinápticas (**seta branca**) são pequenos e raros no hipocampo maduro. Seus homólogos maiores (não mostrados) predominam no encéfalo imaturo.

C. Espinhos em formato de cogumelo têm uma cabeça maior. O espinho imaturo mostrado aqui contém cisternas achatadas de retículo endoplasmático liso, algumas com uma aparência de colar de contas (**seta preta**). A densidade pós-sináptica é indicada pela **seta branca**. (A, B e C são reproduzidas, com permissão, de Sorra e Harris, 1993.)

plos pares de subunidades de tubulina α e β organizadas longitudinalmente ao longo do microtúbulo (Figura 4-5A). As subunidades de tubulina ligam-se a subunidades vizinhas ao longo do protofilamento e também lateralmente entre os protofilamentos adjacentes. O dímero de tubulina tem uma estrutura polar: a extremidade negativa (–) está orientada para o centro da célula, enquanto a extremidade positiva (+) se estende em direção à periferia, para os dendritos e para o axônio.

Os microtúbulos crescem pela adição de dímeros de tubulina ligados ao trifosfato de guanosina (GTP, de *guanosine triphosphate*) na sua extremidade positiva (+), a extremidade que se estende para a periferia. Logo após a polimerização, o GTP é hidrolisado em difosfato de guanosina (GDP). Quando um microtúbulo para de crescer, sua extremidade positiva (+) é recoberta por um monômero de tubulina ligado ao GDP. Em função da baixa afinidade da tubulina ligada ao GDP pelo polímero, esse

A Microtúbulo

1

8 7 6 9 5 10 4 11 3 2 12 1 13 Protofilamento

2

B Neurofilamento

Monômeros

Dímeros espiralados

50 nm

Complexo tetramérico (protofilamento)

2 nm

Protofilamento

Protofibrila

Filamento

10 nm

C Microfilamento

5,5 nm

35,5 nm

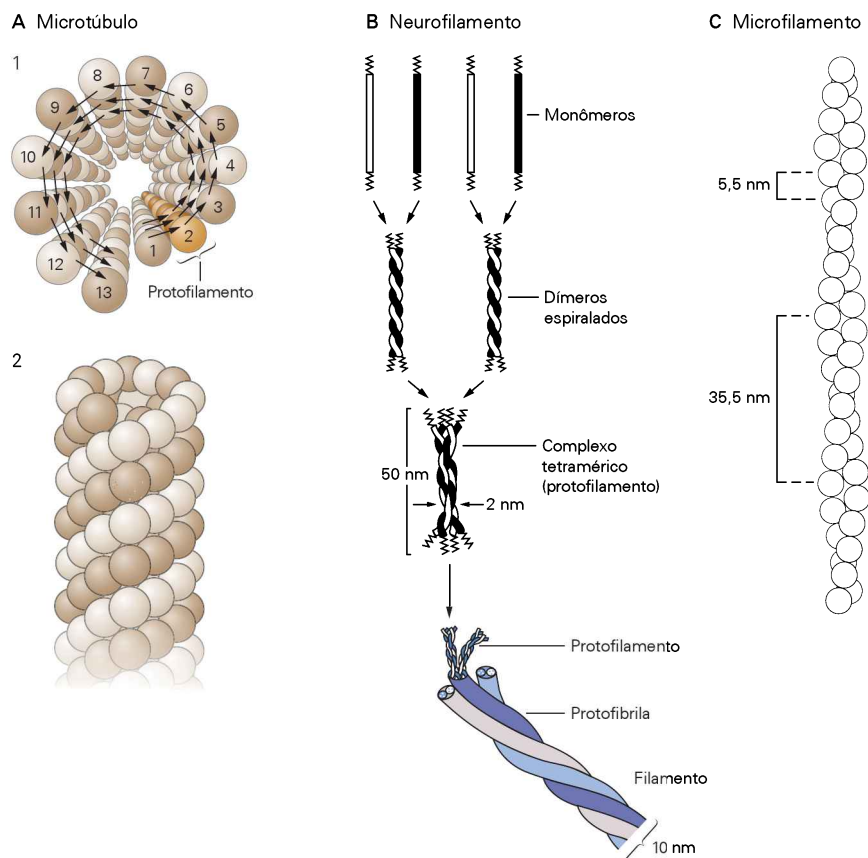



Figura 4-5 Atlas de estruturas fibrilares.

A. Microtúbulos, as fibras de maior diâmetro (25 nm), são cilindros helicoidais compostos de 13 protofilamentos, cada um com 5 nm de largura. Cada protofilamento é formado por uma coluna de subunidades alternadas de tubulina α e β (cada subunidade tem um peso molecular de aproximadamente 50.000). As subunidades adjacentes ligam-se umas às outras ao longo dos protofilamentos longitudinais e lateralmente entre subunidades de protofilamentos adjacentes.

A molécula de tubulina é um heterodímero que consiste em uma subunidade de α-tubulina e uma subunidade de β-tubulina. **1.** Visão de um microtúbulo. As setas indicam a direção da hélice que gira para a direita. **2.** Uma visão lateral de um microtúbulo mostrando as subunidades α e β alternadas.

B. Neurofilamentos são constituídos por fibras que se enrolam umas em torno das outras para produzir espirais de espessura cada vez maior. As unidades mais finas são monômeros que formam heterodímeros enrolados em espiral. Esses dímeros formam um complexo tetramérico que se torna o protofilamento. Dois protofilamentos tornam-se uma protofibrila, e três protofibrilas são helicoidalmente torcidas para formar um neurofilamento de 10 nm de diâmetro. (Adaptada, com permissão, de Bershadsky e Vasiliev, 1988.)

C. Microfilamentos, as fibras de menor diâmetro (aproximadamente 7 nm), são compostos de duas fitas de monômeros de actina globular (actina-G) polimerizada organizados em uma hélice. Pelo menos seis actinas diferentes (mas intimamente relacionadas) são encontradas nos mamíferos. Cada variante é codificada por um gene separado. Os microfilamentos são estruturas polarizadas porque os monômeros globulares são assimétricos.

fato levaria à despolimerização catastrófica, a menos que os microtúbulos estejam estabilizados pela interação com outras proteínas.

De fato, enquanto os microtúbulos sofrem ciclos rápidos de polimerização e despolimerização nas células em divisão, eles são muito mais estáveis nos dendritos e nos axônios maduros. Essa estabilidade é fornecida pelas proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs, de *microtubule-associated proteins*) que promovem a polimerização orientada e a ligação dos polímeros de tubulina. As MAPs dos axônios diferem daquelas dos dendritos. Por exemplo, a MAP2 está presente nos dendritos, mas não nos axônios, enquanto a tau e a MAP3 estão presentes nos axônios. Na doença de Alzheimer e em alguns outros distúrbios degenerativos, as proteínas tau estão modificadas e polimerizadas anormalmente, formando uma lesão característica chamada de *emaranhado neurofibrilar* (Quadro 4-1).

As tubulinas são codificadas por uma família multigênica. Pelo menos seis genes codificam as subunidades α e β. Devido à expressão de diferentes genes ou a modificações pós-transcricionais, existem mais de 20 isoformas de tubulina presentes no encéfalo.

Os neurofilamentos, com 10 nm de diâmetro, são os ossos do citoesqueleto (ver Figura 4-5B). Eles são o componente fibrilar mais abundante nos axônios; em média, existem 3 a 10 vezes mais neurofilamentos do que microtúbulos em um axônio. Os neurofilamentos estão relacionados com os filamentos intermediários de outros tipos celulares, incluindo as citoqueratinas nas células epiteliais (cabelos e unhas), a proteína ácida fibrilar glial nos astrócitos e a

Quadro 4-1 Acúmulos anormais de proteínas são característicos de muitas doenças neurológicas

A tau é uma proteína ligante de microtúbulo, geralmente presente nas células nervosas. Na doença de Alzheimer, agregados anormais de tau são visíveis ao microscópio óptico em neurônios e em células gliais, bem como no espaço extracelular. Moléculas tau hiperfosforiladas dispostas em longos polímeros finos arranjam-se formando filamentos helicoidais pareados (ver Figura 4-6A e Capítulo 59). Feixes de polímeros, conhecidos como *emaranhados neurofibrilares*, acumulam-se nos corpos celulares, nos dendritos e nos axônios dos neurônios (Figura 4-6A).

Nos neurônios normais, a tau encontra-se ou ligada aos microtúbulos ou livre no citosol. Nos emaranhados, ela não está ligada aos microtúbulos, mas encontra-se altamente insolúvel. Os emaranhados formam-se, pelo menos em parte, porque a tau não é degradada proteoliticamente. Os acúmulos perturbam a polimerização da tubulina e, portanto, interferem no transporte axonal. Consequentemente, a forma do neurônio não é mantida.

Acúmulos de tau também são encontrados em neurônios de pacientes com paralisia supranuclear progressiva, um distúrbio de movimento, e em pacientes com demência frontotemporal, um grupo de doenças degenerativas que afetam os lobos frontal e temporal (ver Capítulo 59). As formas familiares de demência frontotemporal são causadas por mutações no gene *tau*. Agregados anormais também são encontrados em células gliais, tanto em astrócitos quanto em oligodendrócitos, na paralisia supranuclear progressiva, na degeneração ganglionar corticobasal e nas demências frontotemporais.

O peptídeo β-amiloide também se acumula no espaço extracelular, na doença de Alzheimer (ver Figura 4-6B e Capítulo 57). Ele é um produto proteolítico pequeno de uma proteína integral de membrana muito maior, a proteína precursora amiloide, que normalmente é processada por várias enzimas proteolíticas associadas às membranas intracelulares. A via proteolítica que gera o peptídeo β--amiloide requer a enzima β-secretase.

Por razões desconhecidas, na doença de Alzheimer, quantidades anormais de precursores amiloides são processadas pela β-secretase. Alguns pacientes com a doença de Alzheimer familiar de instalação precoce ou têm mutações no gene da proteína precursora amiloide ou nos genes que codificam as proteínas de membrana presenilinas 1 e 2, que estão intimamente associados à atividade da β-secretase.

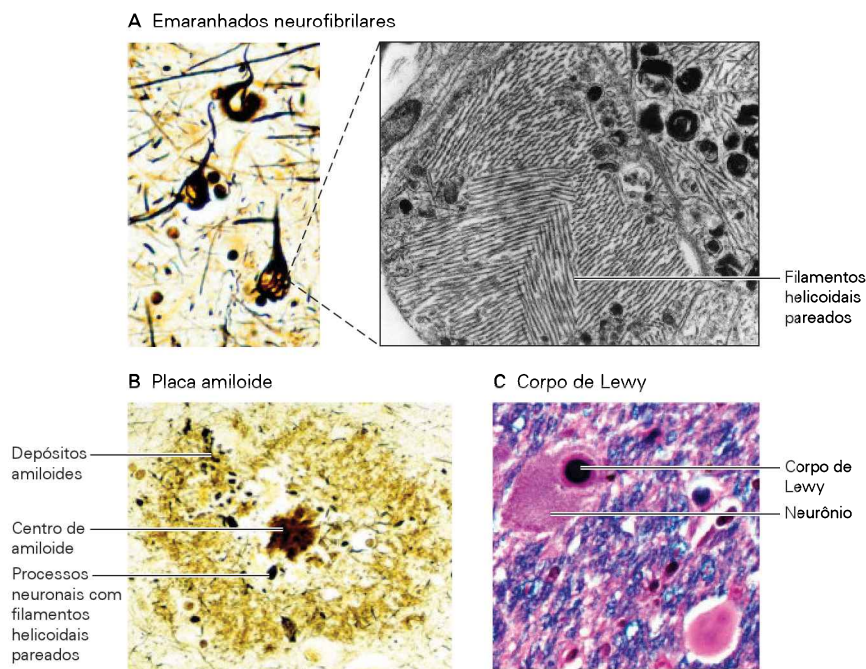



Figura 4-6 Agregados anormais de proteínas dentro de neurônios nas doenças de Alzheimer e Parkinson.

A. Emaranhados neurofibrilares intracelulares da doença de Alzheimer, aqui marcados com um corante de prata escuro (à esquerda). (Reproduzida, com permissão, de J.P. Vonsattel.) A eletromicrografia de um emaranhado (à direita) mostra os feixes de filamentos anormais, aqui preenchendo um dendrito. Os filamentos são compostos de proteína tau alterada. (Reproduzida, com permissão, de Esiri et al., 2002.)

B. Depósitos extracelulares de peptídeos β-amiloide polimerizados na doença de Alzheimer criam uma placa amiloide. Essa placa tem um centro denso de amiloide, bem como um halo circundante de depósitos. Notar os processos neuronais na placa com o emaranhado patológico. (Reproduzida, com permissão, de J.P. Vonsattel.)

C. Um corpo de Lewy na substância negra de um paciente com a doença de Parkinson contém acúmulos de filamentos anormais constituídos por α-sinucleína, entre outras proteínas. (Reproduzida, com permissão, de J.P. Vonsattel.)

Continua

Quadro 4-1 *Continuação*

Na doença de Parkinson, agregados anormais de α-sinucleína acumulam-se no corpo celular dos neurônios. Como a tau, a α-sinucleína é um constituinte solúvel normal da célula. Contudo, na doença de Parkinson, ela torna-se insolúvel, formando inclusões esféricas denominadas *corpos de Lewy* (ver Figura 4-6C e Capítulo 44).

Essas inclusões anormais contêm também ubiquitina. Devido ao fato de a ubiquitina ser necessária para a degradação proteassomol de proteínas, sua presença sugere que os neurônios afetados tentaram direcionar a α-sinucleína ou outro constituinte molecular para proteólise. Aparentemente, a degradação não ocorre, provavelmente devido ao dobramento incorreto ou à agregação anormal das proteínas ou devido a um processamento proteolítico defeituoso na célula.

Esse acúmulo anormal de proteínas prejudica a fisiologia dos neurônios e das células gliais? Por um lado, os acúmulos podem formar-se em resposta às alterações no processamento pós-traducional de proteínas e servem para isolar as proteínas anormais, permitindo, assim, as atividades normais da célula. Por outro lado, os acúmulos podem interromper as atividades celulares, como o tráfego de membranas e o transporte axonal e dendrítico. Além disso, as proteínas alteradas podem ter, por si só, efeitos prejudiciais, além das agregações; por exemplo, existe evidência de que o peptídeo β-amiloide seja tóxico.

desmina no músculo. Diferentemente dos microtúbulos, os neurofilamentos são estáveis e quase totalmente polimerizados na célula.

Os microfilamentos, com 3 a 7 nm de diâmetro, são os mais finos dos três tipos principais de fibras que constituem o citoesqueleto (Figura 4-5C). Assim como os filamentos finos do músculo, os microfilamentos são constituídos de dois cordões de monômeros de actina globular polimerizada, cada qual portando um ATP ou um difosfato de adenosina (ADP) enrolados na hélice de fita dupla. A actina é um dos principais constituintes de todas as células, sendo talvez a proteína animal mais abundante na natureza. Existem várias formas moleculares intimamente relacionadas: a actina α do músculo esquelético e no mínimo duas outras formas moleculares, a β e a γ. Cada uma é codificada por um gene diferente. A actina neuronal nos vertebrados superiores é uma mistura dos tipos β e γ, diferindo da actina muscular por alguns poucos resíduos de aminoácidos. A maioria das moléculas de actina é altamente conservada, não apenas nos diferentes tipos celulares de uma mesma espécie, mas também em organismos com relação tão distante quanto os seres humanos e os protozoários.

Diferentemente dos microtúbulos e dos neurofilamentos, os filamentos de actina são curtos. Eles estão concentrados na periferia da célula, no citoplasma cortical logo abaixo da membrana plasmática, onde formam uma densa rede com muitas proteínas de ligação à actina (p. ex., fodrina-espectrina, anquirina, talina e actinina). Essa matriz desempenha um papel fundamental na função dinâmica da periferia celular, como a mobilidade dos cones de crescimento (as extremidades em crescimento dos axônios) durante o desenvolvimento, a geração de microdomínios especializados na superfície celular e a formação de especializações morfológicas pré e pós-sinápticas.

De forma semelhante aos microtúbulos, os microfilamentos sofrem ciclos de polimerização e despolimerização. Em um dado momento, aproximadamente metade do total de actina de uma célula pode existir como monômeros não polimerizados. A conformação da actina é controlada por proteínas de ligação, as quais facilitam a agregação e limitam o comprimento do polímero cobrindo ou cortando a extremidade do filamento que está crescendo rapidamente. Outras proteínas de ligação fazem ligações cruzadas ou reunem feixes de microfilamentos. O estado dinâmico dos microtúbulos e microfilamentos permite que um neurônio maduro retraia um axônio ou dendritos envelhecidos e estenda novos. Acredita-se que essa plasticidade estrutural constitua um fator fundamental nas alterações das conexões e na eficiência sinápticas e, portanto, nos mecanismos celulares de memória de longa duração e de aprendizado.

Além de servir como citoesqueleto, os microtúbulos e os filamentos de actina atuam como trilhas ao longo das quais organelas e proteínas são direcionadas rapidamente por motores moleculares. Os motores empregados pelos filamentos de actina, as *miosinas*, também medeiam outros tipos de mobilidade celular, incluindo a extensão dos processos celulares e a translocação de organelas membranosas de uma porção central do citoplasma para uma região adjacente à membrana plasmática. (A actomiosina é responsável pela contração muscular.) Visto que os microtúbulos e os filamentos de actina são polarizados, cada motor conduz sua carga de organela em uma única direção.

Como já mencionado, os microtúbulos estão organizados em paralelo no axônio, com as extremidades positivas apontando para fora do corpo celular e as extremidades negativas direcionadas para o corpo celular. Essa orientação regular permite que algumas organelas se movimentem em direção às terminações nervosas, enquanto outras se distanciam das terminações nervosas, sendo o sentido do movimento determinado pelo tipo específico de molécula motora, mantendo assim a distribuição diferenciada das organelas axonais (Figura 4-7). Nos dendritos, entretanto, microtúbulos com polarização oposta estão misturados, explicando por que as organelas do corpo celular e dos dendritos são semelhantes.

Partículas proteicas e organelas são transportadas ativamente ao longo dos axônios e dos dendritos

Nos neurônios, a maioria das proteínas é produzida no corpo celular a partir de mRNA. Exemplos importantes são a síntese de enzimas de biossíntese de neurotransmissores, componentes de membrana das vesículas sinápticas e peptídeos para neurossecreção. Visto que os axônios e os terminais em geral se localizam a grandes distâncias do corpo

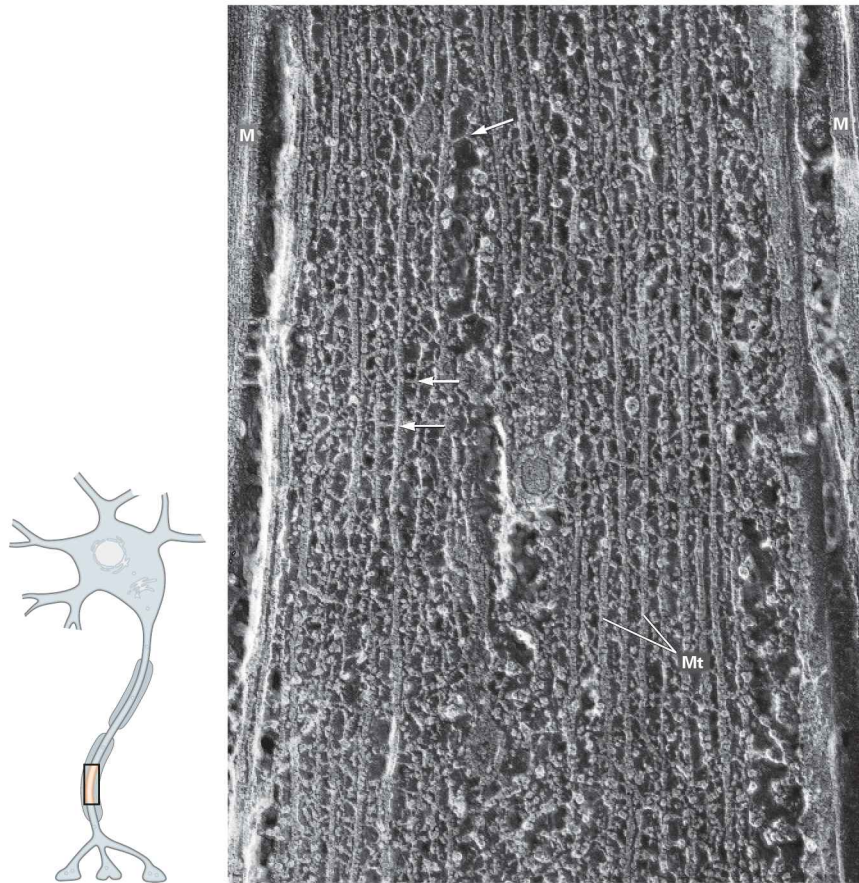



Figura 4-7 A estrutura do citoesqueleto de um axônio. A eletromicrografia mostra o denso empacotamento de microtúbulos e neurofilamentos ligados por pontes cruzadas (**setas**). As organelas são transportadas em ambas as direções, anterógrada e retrógrada, nos domínios ricos em microtúbulos. A visualização na eletromicrografia foi obtida por criofratura (de rápido congelamento e criorrelevo acentuado). **M**, bainha de mielina; **Mt**, microtúbulos × 105.000. (Adaptada, com permissão, de Schnapp e Reese, 1982.)

celular, mecanismos de transporte são fundamentais para a manutenção da função dessas regiões remotas.

O terminal axonal, o local de secreção mais importante para a sinalização neuronal, está consideravelmente distante do corpo celular. Por exemplo, em um neurônio motor que inerva um músculo da perna em seres humanos, a distância entre a terminação nervosa e o corpo celular pode exceder em 10 mil vezes o diâmetro do corpo celular. A difusão passiva é muito lenta para fornecer vesículas, partículas ou até mesmo simples macromoléculas ao longo dessa grande distância. Porções de membrana e produtos de secreção gerados no corpo celular devem ser transportados ativamente para a extremidade do axônio (Figura 4-8).

Em 1948, Paul Weiss demonstrou pela primeira vez o transporte axonal ao amarrar um nervo ciático e observar que o axoplasma no nervo se acumulava com o passar do tempo no lado proximal da ligadura. Ele concluiu que o axoplasma se move a uma velocidade lenta e constante a partir do corpo celular em direção aos terminais em um processo que ele denominou *fluxo axoplasmático*. Hoje sabe-se que o fluxo que Weiss observou consiste em dois mecanismos diferentes, um rápido e um lento.

As organelas membranosas movem-se em direção aos terminais (direção anterógrada) e de volta ao corpo celular (direção retrógrada) por um *transporte axonal rápido*, uma forma de transporte que é mais rápida do que 400 mm por dia em animais homeotérmicos. Por outro lado, proteínas citosólicas e do citoesqueleto movem-se apenas na direção anterógrada por uma forma muito mais lenta de transporte, o *transporte axonal lento*. Esses mecanismos de transporte em neurônios são adaptações dos processos que facilitam o movimento intracelular de organelas em todas as células secretoras. Considerando-se que todos esses mecanismos operam ao longo dos axônios, eles têm sido empregados por neuroanatomistas para traçar a distribuição axonal dos neurônios (Quadro 4-2).

O transporte axonal rápido carrega as organelas membranosas

Organelas membranosas grandes são carregadas para os terminais axonais e, a partir deles, por transporte rápido (Figura 4-10). Essas organelas incluem precursores de vesículas sinápticas, vesículas grandes elétron-densas, mitocôndrias, elementos do retículo endoplasmático liso, assim como partículas proteicas portando RNAs. Análises mi-

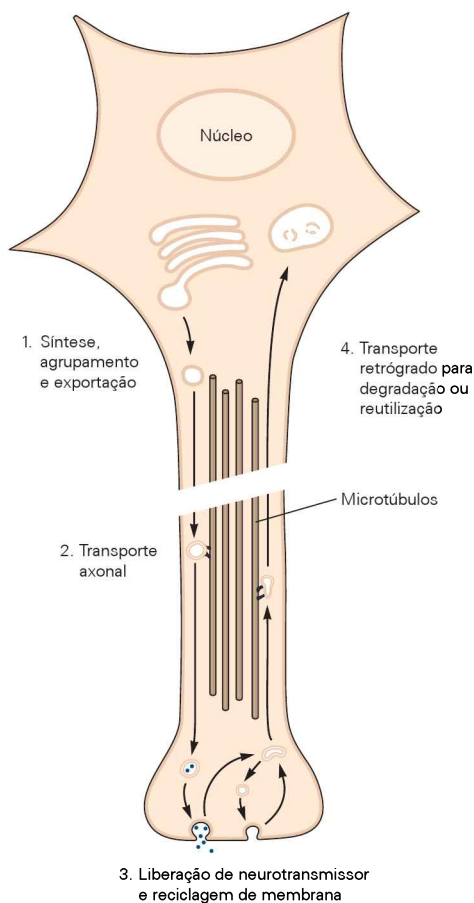



Figura 4-8 Trânsito de membrana no neurônio. **1.** As proteínas e os lipídeos de organelas secretoras são sintetizados no retículo endoplasmático e transportados para o aparelho de Golgi, onde vesículas grandes elétron-densas (grânulos de secreção contendo peptídeos) e precursores das vesículas sinápticas são conjugados. **2.** Vesículas grandes elétron-densas e vesículas transportadoras que carregam proteínas das vesículas sinápticas movem-se ao longo do axônio por transporte axonal. **3.** Nas terminações nervosas, as vesículas sinápticas são agregadas e carregadas com neurotransmissores não peptídicos. As vesículas sinápticas e as vesículas grandes elétron-densas liberam seus conteúdos por exocitose. **4.** Após a exocitose, as membranas das vesículas grandes elétron-densas retornam ao corpo celular para reutilização ou degradação. As membranas das vesículas sinápticas sofrem muitos ciclos de exocitose e endocitose local na terminação pré-sináptica.

croscópicas diretas revelam que o transporte rápido ocorre no modo parada-e-recomeço (saltatório), ao longo de trilhos lineares de microtúbulos alinhados ao eixo principal do axônio. A natureza saltatória do movimento resulta da dissociação periódica de uma organela do trilho ou de colisões com outras partículas.

Experimentos anteriores em células ganglionares da raiz dorsal mostraram que o transporte rápido anterógrado depende criticamente de ATP, não sendo afetado por inibidores da síntese proteica (uma vez que o aminoácido marcado injetado é incorporado), e não depende do corpo celular, pois ocorre em axônios separados de seus corpos celulares. Na verdade, o transporte ativo pode ocorrer em axoplasma reconstituído livre de célula.

Os microtúbulos fornecem essencialmente uma trilha estável na qual organelas específicas podem se mover através de motores moleculares. A ideia de que os microtúbulos estão envolvidos no transporte rápido surgiu a partir da descoberta de que certos alcaloides, que desorganizam os microtúbulos e bloqueiam a mitose, a qual depende dos microtúbulos, também interferem com o transporte rápido.

Motores moleculares foram visualizados pela primeira vez em eletromicrografias como pontes cruzadas entre os microtúbulos e partículas em movimento (Figura 4-7). As moléculas motoras para o transporte anterógrado (em direção à extremidade positiva [+] dos microtúbulos) são as *cinesinas* e uma variedade de proteínas relacionadas a elas. As cinesinas representam uma grande família de adenosinas-trifosfatase (ATPases), cada uma transportando uma carga diferente. A cinesina é um heterotetrâmero composto de duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Cada cadeia pesada tem três domínios: (1) uma cabeça globular (o domínio da ATPase), que atua como o motor quando ligada aos microtúbulos, (2) uma haste enrolada de forma helicoidal, responsável pela dimerização com a outra cadeia pesada, e (3) um terminal carboxila em forma de leque, que interage com as cadeias leves.

As organelas que se movem pelo transporte rápido retrógrado são principalmente endossomos gerados por atividade endocítica nas terminações nervosas, mitocôndrias e elementos do retículo endoplasmático. Muitos desses componentes são degradados nos lisossomos. O transporte rápido retrógrado também fornece sinalização que regula a expressão gênica no núcleo do neurônio. Por exemplo, receptores ativados de fatores de crescimento são captados em vesículas nos terminais nervosos e levados de volta ao longo do axônio ao seu local de ação no núcleo. O transporte de fatores de transcrição informa as condições da periferia ao aparato de transcrição gênica no núcleo. O transporte retrógrado dessas moléculas é especialmente importante durante a regeneração nervosa e o recrescimento do axônio (ver Capítulo 54). Certas toxinas (toxina tetânica), assim como patógenos (vírus do herpes simples, da raiva e da pólio), também são transportadas ao longo do axônio em direção ao corpo celular.

A velocidade do transporte retrógrado rápido é aproximadamente de metade a dois terços daquela do transporte rápido anterógrado. Assim como no transporte anterógrado, as partículas movimentam-se ao longo de microtúbulos. A molécula motora para o transporte retrógrado é uma ATPase associada ao microtúbulo chamada de MAP-1C. Essa molécula é semelhante às dineínas nos cílios e nos flagelos de outras células e consiste em um complexo proteico multimérico com duas cabeças globulares em duas hastes conectadas a uma estrutura basal. As cabeças globulares ligam-se aos microtúbulos e atuam como motores movendo-se em direção à extremidade negativa (–) do polímero. Como ocorre com a cinesina, o outro terminal do complexo liga-se à organela que está sendo deslocada.

Os microtúbulos também transportam mRNA e RNA ribossômico, que são carregados em partículas formadas com proteínas de ligação ao RNA. Essas proteínas têm sido caracterizadas em sistemas nervosos tanto de vertebrados como de invertebrados e incluem a proteína de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática (CPEB, de *cyto-*

Quadro 4-2 O traçado neuroanatômico utiliza o transporte axonal

Os neuroanatomistas geralmente localizam axônios e terminações de corpos celulares neuronais específicos por microinjeção de corantes, expressão de proteínas fluorescentes ou traçado autorradiográfico de proteínas específicas logo após a administração de aminoácidos marcados radioativamente, de alguns açúcares marcados (fucose ou aminoaçúcares, precursores de glicoproteínas) ou substâncias transmissoras específicas.

De forma semelhante, partículas, proteínas ou corantes que são facilmente captados nas terminações nervosas por endocitose e transportados para os corpos celulares são utilizados para identificar os corpos celulares. A enzima peroxidase de rábano-silvestre tem sido bastante utilizada para esse tipo de estudo porque ela prontamente sofre o transporte retrógrado e o produto de sua reação é histoquimicamente de fácil visualização.

O transporte axonal também é utilizado por neuroanatomistas para marcar material intercambiado entre os neurônios, tornando possível a identificação de redes neuronais (Figura 4-9).

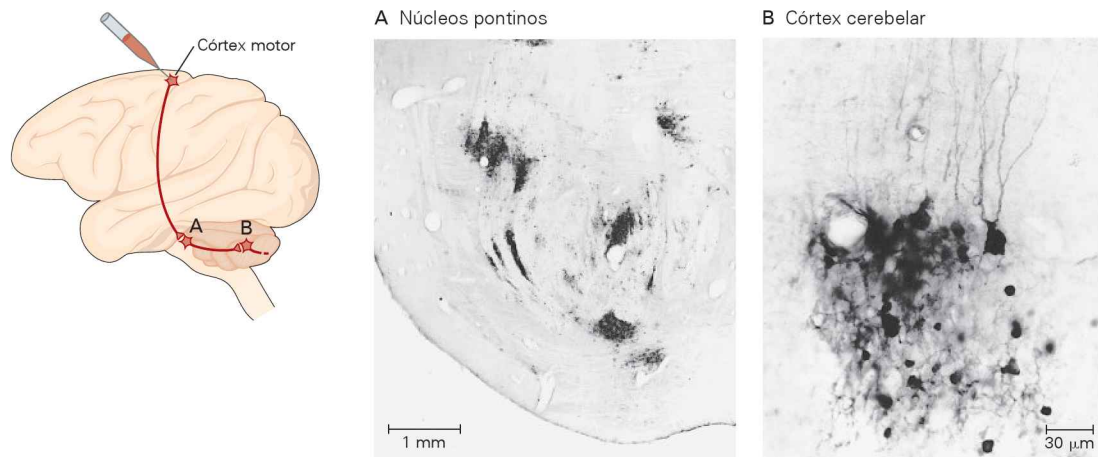



Figura 4-9 O transporte axonal do vírus do herpes simples (HSV, de *herpes simplex virus*) é utilizado para traçar vias corticais em macacos. Dependendo da cepa, o vírus se desloca por transporte axonal em direção anterógrada ou retrógrada. Em ambas as direções, ele entra no neurônio com o qual a célula infectada faz contato sináptico. Neste esquema, as projeções para o cerebelo das células do córtex motor primário em macacos foram traçadas utilizando-se uma cepa de movimento anterógrado (HSV-1 [H129]). Os macacos foram injetados na região do córtex motor primário que controla o braço. Após quatro dias, o encéfalo foi cortado e imunomarcado para antígeno viral. As micrografias mostram que o vírus foi transportado do córtex motor primário para neurônios de segunda ordem nos núcleos pontinos (**A**) e então aos neurônios de terceira ordem no córtex cerebelar (**B**). (Reproduzida, com permissão, de P. L. Strick.)

plasmic polyadenylation element binding protein), a proteína do X frágil e as proteínas Hu, NOVA e Staufen. As atividades dessas proteínas são críticas. Seres humanos com mutações do gene X frágil são mentalmente retardados e têm defeitos na medula espinal. Por exemplo, a CPEB mantém seletos mRNA dormentes durante o transporte do corpo celular até as terminações nervosas; uma vez lá (sob estimulação), a proteína de ligação pode facilitar a tradução local do RNA por mediar a poliadenilação e a ativação do mensageiro. Tanto CPEB como Staufen foram descobertas na *Drosophila*, onde mantêm os mRNA maternos dormentes em óvulos não fertilizados e, quando ocorre a fertilização, distribuem e posicionam o mRNA em diferentes regiões do embrião em divisão.

Proteínas, ribossomos e mRNA estão concentrados na base dos espinhos dendríticos (Figura 4-11). Somente grupos seletos de mRNA são transportados para os terminais nervosos. Estes incluem mRNA para as proteínas MAP-2 associadas ao citoesqueleto e à actina e a subunidade α da proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina. Eles são traduzidos nos dendritos em resposta à atividade no neurônio pré-sináptico. Acredita-se que essa síntese proteica local seja importante na manutenção das alterações moleculares na sinapse, que promovem a memória de longa duração e o aprendizado. De maneira semelhante, o mRNA para a proteína básica da mielina é transportado para as terminações distantes dos oligodendrócitos, onde ele é traduzido na medida em que a bainha de mielina cresce, como será discutido mais adiante neste capítulo.

O transporte axonal lento carrega proteínas citosólicas e elementos do citoesqueleto

Proteínas citosólicas e proteínas do citoesqueleto são transportadas do corpo celular por um transporte axonal lento. O transporte lento ocorre somente na direção anterógrada e consiste em pelo menos dois componentes cinéticos que carregam proteínas diferentes a velocidades diferentes.

O componente mais lento desloca-se de 0,2 a 2,5 mm por dia e carrega as proteínas que constituem os elementos fibrilares do citoesqueleto: as subunidades de neurofila-

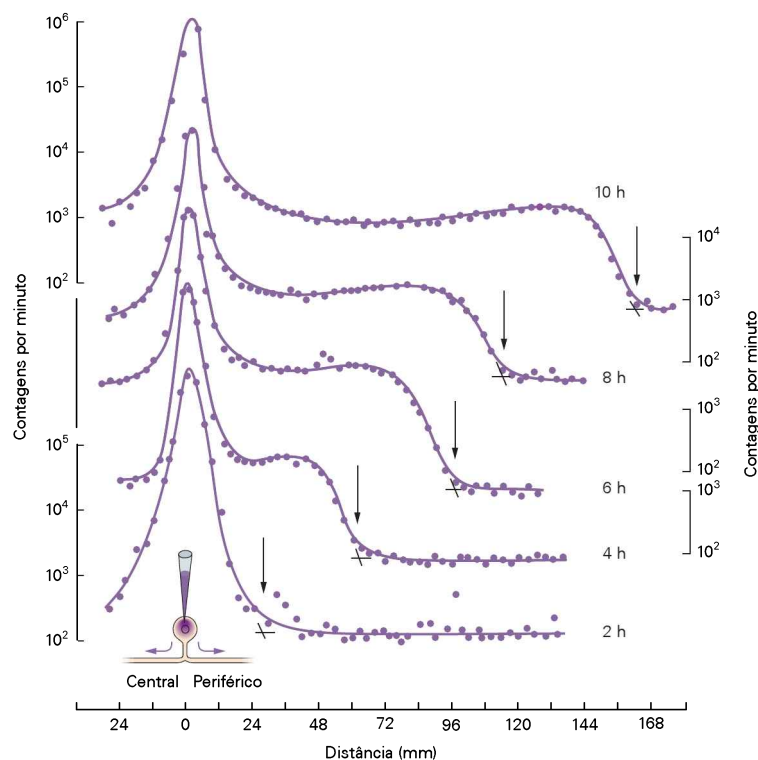



Figura 4-10 As primeiras experiências com transporte axonal anterógrado utilizaram marcação radioativa de proteínas. No experimento aqui ilustrado, a distribuição das proteínas radioativas ao longo do nervo ciático de um gato foi avaliada em vários tempos após a injeção de [^{3}H]-leucina nos gânglios da raiz dorsal, na região lombar da medula espinal. Para demonstrar as curvas de transporte nos vários tempos (2, 4, 6, 8 e 10 horas após a injeção) em uma mesma figura, são utilizadas várias escalas ordinais, em unidades logarítmicas. Grandes quantidades da proteína marcada permanecem nos corpos celulares dos gânglios, mas, com o passar do tempo, deslocam-se ao longo dos axônios no nervo ciático, de forma que a linha de frente da proteína marcada fica progressivamente mais longe do corpo celular (**setas pretas**). A velocidade do transporte pode ser calculada a partir das distâncias da linha de frente mostradas nos diferentes tempos. A partir de experimentos desse tipo, Sidney Ochs descobriu que a velocidade do transporte axonal rápido é constante, cerca de 410 mm por dia, na temperatura corporal. (Adaptada, com permissão, de Ochs, 1972.)

mentos e as subunidades α e β-tubulina dos microtúbulos. Essas proteínas fibrosas constituem cerca de 75% do total de proteínas movidas no componente mais lento. Os microtúbulos são transportados na forma polimerizada por um mecanismo que envolve o deslizamento desses microtúbulos, no qual microtúbulos pré-organizados relativamente curtos se movem ao longo de microtúbulos já existentes. Os monômeros de neurofilamentos ou polímeros curtos movem-se passivamente junto com os microtúbulos, pois apresentam ligações cruzadas formadas por pontes proteicas.

O outro componente do transporte axonal lento é aproximadamente duas vezes mais rápido do que o mais lento. Ele transporta clatrina, actina e proteínas que se ligam à actina, assim como uma variedade de enzimas e outras proteínas.

Proteínas são produzidas nos neurônios como em outras células secretoras

Proteínas de membrana e de secreção são sintetizadas e modificadas no retículo endoplasmático

Os mRNA para as proteínas a serem secretadas e de membrana são traduzidos conjugados à membrana do retículo endoplasmático rugoso, e seus produtos polipeptídicos são extensivamente processados no interior do lúmen do retículo endoplasmático. A maioria dos polipeptídeos destinados a se tornarem proteínas é translocada através da membrana do retículo endoplasmático rugoso durante a síntese, em um processo chamado de *transferência cotraduçãonal.*

A transferência é possível porque os ribossomos, o local onde as proteínas são sintetizadas, se ligam à superfície citosólica do retículo (Figura 4-12). A transferência completa da cadeia polipeptídica para o interior do lúmen do retículo produz uma proteína de secreção (lembrar que o interior do retículo está relacionado com o exterior da célula). Exemplos importantes são os peptídeos neuroativos. Se a transferência for incompleta, resultará em uma proteína integral de membrana. Considerando-se que uma cadeia polipeptídica pode tecer seu caminho pela membrana muitas vezes durante a síntese, muitas configurações através da membrana são possíveis, dependendo da sequência primária de aminoácidos da proteína. Exemplos importantes são receptores de neurotransmissores e os canais iônicos (ver Capítulo 5).

Algumas proteínas transportadas para o interior do retículo endoplasmático permanecem lá. Outras são des-

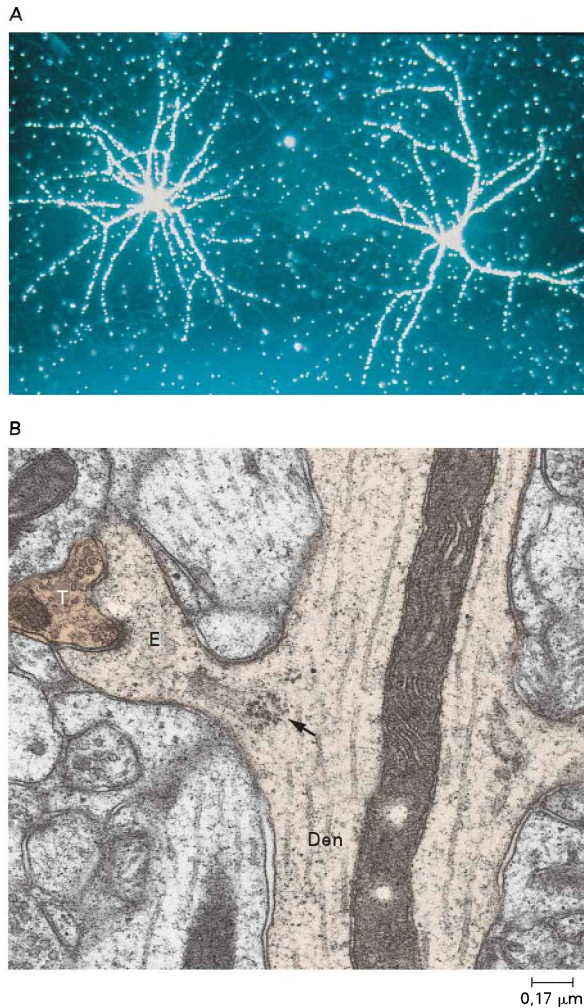
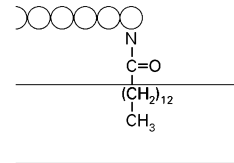
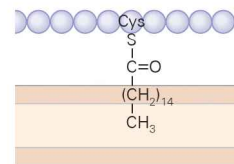



Figura 4-11 **Ribossomos na árvore dendrítica.** (Imagens reproduzidas, com permissão, de Oswald Steward.)

A. Alguns ribossomos são enviados do corpo celular para os dendritos, onde são utilizados na síntese proteica local. Esta autorradiografia mostra a distribuição do RNA ribossômico (rRNA) em neurônios do hipocampo, em culturas de baixa densidade, empregando hibridização *in situ*. A fotomicrografia foi feita com iluminação de campo escuro, na qual os grãos de prata refletem a luz e, assim, aparecem como pontos brilhantes. Os grãos de prata, que correspondem ao rRNA, estão altamente concentrados nos corpos celulares e dendritos, mas não são detectados nos axônios que intercruzam entre os dendritos.

B. Os ribossomos nos dendritos ficam seletivamente concentrados na junção do espinho com o eixo principal do dendrito (**seta**), onde o espinho contata a terminação axonal de um neurônio pré-sináptico. Esta eletromicrografia mostra um espinho em forma de cogumelo de um neurônio no giro denteado do hipocampo. Notar a ausência de ribossomos no eixo dendrítico. **E**, cabeça do espinho; **T**, terminação pré-sináptica; **Den**, eixo principal do dendrito contendo uma mitocôndria alongada. × 60.000.

locadas para outros compartimentos do aparelho vacuolar ou para a membrana plasmática, ou são secretadas para o espaço extracelular. As proteínas que são processadas no retículo endoplasmático são extensivamente modificadas. Uma modificação importante é a formação de ligações dissulfeto (Cys-S-S-Cys) intramoleculares, causadas pela oxidação de pares de cadeias laterais sulfidrila, um processo que não pode ocorrer no ambiente redutor do citosol. As ligações dissulfeto são fundamentais para a estrutura terciária dessas proteínas.

As proteínas podem ser modificadas por enzimas citosólicas tanto durante a síntese (modificação cotraducional) quanto após (modificação pós-traducional). Um exemplo é a N-acilação, a transferência de um grupo acila para a extremidade N da cadeia polipeptídica em crescimento. A acilação por um grupo miristoíla, um ácido graxo de 14 carbonos, permite que a proteína se ancore na membrana por meio da cadeia lipídica.

Outros ácidos graxos podem ser conjugados ao grupo sulfidrila da cisteína, gerando uma tioacilação:

A isoprenilação é outra modificação pós-traducional importante para ancorar as proteínas no lado citosólico das membranas. Ela ocorre logo após a síntese da proteína ter sido completada e envolve uma série de passos enzimáticos que resultam na tioacilação por uma de duas porções hidrofóbicas de poli-isoprenila de cadeia longa (farnesila, com 15 carbonos, ou geranil-geranila, com 20) do grupo sulfidrila de uma cisteína na porção C-terminal das proteínas.

Algumas modificações pós-traducionais são facilmente reversíveis e, assim, utilizadas para regular transitoriamente a função de uma proteína. A mais comum dessas modificações é a fosforilação no grupo hidroxila nos resíduos da serina, da treonina ou da tirosina por proteínas-quinase. A desfosforilação é catalisada por proteínas-fosfatase. (Essas reações são discutidas no Capítulo 11.) Assim como ocorre com todas as modificações pós-traducionais, os locais a serem fosforilados são determinados por determinadas sequências de aminoácidos em torno do resíduo a ser modificado. A fosforilação pode alterar processos fisiológicos de modo reversível. Por exemplo, reações de fosforilação-desfosforilação da proteína regulam a cinética de canais iônicos, a atividade de fatores de transcrição e a agregação do citoesqueleto.

Ainda outra modificação pós-traducional importante é a adição de ubiquitina, uma proteína com 76 aminoácidos altamente conservada, ao grupo ε-amino de resíduos específicos de lisina na molécula proteica. A ubiquitinação, que regula a degradação proteica, é mediada por três enzimas. E1 é uma enzima ativadora que utiliza energia do ATP. A ubiquitina ativada é então transferida a uma conjugase, E2, a qual transfere a porção ativada a uma ligase, E3. E3 sozinha ou com E2

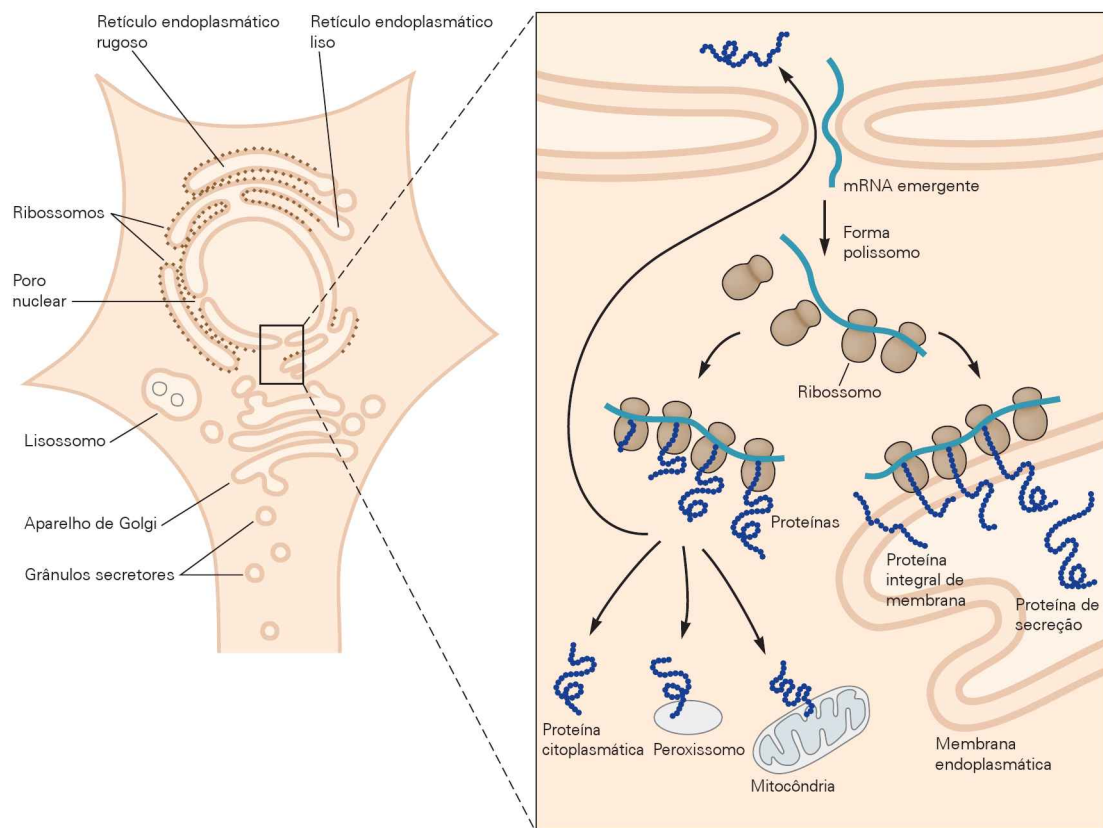
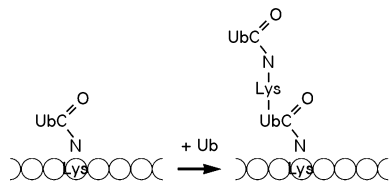



Figura 4-12 Síntese proteica no retículo endoplasmático. Polissomos livres ou ligados à membrana traduzem os mRNA que codificam proteínas com uma variedade de destinos. O mRNA transcrito a partir do DNA genômico no núcleo do neurônio, emerge no citoplasma através de poros nucleares (em aumento) para formar polirribossomos. Os polipeptídeos que se tornam proteínas de secreção ou de membrana são translocados através da membrana do retículo endoplasmático rugoso.

transfere o grupo ubiquitinil para o resíduo de lisina em uma proteína. A especificidade ocorre porque determinada molécula proteica somente pode ser ubiquitinada por uma E3 específica ou por uma combinação de E3 e E2. Algumas enzimas E3 também requerem cofatores especiais – a ubiquitinação ocorre apenas na presença da E3 e um cofator proteico.

Monoubiquitinação marca uma proteína para degradação no sistema endossoma-lisossomal. Isso é especialmente importante na endocitose e na reciclagem de receptores de superfície. Os monômeros de ubiquitinila são sucessivamente ligados ao grupo ε-amino de um resíduo de lisina na porção previamente adicionada de ubiquitina. A adição de mais de cinco ubiquitinas à cadeia multiubiquitina marca a proteína para degradação por um proteassomo, um grande complexo contendo subunidades de proteases multifuncionais que clivam as proteínas em pequenos peptídeos.

A via ATP-ubiquitina-proteassomo é um mecanismo para a proteólise seletiva e regulada de proteínas, que opera no citosol de todas as regiões do neurônio – dendritos, corpo celular, axônio e terminações.

Até recentemente, acreditava-se que esse processo estava primariamente direcionado a proteínas que estivessem mal dobradas, desnaturadas ou envelhecidas e danificadas. Agora se sabe que a proteólise mediada pela ubiquitina pode ser regulada pela atividade neuronal e tem papéis específicos em vários processos neuronais, incluindo a sinaptogênese e o armazenamento de memória de longa duração.

Outra modificação proteica importante é a glicosilação, que ocorre nos grupos amino dos resíduos de asparagina (glicosilação ligada ao N) e resulta na adição *em bloco* de cadeias complexas de polissacarídeos. Essas cadeias são então "aparadas" dentro do retículo endoplasmático por uma série de reações controladas por chaperonas, incluindo proteínas de choque térmico, calnexina e calreticulina. Devido às grandes especificidades químicas das porções de oligossacarídeos, essas modificações podem ter implicações importantes para a função celular. Por exemplo, interações célula-célula que ocorrem durante o desenvolvimento baseiam-se no reconhecimento molecular entre as glicoproteínas nas superfícies das duas células que estão interagindo. Ainda, visto que determinada proteína pode ter cadeias oligossacarídicas um tanto diferentes, a glicosilação pode diversificar a função de uma proteína. Isso pode

tornar a proteína mais hidrofílica (vantajoso para proteínas de secreção), ajustar sua capacidade de se ligar a parceiros macromoleculares e retardar sua degradação.

Uma modificação pós-traducional interessante do mRNA é o RNA de interferência (RNAi), a destruição objetivada dos RNAs de fita dupla. Esse mecanismo, o qual se acredita tenha surgido para proteger as células contra os vírus e outros fragmentos de ácidos nucleicos sem valor, bloqueia a síntese de uma dada proteína-alvo. RNAs de fita dupla são captados por um complexo enzimático que quebra a molécula em oligômeros. As sequências de RNA são retidas pelo complexo. Como resultado, quaisquer fitas de RNA homólogo em hibridização, tanto de fita simples como de fita dupla, serão destruídas. O processo é regenerativo: o complexo retém um fragmento em hibridização e continua a destruir outras moléculas de RNA, até que nenhuma mais permaneça na célula. Embora o papel fisiológico do RNAi nas células normais não esteja bem esclarecido, sua transfecção ou injeção nas células é de grande importância clínica e experimental (ver Capítulo 3).

Proteínas de secreção são modificadas no aparelho de Golgi

As proteínas que saem do retículo endoplasmático são levadas em vesículas de transporte para o aparelho de Golgi, onde são modificadas e então transportadas para os terminais sinápticos e para outras partes da membrana plasmática. O aparelho de Golgi parece um agrupamento de sacos membranosos empilhados uns sobre os outros em grandes pilhas.

O mecanismo pelo qual as vesículas são transportadas entre os locais das vias secretoras e endocíticas é notavelmente conservado desde os simples procariotos (leveduras) até os neurônios e a glia de organismos multicelulares. As vesículas de transporte desenvolvem-se a partir de membranas, começando com a agregação de proteínas que formam *capas*, ou proteínas de revestimento, em locais específicos da superfície citosólica da membrana. Uma capa tem duas funções. Ela forma estruturas tipo gaiolas rígidas, que produzem evaginações da membrana para um formato de broto, e seleciona a carga proteica a ser incorporada nas vesículas.

Existem vários tipos de capas. Capas de clatrina auxiliam na evaginação da membrana do aparelho de Golgi e da membrana plasmática durante a endocitose. Duas outras capas, COPI e COPII, cobrem vesículas de transporte que se deslocam entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi. As capas em geral são dissolvidas rapidamente logo que a vesícula formada esteja livre. A fusão das vesículas com a membrana-alvo é mediada por uma cascata de interações moleculares, a mais importante sendo o reconhecimento recíproco de pequenas proteínas nas superfícies citosólicas das duas membranas em interação: receptores vesiculares de proteínas de fixação a fator sensível à *N*-etilmaleimida solúvel (v-SNAREs, de *vesicular soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) e t-SNAREs (SNAREs de membrana-alvo, de *target-membrane SNAREs*). As ações dessas pequenas proteínas são discutidas no Capítulo 12, em conexão com a forma como as vesículas sinápticas liberam os neurotransmissores nas sinapses.

Vesículas do retículo endoplasmático chegam ao lado *cis* do aparelho de Golgi (o lado voltado para o núcleo) e fundem-se com suas membranas para liberar seus conteúdos dentro do aparelho de Golgi. Essas proteínas trafegam de um compartimento de Golgi (cisterna) ao próximo, do lado *cis* ao lado *trans*, sofrendo uma série de reações enzimáticas. Cada cisterna de Golgi ou um conjunto de cisternas é especializado em um tipo particular de reação. Vários tipos de modificações proteicas, algumas das quais começam no retículo endoplasmático, ocorrem dentro do aparelho de Golgi propriamente dito ou dentro do local de transporte adjacente ao seu lado *trans*, a *rede trans-Golgi* (o lado do complexo normalmente afastado do núcleo e de frente para o cone axonal). Essas modificações incluem adição de oligossacarídeos ligados ao N, glicosilação em átomos de oxigênio (ligada ao O; nos grupos hidroxila da serina e da treonina), fosforilação e sulfatação.

Ambas as proteínas, solúveis e ligadas à membrana, que trafegam pelo aparelho de Golgi saem da rede trans-Golgi em uma diversidade de vesículas que têm composições moleculares e destinos diferentes. As proteínas transportadas da rede trans-Golgi incluem produtos de secreção, assim como componentes recém-sintetizados para a membrana plasmática, endossomos e outras organelas membranosas (ver Figura 4-1). Uma classe de vesículas carrega proteínas recém-sintetizadas da membrana plasmática e proteínas que são continuamente secretadas (*secreção constitutiva*). Essas vesículas fundem-se com a membrana plasmática de uma maneira não regulada. Um tipo importante dessas vesículas transporta as enzimas lisossomais aos endossomos tardios.

Ainda, outras classes de vesículas transportam proteínas de secreção que são liberadas por um estímulo extracelular (*secreção regulada*). Um tipo armazena os produtos de secreção, principalmente peptídeos neuroativos, em altas concentrações. Chamadas de *vesículas grandes de centro denso* devido ao seu aspecto elétron-denso (osmofílico) ao microscópio eletrônico, essas vesículas são semelhantes em função e biogênese aos grânulos contendo peptídeos das células endócrinas. Vesículas grandes de centro denso são destinadas principalmente aos axônios, mas podem ser encontradas em todas as regiões do neurônio. Elas se acumulam no citoplasma logo abaixo da membrana plasmática e estão altamente concentradas nos terminais axonais, onde sofrem exocitose controlada pelo Ca^{2+} (ver Figura 4-8). O estímulo ótimo para sua secreção é um trem de potenciais de ação.

Uma questão importante, mas ainda não respondida, é como as vesículas sinápticas – as vesículas pequenas elétron-lúcidas responsáveis pela rápida liberação do neurotransmissor nos terminais axonais – alcançam os terminais. Acredita-se que as proteínas que constituem as vesículas sinápticas sejam transferidas a endossomos e à membrana plasmática das extremidades axonais em grandes vesículas precursoras a partir da rede trans-Golgi. Uma vez nos terminais, as proteínas são processadas em vesículas sinápticas à medida que passam pelos endossomos durante o processo de exocitose/reciclagem descrito no Capítulo 12. As moléculas neurotransmissoras armazenadas nas vesículas sinápticas são liberadas por exocitose regulada pelo influxo de Ca^{2+} através de canais próximos ao local de liberação.

Membrana de superfície e substâncias extracelulares são recicladas na célula

O trânsito vesicular em direção à superfície da célula está continuamente em equilíbrio com um *trânsito endocítico* da membrana plasmática para as organelas internas. Esse trânsito é essencial para a manutenção da área da membrana plasmática em um estado estável. Ele pode alterar a atividade de muitas moléculas reguladoras importantes na superfície celular (p. ex., removendo receptores e moléculas de adesão). Ele também remove nutrientes e moléculas, como ligantes de receptores descartados e proteínas de membrana danificadas, para os compartimentos de degradação das células. Finalmente, ele serve para reciclar vesículas sinápticas nas terminações nervosas (ver Capítulo 12).

Uma fração significativa do trânsito endocítico ocorre em vesículas revestidas com clatrina. A capa de clatrina interage seletivamente por meio de receptores transmembrana com moléculas extracelulares que serão captadas para o interior da célula. Por esse motivo, a captação mediada por clatrina geralmente é referida como *endocitose mediada por receptor*. As vesículas no final descartam suas capas de clatrina e fundem-se com os endossomos iniciais, nos quais as proteínas a serem recicladas para a superfície celular são separadas daquelas destinadas para outras organelas intracelulares. Porções da membrana plasmática também podem ser recicladas por vacúolos maiores e não cobertos, que também se fundem com endossomos iniciais (*endocitose em massa*).

As células da glia desempenham diversos papéis na função neural

A glia forma as bainhas isolantes para os axônios

A principal função dos oligodendrócitos e das células de Schwann é fornecer um material isolante que permite a rápida condução de sinais elétricos ao longo do axônio. Essas células produzem finas camadas de mielina que se enrolam concentricamente, muitas vezes, em volta do axônio. A mielina do sistema nervoso central, produzida pelos oligodendrócitos, é semelhante, mas não idêntica à mielina do sistema nervoso periférico, produzida pelas células de Schwann.

Ambos os tipos de células gliais produzem mielina somente para segmentos dos axônios. Isso ocorre porque o axônio não é continuamente envolvido pela mielina, uma característica que facilita a propagação dos potenciais de ação (ver Capítulo 6). Uma célula de Schwann produz a bainha de mielina para um segmento de um único axônio, enquanto um oligodendrócito produz bainha de mielina para segmentos de até 30 axônios (Figura 4-13).

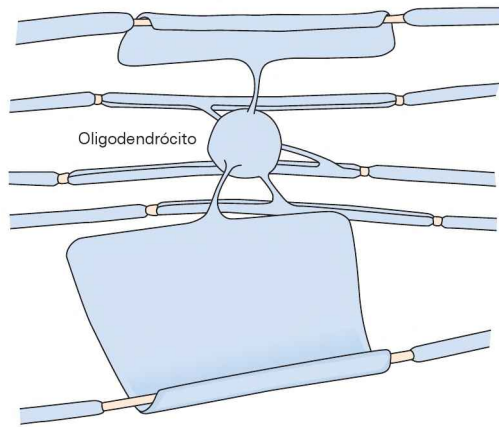
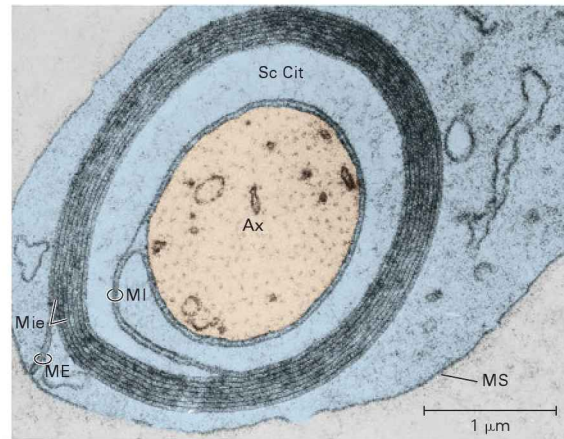
O número de camadas de mielina em um axônio é proporcional ao seu diâmetro – axônios maiores têm bainha mais espessa. Os axônios de diâmetro muito pequeno não são mielinizados; os axônios amielínicos conduzem os potenciais de ação muito mais lentamente do que os axônios mielinizados devido ao seu menor diâmetro e à ausência de isolamento pela mielina (ver Capítulo 6).

A estrutura lamelar regular e a composição bioquímica da bainha são consequência de como a mielina é formada a partir da membrana plasmática da célula glial. No desenvolvimento do sistema nervoso periférico, antes de ocorrer a mielinização, o axônio se localiza dentro de uma pequena depressão formada pelas células de Schwann. As células de Schwann organizam-se ao longo dos axônios em intervalos regulares que se tornam os segmentos mielinizados do axônio. A membrana externa de cada célula de Schwann circunda o axônio para formar uma estrutura de membrana dupla chamada de *mesaxônio*, a qual se estende e se espiraliza em torno do axônio em camadas concêntricas (Figura 4-13C). À medida que o axônio é envelopado, o citoplasma da célula de Schwann é espremido de maneira a formar uma estrutura lamelar compacta.

Os segmentos regularmente espaçados da bainha de mielina são separados por fendas não mielinizadas, chamadas de *nódulos de Ranvier*, onde a membrana plasmática do axônio fica exposta ao espaço extracelular por aproximadamente 1 μm (Figura 4-14). Essa organização aumenta consideravelmente a velocidade na qual os impulsos nervosos são conduzidos (até 100 m/s em seres humanos), porque o sinal pula de um nódulo ao próximo, um mecanismo denominado *condução saltatória* (ver Capítulo 6). Os nódulos são facilmente excitados porque têm um limiar baixo. Na porção da membrana do axônio onde se situam os nódulos, a densidade dos canais de Na^+, que geram o potencial de ação, é aproximadamente 50 vezes maior do que nas regiões da membrana cobertas pela mielina. Várias moléculas de adesão celular nas regiões paranodais mantêm os limites da mielina estabilizados.

No nervo femoral humano, o axônio sensorial primário tem um comprimento de cerca de 0,5 m, e a distância internodal é de 1 a 1,5 mm; portanto existem cerca de 300 a 500 nódulos de Ranvier ao longo de uma fibra aferente primária entre o músculo da coxa e o corpo celular localizado no gânglio da raiz dorsal. Visto que cada segmento internodal é formado por uma única célula de Schwann, até 500 células de Schwann participam da mielinização de cada axônio sensorial periférico.

A mielina tem camadas bimoleculares de lipídeos intercalados entre camadas proteicas. Sua composição é semelhante àquela da membrana plasmática, consistindo em 70% de lipídeos e 30% de proteínas, com elevadas concentrações de colesterol e fosfolipídeos. No sistema nervoso central, a mielina tem duas proteínas principais: a proteína básica da mielina, uma pequena proteína carregada positivamente que está situada na superfície citoplasmática da mielina compacta, e a proteína proteolipídica, uma proteína hidrofóbica integral de membrana. Provavelmente, ambas forneçam estabilidade estrutural para a bainha. As duas proteínas também têm sido implicadas como importantes autoantígenos contra os quais o sistema imunitário pode reagir para produzir a esclerose múltipla, uma doença desmielinizante. No sistema nervoso periférico, a mielina contém uma proteína principal, P_0, assim como uma proteína hidrofóbica, PMP22. Reações autoimunes contra essas proteínas produzem uma neuropatia de desmielinização periférica, a síndrome de Guillain-Barré. Mutações em genes da proteína da mielina também causam uma variedade de doenças desmielinizantes em ambos os axônios, centrais e periféricos (Quadro 4-3). A desmielinização diminui ou até interrompe a condução do potencial

A Mielinização no sistema nervoso central

B Mielinização no sistema nervoso periférico

C Desenvolvimento da bainha de mielina no sistema nervoso periférico

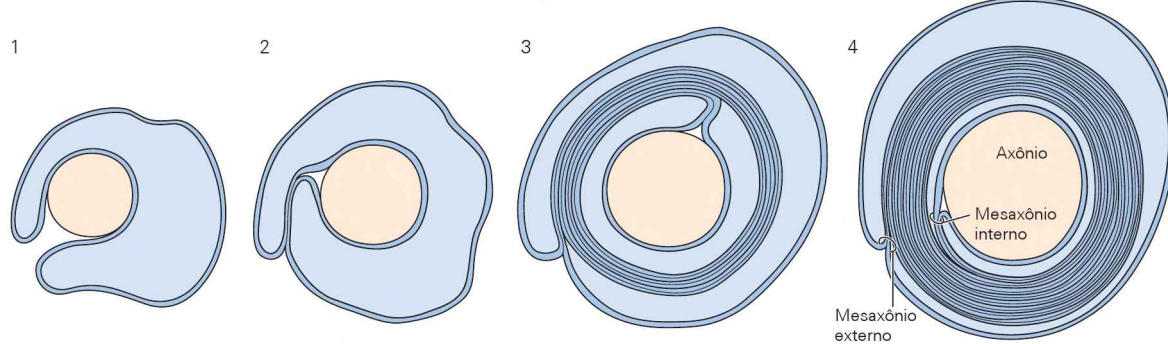



Figura 4-13 A mielina isola os axônios tanto de neurônios centrais como periféricos.

A. Os axônios do sistema nervoso central são envoltos por várias camadas de mielina produzida pelos oligodendrócitos. Cada oligodendrócito pode mielinizar muitos axônios. (Reproduzida, com permissão, de Raine, 1984.)

B. Esta eletromicrografia de um corte transversal através de um axônio (**Ax**) no nervo ciático de um camundongo mostra a origem de uma camada de mielina (**Mie**) em uma estrutura chamada de mesaxônio interno (**MI**). A camada surge a partir da membrana de superfície (**MS**) de uma célula de Schwann, uma continuação do mesaxônio externo (**ME**). O citoplasma da célula de Schwann (**Sc Cit**) ainda envolve o axônio; eventualmente, ele é espremido para fora, e as camadas de mielina tornam-se compactas. (Reproduzida, com permissão, de Dyck et al., 1984.)

C. Uma fibra nervosa periférica é mielinizada por uma célula de Schwann em várias etapas. Na etapa 1, a célula de Schwann envolve o axônio. Na etapa 2, as porções externas da membrana plasmática tornam-se fortemente apostas em determinada área. Essa fusão de membranas reflete a formação inicial da membrana de mielina. Na etapa 3, várias camadas de mielina formaram-se devido à rotação contínua do citoplasma da célula de Schwann em torno do axônio. Na etapa 4, a bainha de mielina madura está formada; muito do citoplasma da célula de Schwann foi expelido da alça mais interna. (Adaptada, com permissão, de Williams et al., 1989.)

de ação em um axônio afetado, pois deixa que a corrente elétrica escape para fora da membrana axonal. Portanto, doenças desmielinizantes têm efeitos devastadores nos circuitos neuronais do encéfalo, na medula espinal e no sistema nervoso periférico.

Os astrócitos auxiliam na sinalização sináptica

Os astrócitos são células gliais em forma de estrela encontrados em todas as áreas do encéfalo; na verdade, eles constituem cerca de metade do número de células do encéfalo. Eles desempenham papéis importantes na nutrição dos neurônios e na regulação das concentrações de íons e de neurotransmissores no espaço extracelular. Contudo, os astrócitos e os neurônios também se comunicam uns com os outros para modular a sinalização sináptica de formas que ainda são pouco compreendidas.

Os astrócitos possuem um grande número de processos finos que rodeiam todos os vasos sanguíneos do encéfalo e envolvem sinapses ou grupos de sinapses. Por sua íntima associação física com as sinapses, estando geralmente mais próximos do que 1 μm, os astrócitos são capazes de regular as concentrações extracelulares de íons, neurotransmissores e outras moléculas (Figura 4-17).

Como os astrócitos regulam a condução axonal e a atividade sináptica? O primeiro papel fisiológico reconhecido foi o de tamponamento do K^+. Quando os neurônios disparam potenciais de ação, eles liberam íons K^+ para o espaço extracelular. Visto que os astrócitos têm grandes concentrações de canais de K^+ nas suas membranas, eles podem atuar como *tampões espaciais*: eles captam o K^+ em locais de atividade neuronal, principalmente nas sinapses, e o liberam em contatos distantes com os vasos sanguíneos.

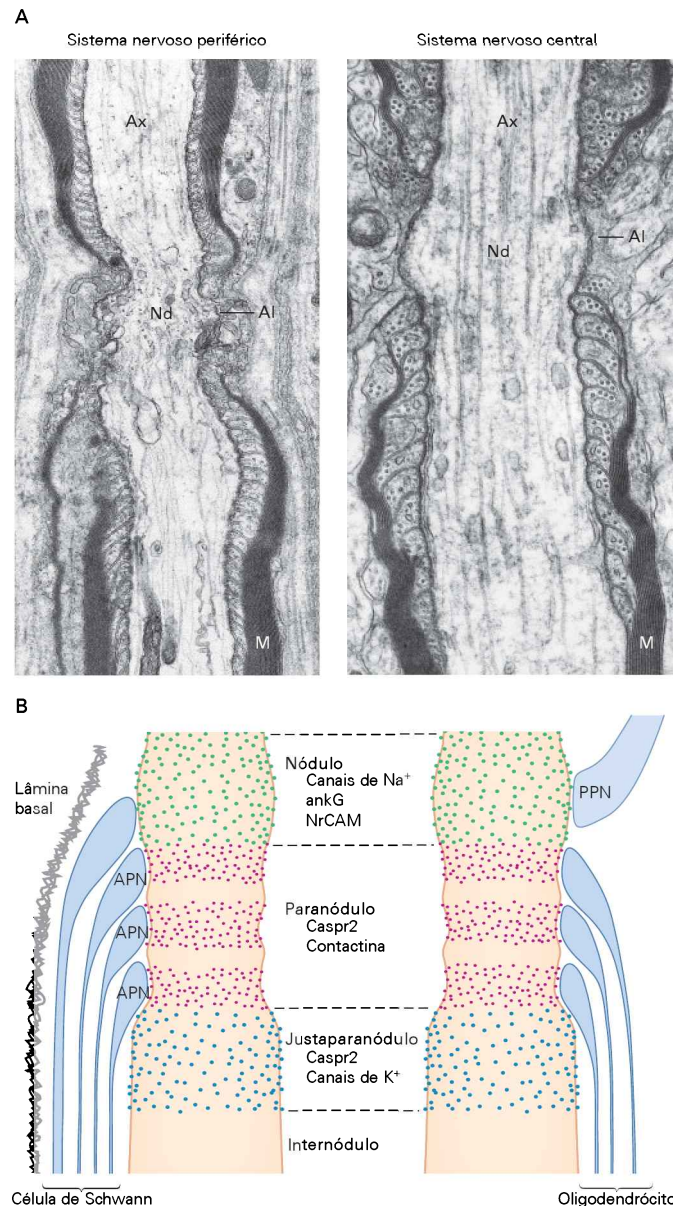



Figura 4-14 A bainha de mielina dos axônios tem intervalos regulares chamados de *nódulos de Ranvier*.

A. Eletromicrografias mostrando a região dos nódulos em axônios do sistema nervoso periférico e da medula espinal. O axônio (**Ax**) corre verticalmente em ambas as eletromicrografias. As camadas de mielina (**M**) estão ausentes nos nódulos (**Nd**), onde a membrana do axônio (axolema, **Al**) está exposta. (Reproduzida, com permissão, de Peters et al., 1991.)

B. As regiões em ambos os lados de um nódulo de Ranvier são ricas em contatos estáveis entre as células mielinizantes e o axônio, para garantir que os nódulos não se desloquem ou mudem de tamanho e para limitar a localização dos canais de K^+ e de Na^+ no axônio. Os canais permeáveis ao potássio e a proteína de adesão Caspr2 estão concentrados na região justaparanódulo. Alças paranodais (**APN**) do citoplasma da célula de Schwann ou do oligodendrócito formam uma série de junções estáveis com o axônio. A região do paranódulo é rica em proteínas de adesão, como Caspr2, contactina e neurofascina (NF155). Nos nódulos dos axônios centrais, processos perinodais (**PPN**) astrogliais entram em contato com a membrana axonal, que é riquíssima em canais de Na^+. Essa localização da permeabilidade ao Na^+ é um elemento fundamental para a condução saltatória em axônios mielinizados. O ligante anquirina G (**ankG**), que une a membrana com o citoesqueleto, e as moléculas de adesão celular NrCAM e NF186 também estão concentrados nos nódulos. (Reproduzida, com permissão, de Peles e Salzer, 2000.)

Os astrócitos podem também acumular K^+ localmente, dentro de seus processos citoplasmáticos, junto com íons Cl^- e água. Infelizmente, o acúmulo de íons e água nos astrócitos pode contribuir para edema encefálico grave após um traumatismo craniano.

Os astrócitos também regulam a concentração de neurotransmissores no encéfalo. Por exemplo, transportadores de alta afinidade localizados na membrana plasmática do astrócito captam rapidamente o neurotransmissor glutamato da fenda sináptica (Figura 4-17C). Uma vez dentro

Quadro 4-3 Defeitos nas proteínas da mielina prejudicam a condução dos sinais nervosos

Visto que, nos axônios mielinizados, a condução normal do impulso nervoso depende das propriedades isolantes da bainha de mielina, uma mielina defeituosa pode resultar em distúrbios graves da função sensorial e motora.

Muitas doenças que afetam a mielina, incluindo alguns modelos animais de doenças desmielinizantes, têm uma base genética. Os camundongos mutantes *shiverer* (ou *shi*) têm tremores e convulsões frequentes e tendem a morrer jovens. Nesses camundongos, a mielinização dos axônios no sistema nervoso central é altamente deficiente e a mielinização que chega a ocorrer é anormal.

A mutação que leva a essa doença é uma deleção de cinco dos seis éxons do gene para a proteína básica da mielina, o qual está localizado no cromossomo 18 do camundongo. A mutação é recessiva; um camundongo desenvolve a doença somente se tiver herdado o gene defeituoso de ambos os progenitores. Camundongos *shiverer* que herdam ambos os genes defeituosos têm apenas aproximadamente 10% da proteína básica da mielina encontrada nos camundongos normais.

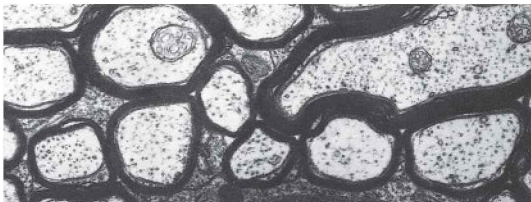
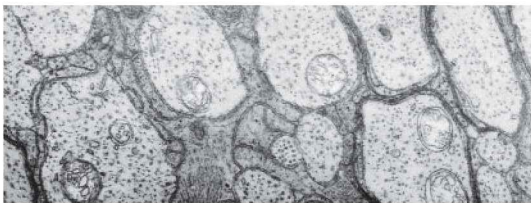
Quando o gene do tipo selvagem é injetado em oócitos fertilizados de mutante *shiverer*, com o objetivo de resgatar o mutante, os camundongos transgênicos resultantes expressam o gene do tipo selvagem, mas produzem apenas 20% da quantidade normal de proteína básica da mielina. Entretanto, a mielinização de neurônios centrais nos camundongos transgênicos é muito melhorada. Embora ainda tenham alguns tremores ocasionais, os camundongos transgênicos não têm convulsões e têm um tempo de vida normal (Figura 4-15).

Em ambos os sistemas nervosos, central e periférico, a mielina contém uma proteína chamada de glicoproteína associada à mielina (MAG, de *myelin-associated glycoprotein*). A MAG pertence à superfamília das imunoglobulinas, que inclui várias importantes proteínas de superfície celular que se acredita estarem envolvidas no reconhecimento célula-célula, por exemplo, o principal complexo de histocompatibilidade, os antígenos de superfície da célula T; e a molécula de adesão da célula neural (NCAM, de *neural cell adhesion molecule*).

A MAG é expressa precocemente pelas células de Schwann durante a produção da mielina e, no final, torna-se um componente da mielina madura (compacta). Sua expressão precoce, localização subcelular e semelhança estrutural a outras proteínas de reconhecimento de superfície sugerem que ela seja uma importante molécula de adesão para o início do processo de mielinização. Duas isoformas de MAG são produzidas a partir de um único gene por meio de corte-junção alternativo do RNA.

Mais da metade das proteínas na mielina nos axônios centrais é constituída pela proteína proteolipídica (PLP, de *proteolipid protein*), que tem cinco domínios transmembrana. Uma das diferenças entre os proteolipídeos e as lipoproteínas é que eles são insolúveis em água. Os proteolipídeos são solúveis apenas em solventes orgânicos, pois contêm cadeias longas de ácidos graxos que estão ligados covalentemente a resíduos de aminoácidos ao longo de toda a molécula proteolipídica. Em contrapartida, as lipoproteínas são complexos não covalentes de proteínas com lipídeos e geralmente servem como carreadores solúveis da fração lipídica no sangue.

A

O camundongo normal tem mielinização abundante

O mutante *shiverer* tem mielinização escassa

O gene normal transfectado melhora a mielinização

B

Shiverer

Normal Transgênico

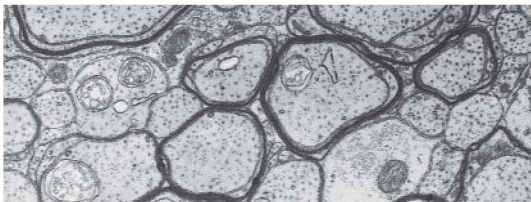
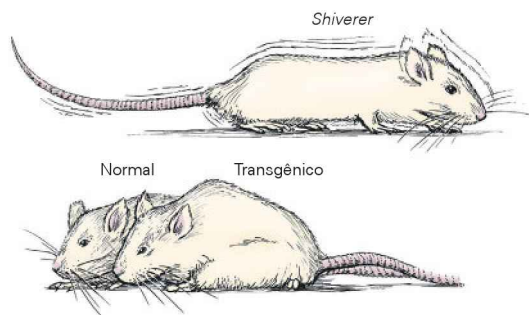



Figura 4-15 Uma alteração genética na mielinização em camundongos pode ser parcialmente curada pela transfecção do gene normal que codifica a proteína básica da mielina.

A. Eletromicrografias mostrando o estado de mielinização no nervo óptico de um camundongo normal, um mutante *shiverer* e um mutante transfectado com o gene para a proteína básica da mielina.

B. O mutante *shiverer* exibe uma postura deficiente e fragilidade. A injeção do gene do tipo selvagem no oócito fertilizado do mutante melhora a mielinização; o mutante tratado parece ter aspecto tão bom quanto o camundongo normal. (Reproduzida, com permissão, de Readhead et al., 1987.)

Continua

Quadro 4-3 *Continuação*

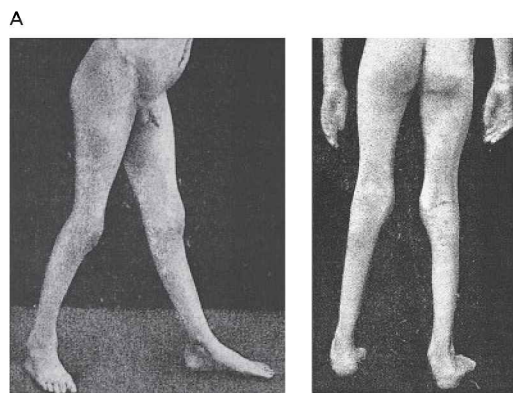
Muitas mutações de PLP são conhecidas em seres humanos, assim como em outros mamíferos; por exemplo, o camundongo mutante *jimpy*. Um exemplo, em seres humanos, é a doença de Pelizaeus-Merzbacher, uma doença heterogênea ligada ao X. Quase todas as mutações PLP ocorrem em um domínio transmembrana da molécula. Animais mutantes têm quantidades reduzidas de PLP (mutada), hipomielinização e degeneração e morte de oligodendrócitos. Essas observações sugerem que a PLP esteja envolvida na compactação da mielina.

A principal proteína na mielina periférica madura, a proteína mielínica zero (MPZ ou P_0), atravessa a membrana plasmática da célula de Schwann. Ela tem um domínio intracelular básico e, como a MAG, é um membro da superfamília de imunoglobulinas. A porção extracelular glicosilada da proteína, que contém o domínio da imunoglobulina, funciona como uma proteína de adesão homofílica durante o embainhamento mielínico, interagindo com domínios idênticos na superfície da membrana aposta. Camundongos geneticamente modificados, nos quais a função de P_0 foi eliminada, têm coordenação motora deficiente, tremores e convulsões ocasionais.

A observação de camundongos mutantes *trembler* levou à identificação da proteína mielínica periférica 22 (PMP22). Essa proteína da célula de Schwann atravessa a membrana quatro vezes e geralmente está presente na mielina compacta. A PMP22 está alterada em um único aminoácido nos mutantes. Uma proteína semelhante é encontrada em seres humanos, codificada por um gene do cromossomo 17.

Mutações do gene PMP22 no cromossomo 17 produzem várias neuropatias periféricas hereditárias, enquanto a duplicação desse gene causa uma forma da doença de Charcot-Marie-Tooth (Figuta 4-16). A doença de Charcot-Marie-Tooth, a neuropatia periférica hereditária mais comum, é caracterizada por fraqueza muscular progressiva e grande redução da condução nos nervos periféricos e dos ciclos de desmielinização e remielinização. Visto que ambos os genes duplicados estão ativos, a doença resulta de uma produção *aumentada* de PMP22 (um aumento de 2 a 3 vezes na dosagem gênica). Mutações em diversos genes expressos pelas células de Schwann podem levar a neuropatias periféricas hereditárias.

A

Figura 4-16 A doença de Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A) resulta da produção aumentada da proteína mielínica periférica 22.
A. Um paciente com a doença de Charcot-Marie-Tooth mostrando uma marcha prejudicada e deformidades. (Reproduzida, com permissão, da descrição original de Charcot sobre a doença, Charcot e Marie, 1886.)

da célula glial, o glutamato é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase. A glutamina é então transferida aos neurônios, onde serve como um precursor imediato do glutamato (ver Capítulo 13). Interferência nesses mecanismos de captação resulta em elevadas concentrações de glutamato extracelular, o que pode levar à morte dos neurônios, um processo chamado de excitotoxicidade. Os astrócitos também degradam dopamina, noradrenalina, adrenalina e serotonina.

Os astrócitos detectam quando os neurônios estão ativos, pois são despolarizados pelo K^+ liberado pelos neurônios e têm receptores para neurotransmissores semelhantes àqueles dos neurônios. Por exemplo, as células gliais de Bergmann no cerebelo expressam receptores de glutamato. Assim, o glutamato liberado nas sinapses cerebelares afeta não somente os neurônios pós-sinápticos, mas também os astrócitos próximos à sinapse. A ligação desses ligantes a receptores das células gliais aumenta a concentração de

B

Normal

Charcot-Marie-Tooth

1

2

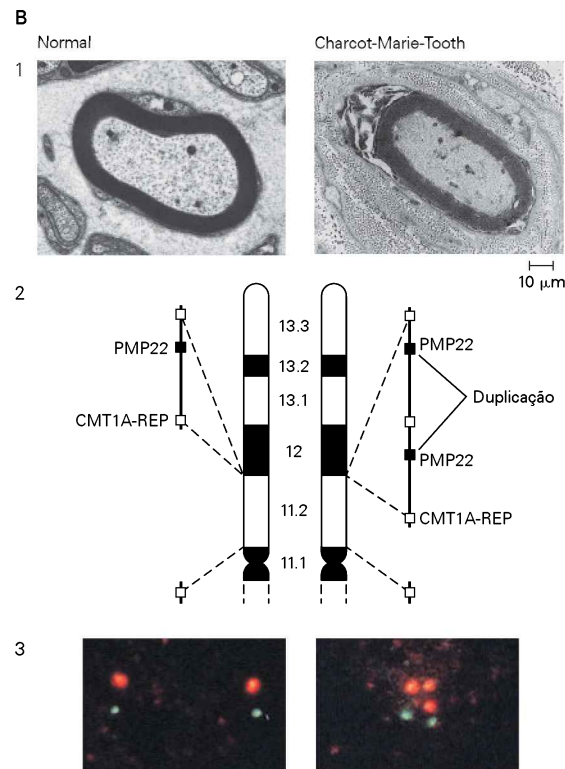
3

10 μm

13.3
13.2
13.1
12
11.2
11.1

PMP22

CMT1A-REP

Duplicação

B. Uma mielinização desorganizada na doença de Charcot--Marie-Tooth (tipo 1A) resulta da produção aumentada da proteína mielínica periférica 22 (PMP22).

1. Biópsias do nervo sural de um indivíduo normal (reproduzida, com permissão, de A.P. Hays) e de um paciente com a doença de Charcot-Marie-Tooth (reproduzida, com permissão, de Lupski e Garcia, 1992). Na biópsia do paciente, a bainha de mielina é levemente mais delgada do que o normal e está circundada por anéis concêntricos de processos de células de Schwann. Estas alterações são típicas da desmielinização e da remielinização recorrentes observadas nesta doença.

2. O aumento na PMP22 é causado por uma duplicação de uma região normal de 1,5 megabases do DNA no braço curto do cromossomo 17 em 17p11.2-p12. O gene PMP22 está ladeado por duas sequências repetitivas semelhantes (CMT1A--REP), como mostrado no cromossomo 17 normal à esquerda. Indivíduos normais têm dois cromossomos normais. Nos pacientes com a doença (à direita), a duplicação resulta em dois genes PMP22 funcionais, cada qual ladeado por uma sequência repetitiva. As regiões normal e duplicada são apresentadas nos diagramas expandidos, sendo indicadas pelas **linhas tracejadas**. (Acredita-se que as repetições tenham dado origem à duplicação original, a qual foi então herdada. Acredita-se também que a presença de duas sequências semelhantes que ladeiam os genes, com homologia a um elemento transponível, aumente a frequência de *crossing-over* desigual nesta região do cromossomo 17, porque as repetições aumentam a probabilidade de mal pareamento dos dois cromossomos parentais no oócito fertilizado.)

3. Embora uma grande duplicação (3 megabases) não possa ser detectada em exames rotineiros dos cromossomos por microscopia óptica, evidência da duplicação pode ser obtida usando-se hibridização *in situ* fluorescente. O gene PMP22 é detectado com uma sonda de oligonucleotídeos marcada com o corante vermelho Texas. Uma sonda de oligonucleotídeos que hibridiza com DNA da região 11.2 (indicada pelo segmento verde próximo ao centrômero) é utilizada para hibridização *in situ* na mesma amostra. Um núcleo de um indivíduo normal (**à esquerda**) apresenta um par de cromossomos, cada um com uma região vermelha (gene PMP22) para cada região verde. Um núcleo de um paciente com a doença (**à direita**) apresenta uma região vermelha extra, indicando que um cromossomo tem um gene PMP22 e o outro tem dois genes PMP22. (Adaptada, com permissão, de Garcia et al., 1991.)

Ca^{2+} livre intracelular, fato que tem várias consequências importantes. Os processos de um astrócito conectam-se àqueles de astrócitos vizinhos por meio de junções comunicantes, permitindo a transferência de íons e de pequenas moléculas entre muitas células. Um aumento no Ca^{2+} livre dentro de um astrócito aumenta as concentrações de Ca^{2+} em astrócitos adjacentes. Essa dispersão de Ca^{2+} através da rede de astrócitos ocorre ao longo de centenas de micrômetros. É provável que essa onda de Ca^{2+} module a atividade neuronal próxima por acionar a liberação de nutrientes e regular o fluxo sanguíneo. Um aumento no Ca^{2+} nos astrócitos leva à secreção de sinais que aumentam a função sináptica, mas os componentes moleculares específicos desses sinais não são entendidos.

Os astrócitos também são importantes para o desenvolvimento das sinapses. Eles preparam a superfície do neurônio para a formação da sinapse e estabilizam as sinapses recém-formadas. Por exemplo, os astrócitos secretam subs-

A

B

C_1

C_2

Astrócito

Célula pré- sináptica

Célula pós-sináptica

Receptor AMPA permeável ao Ca^{2+}

Ca^{2+}

Glutamato

Transportador de glutamato

Receptores AMPA

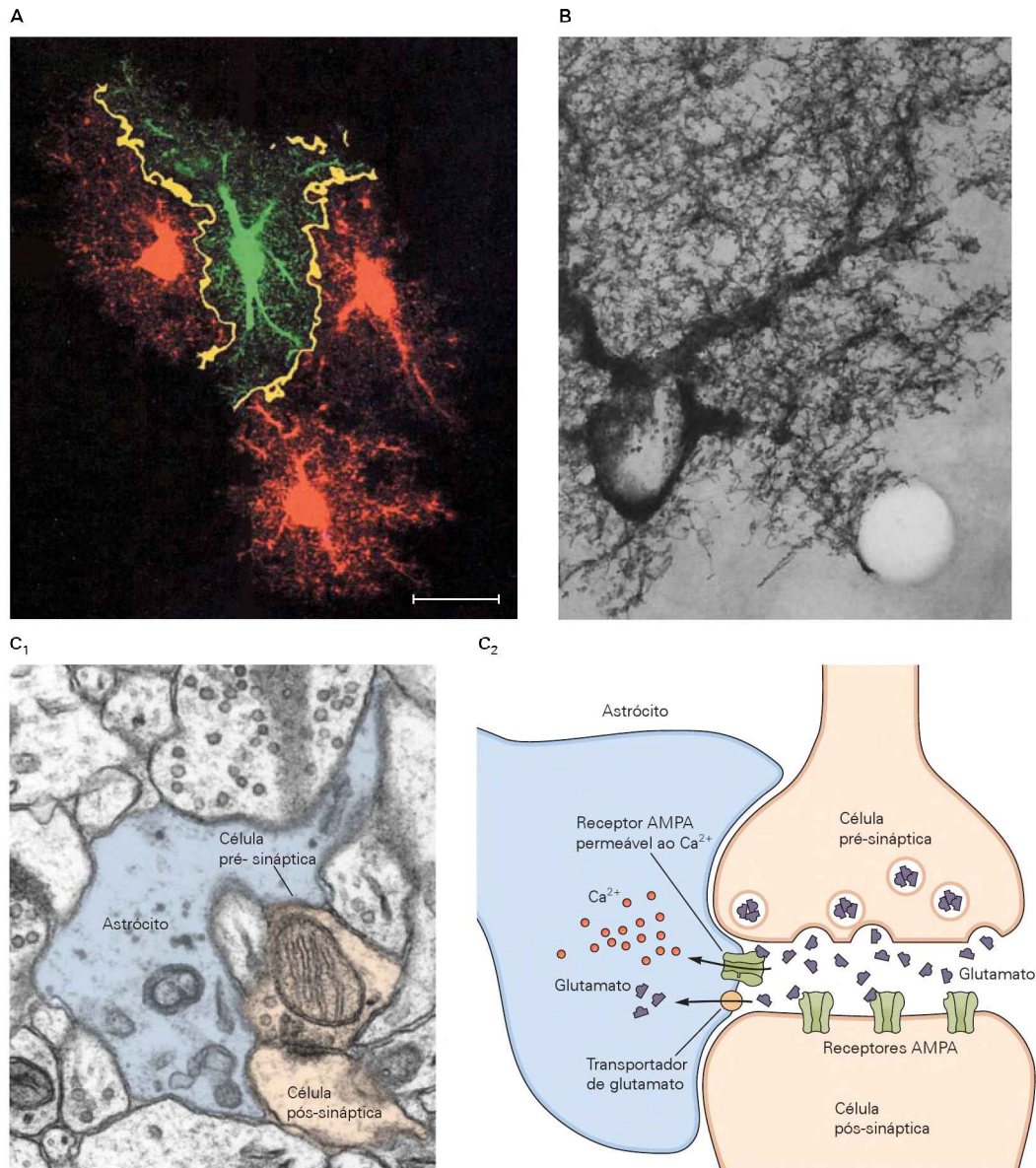



Figura 4-17 Os processos dos astrócitos estão intimamente associados às sinapses.

A. Cada um dos quatro astrócitos adjacentes parece ocupar um volume distinto, com apenas uma pequena sobreposição nas terminações de seus processos. Nessa região de sobreposição, os astrócitos estão conectados uns aos outros por junções comunicantes. Barra = 20 μm. (Reproduzida, com permissão, de Bushong et al., 2002.)

B. Esta eletromicrografia de alta voltagem mostra vários processos espessos partindo do corpo celular de um astrócito e ramificando-se em processos extremamente delgados. O revestimento astrocitário típico de um vaso sanguíneo está representado no lado direito inferior. (Reproduzida, com permissão, de Hama, Ari e Kosaka, 1994.)

C. Os processos dos astrócitos estão intimamente associados a ambos os elementos, pré-sinápticos e pós-sinápticos. **1.** A íntima associação entre os processos dos astrócitos e as sinapses é observada nesta eletromicrografia de células do hipocampo. (Reproduzida, com permissão, de Ventura e Harris, 1999.) **2.** O glutamato liberado pelo neurônio pré-sináptico ativa não somente receptores no neurônio pós-sináptico, mas também receptores α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato (**AMPA**) nos astrócitos. Os astrócitos removem o glutamato da fenda sináptica captando-o por meio de transportadores de alta afinidade. (Reproduzida, com permissão, de Gallo e Chittajallu, 2001.)

tâncias chamadas de trombospondinas, que promovem a formação de novas sinapses. Em situações patológicas, como a cromatólise causada por uma lesão axonal, os astrócitos e as terminações pré-sinápticas temporariamente retraem-se dos corpos celulares pós-sinápticos lesionados. Os astrócitos liberam fatores neurotróficos e gliotróficos que promovem o desenvolvimento e a sobrevivência dos neurônios e dos oligodendrócitos. Os astrócitos também protegem outras células dos efeitos do estresse oxidativo. Por exemplo, a glutationa peroxidase nos astrócitos desto-

xifica radicais livres de oxigênio liberados durante hipoxia, inflamação e degeneração neuronal.

Finalmente, os astrócitos envolvem pequenas arteríolas e capilares em todo o encéfalo, estabelecendo contatos entre as terminações dos processos astrocitários e a lâmina basal em torno da célula endotelial. O sistema nervoso central está separado da circulação geral, de forma que as macromoléculas do sangue não entram passivamente no encéfalo ou na medula espinal (a "barreira hematencefálica"). A barreira resulta basicamente das junções de oclusão entre as células endoteliais dos capilares cerebrais, uma característica que não ocorre em capilares em outras partes do corpo (ver Apêndice D). Entretanto, as células endoteliais têm diversas propriedades de transporte que permitem que algumas moléculas passem através delas para o sistema nervoso. Devido ao íntimo contacto entre os vasos sanguíneos e os astrócitos, as moléculas transportadas, como a glicose, ficam em contacto e podem ser captadas pelos pés terminais astrocitários.

O plexo coroide e as células ependimárias produzem o líquido cerebrospinal

As células do epêndima e do plexo coroide são derivadas do neuroepitélio imaturo. O epêndima, uma única camada de células cuboides ciliadas, recobre todos os ventrículos encefálicos, ajudando a mover o líquido cerebrospinal (LCS) através do sistema ventricular (Figura 4-18A). Em vários locais nos ventrículos laterais e no quarto ventrículo, o epêndima é contínuo com células do plexo coroide, as quais recobrem os finos vasos sanguíneos que se projetam para o interior dos ventrículos (Figura 4-18B). Essas células epiteliais do plexo coroide filtram o plasma do sangue e secretam este ultrafiltrado como LCS. A produção desse líquido e as propriedades das células do plexo coroide estão descritas em detalhes no Apêndice D.

As células da microglia no encéfalo originam-se da medula óssea

Distintamente dos neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, as células da microglia não pertencem à linhagem neuroectodérmica. Em vez disso, elas derivam da medula óssea. Elas entram no sistema nervoso central cedo durante o desenvolvimento e estão presentes em todas as regiões do encéfalo durante toda a vida (Figura 4-19). Suas funções não são bem compreendidas, embora elas provavelmente desempenhem um importante papel na vigilância imunológica no SNC, sendo destinadas a reagir contra invasores estranhos.

De todas as células no sistema nervoso central, as células da microglia são as melhores em processar e apresentar antígenos aos linfócitos e secretar citocinas e quimiocinas durante uma inflamação. Assim, elas servem para atrair

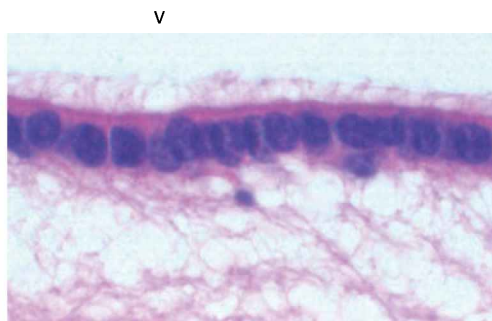
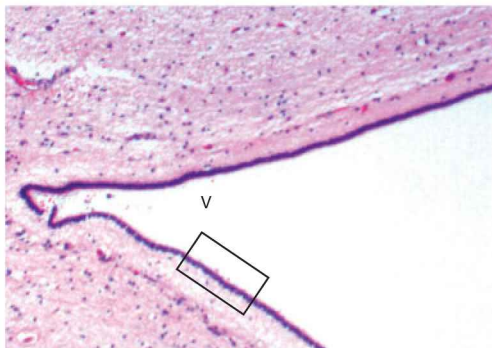
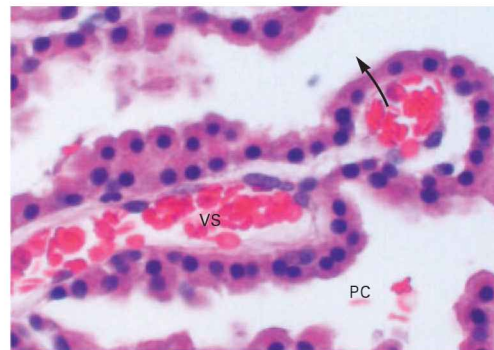
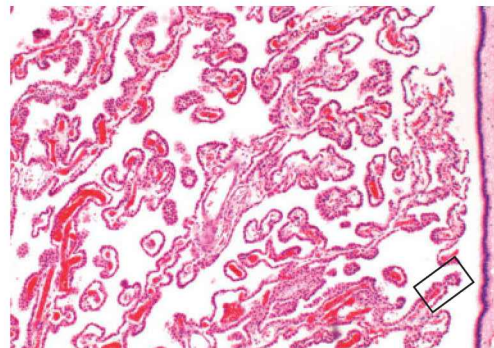



Figura 4-18 Epêndima e plexo coroide.

A. O epêndima é uma única camada de células ciliadas cuboides que recobrem os ventrículos cerebrais (**V**). Um grande aumento desse revestimento ependimal (retângulo na imagem superior) mostra os cílios das células ependimárias no lado do ventrículo.

B. O plexo coroide é contínuo com o epêndima, mas se projeta para dentro dos ventrículos, onde cobre vasos sanguíneos delgados e forma uma estrutura papilar altamente ramificada. Esse é o local da formação do líquido cerebrospinal. Em grande aumento, observa-se o lúmen de vasos sanguíneos (**VS**) e o plexo coroide (**PC**) sobreposto. A **seta** mostra a direção de fluxo do líquido dos capilares para dentro do ventrículo durante a formação do líquido cerebrospinal.

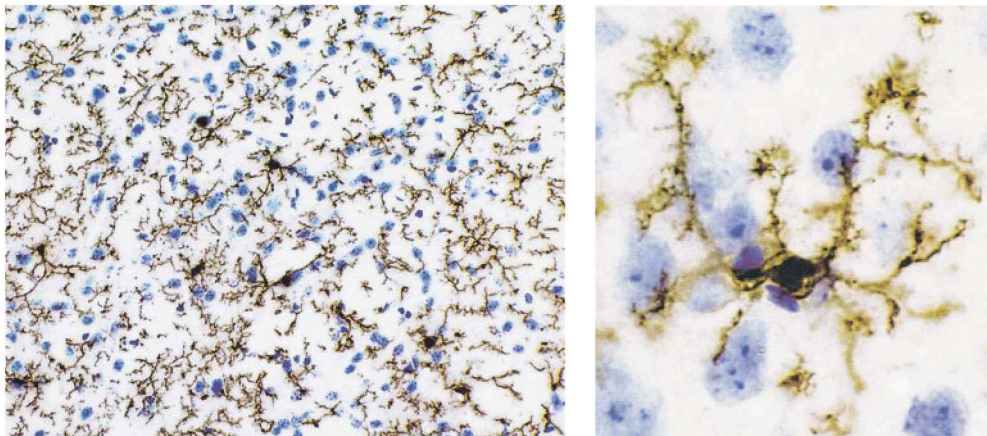



Figura 4-19 Grande número de células da microglia reside no sistema nervoso central de mamíferos. A micrografia da esquerda mostra as células da microglia no córtex cerebral de um camundongo adulto (em **marrom**, por imunocitoquímica). Os pontos **lilás** são os núcleos de células não microgliais. As células microgliais possuem processos delgados semelhantes a uma renda, como mostrado na micrografia em maior aumento à direita. (Reproduzida, com permissão, de Berry et al., 2002.)

linfócitos, neutrófilos e monócitos para o sistema nervoso central e aumentar a população de linfócitos, atividades imunológicas importantes em infecções, acidentes vasculares encefálicos e doenças desmielinizantes mediadas imunologicamente. As células da microglia podem também se tornar macrófagos, fazendo a limpeza de detritos após infartos (acidentes vasculares encefálicos) ou outros distúrbios neurológicos degenerativos.

Visão geral

A morfologia dos neurônios está elegantemente adaptada para receber, conduzir e transmitir sinais. Os dendritos fornecem uma superfície altamente ramificada e estendida para receber sinais. Os axônios conduzem impulsos elétricos rapidamente por longas distâncias para seus terminais sinápticos, os quais liberam neurotransmissores sobre as células-alvo. Embora todos os neurônios obedeçam a um mesmo padrão celular básico, diferentes tipos de neurônios apresentam grande variação em suas características morfológicas específicas.

Neurônios de diferentes localizações diferem na complexidade de suas árvores dendríticas, no grau de ramificação do axônio, bem como no número de terminações sinápticas que eles formam e recebem. O significado funcional dessas diferenças morfológicas é evidente. Por exemplo, os neurônios motores devem ter uma árvore dendrítica mais complexa do que os neurônios sensoriais, visto que mesmo uma simples atividade de reflexo requer a integração de muitos estímulos inibitórios e excitatórios. Como será visto nos capítulos subsequentes, diferentes tipos de neurônios têm diferentes neurotransmissores, canais iônicos e receptores para os neurotransmissores. Em conjunto, essas diferenças bioquímicas, morfológicas e eletrofisiológicas contribuem para a grande complexidade de processamento da informação no encéfalo.

A maioria das proteínas neuronais é sintetizada no corpo celular, mas alguma síntese também ocorre nos dendritos e nos axônios. As proteínas recém-formadas são dobradas com o auxílio de chaperonas, e sua estrutura final em geral é alterada por modificações pós-traducionais permanentes ou reversíveis. O destino final de uma proteína no neurônio depende de sinais codificados em sua sequência de aminoácidos. O transporte de proteínas e de RNA ocorre com grande especificidade e resulta no transporte vetorial de componentes seletos da membrana. O citoesqueleto fornece um arcabouço para o transporte de organelas a diferentes localizações intracelulares, além de controlar a forma do neurônio.

Como será visto em capítulos mais adiante, todos esses processos fundamentais da biologia celular são profundamente controlados pela atividade elétrica, que produz as drásticas alterações na estrutura e na função celular por meio das quais os circuitos neuronais se adaptam à experiência (aprendizado).

Finalmente, o sistema nervoso também contém diversos tipos de células da glia. Os oligodendrócitos e as células de Schwann produzem o isolamento de mielina que permite que os axônios conduzam os sinais elétricos rapidamente. Os astrócitos envolvem outras partes do neurônio, particularmente as sinapses. As células da glia controlam as concentrações de íons e de neurotransmissores extracelulares e participam ativamente na formação e na função das sinapses.

James H. Schwartz
Ben A. Barres
James E. Goldman

Leituras selecionadas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds). 2002. *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. New York: Garland.

Brown A. 2003. Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective. J Cell Biol 160:817–821.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). 1993. *Peripheral Neuropathy*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). 1984. *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed., Vols. 1, 2. Philadelphia: Saunders.

Giraudo CG, Hu C, You D, Slovic AM, Mosharov EV, Sulzer D, Melia TJ, Rothman JE. 2005. SNAREs can promote complete fusion and hemifusion as alternative outcomes. J Cell Biol 170:249–260.

Glickman MH, Ciechanover A. 2002. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. Physiol Rev 82:373–428.

Hartl FU. 1996. Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature 381:571–579.

Holtzman E. 1989. *Lysosomes. (Cellular Organelles).* New York: Plenum.

Kelly RB. 1993. Storage and release of neurotransmitters. Cell 72:43–53.

Kimelberg HK. 2010. Functions of mature mammalian astrocytes: a current view. The Neuroscientist 16:79–106.

Kreis T, Vale R (eds). 1999. *Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins,* 2nd ed. Oxford: Oxford Univ. Press.

Nigg EA. 1997. Nucleocytoplasmic transport: signals, mechanisms and regulation. Nature 386:779–787.

Pemberton LF, Paschal BM. 2005. Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export. Traffic 6:187–198.

Rothman JE. 2002. Lasker Basic Medical Research Award: the machinery and principles of vesicle transport in the cell. Nat Med 8:1059–1062.

Schatz G, Dobberstein B. 1996. Common principles of protein translocation across membranes. Science 271:1519–1526.

Schwartz JH. 2003. Ubiquitination, protein turnover, and long-term synaptic plasticity. Sci STKE 190:26.

Siegel GJ, Albers RW, Brady S, Price DL (eds). 2005. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects,* 7th ed. Amsterdam: Elsevier.

Signor D, Scholey JM. 2000. Microtubule-based transport along axons, dendrites and axonemes. Essays Biochem 35:89–102.

St Johnston D. 2005. Moving messages: the intracellular localization of mRNAs. Nat Rev Mol Cell Biol 6:363–375.

Stryer L. 1995. *Biochemistry,* 4th ed. New York: Freeman.

Tahirovic S, Bradke F. 2009. Neuronal polarity. Cold Spring Harb Perspect Biol 1:a001644.

Zhou L, Griffin JW. 2003. Demyelinating neuropathies. Curr Opin Neurol 16:307–313.

Referências

Berry M, Butt AM, Wilkin G, Perry VH. 2002. Structure and function of glia in the central nervous system, in *Greenfield's Neuropathology*. Graham DI and Lantos PL eds., 7th ed., pp. 104–105. London: Arnold.

Bershadsky AD, Vasiliev JM. 1988. *Cytoskeleton.* New York: Plenum.

Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, Ellisman MH. 2002. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. J Neurosci 22:183–192.

Charcot J-M, Marie P. 1886. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, dábutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med 6:97–138.

Ciechanover A, Brundin P. 2003. The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. Neuron 40:427–446.

Cooney JR, Hurlburt JL, Selig DK, Harris KM, Fiala JC. 2002. Endosomal compartments serve multiple hippocampal dendritic spines from a widespread rather than a local store of recycling membrane. J Neurosci 22:2215–2224.

De Camilli P, Moretti M, Donini SD, Walter U, Lohmann SM. 1986. Heterogeneous distribution of the cAMP receptor protein RII in the nervous system: evidence for its intracellular accumulation on microtubules, microtubule-organizing centers, and in the area of the Golgi complex. J Cell Biol 103:189–203.

Divac I, LaVail JH, Rakic P, Winston KR. 1977. Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. Brain Res 123:197–207.

Duxbury MS, Whang EE. 2004. RNA interference: a practical approach. J Surg Res 117:339–344.

Esiri MM, Hyman BT, Beyreuther K, Masters C. 1997. Ageing and dementia, in *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed. Graham DI and Lantos PL eds.,Vol II. London: Arnold.

Gallo V, Chittajallu R. 2001. Neuroscience. Unwrapping glial cells from the synapse: what lies inside? Science 292:872– 873.

Goldberg AL. 2003. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. Nature 426:895–899.

Görlich D, Mattaj IW. 1996. Nucleocytoplasmic transport. Science 271:1513–1518.

Hama K, Arii T, Kosaka T. 1994.Three-dimensional organization of neuronal and glial processes: high voltage electron microscopy. Microsc Res Tech 29:357–367.

Harris KM, Jensen FE, Tsao B. 1992. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. J Neurosci 12:2685–2705.

Harris KM, Stevens JK. 1989. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. J Neurosci 9:2982–2997.

Hirokawa N. 1997. The mechanisms of fast and slow transport in neurons: identification and characterization of the new Kinesin superfamily motors. Curr Opin Neurobiol 7:605–614.

Hirokawa N, Pfister KK, Yorifuji H, Wagner MC, Brady ST, Bloom GS. 1989. Submolecular domains of bovine brain kinesin identified by electron microscopy and monoclonal antibody decoration. Cell 56:867–878.

Hoffman PN, Lasek RJ. 1975. The slow component of axonal transport: identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. J Cell Biol 66:351–366.

Lemke G. 2001. Glial control of neuronal development. Annu Rev Neurosci 24:87–105.

Lupski JR, Garcia CA. 1992. Molecular genetics and neuropathology of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Brain Pathol 2:337–349.

Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, et al. 1991. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 66:219–232.

McNew JA, Goodman JM. 1996. The targeting and assembly of peroxisomal proteins: some old rules do not apply. Trends Biochem Sci 21:54–58.

Mirra SS, Hyman BT. 2002. Aging and dementia. In: DI Graham, PL Lantos (eds). *Greenfield's Neuropathology,* 7th ed., Vol. 2, p. 212. London: Arnold.

Ochs S. 1972. Fast transport of materials in mammalian nerve fibers. Science 176:252–260.

Peles E, Salzer JL. 2000. Molecular domains of myelinated axons. Curr Opin Neurobiol 10:558–565.

Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System,* 3rd ed. New York: Oxford University Press.

Raine CS. 1984. Morphology of myelin and myelination. In *Myelin,* Morell P ed. New York: Plenum Press.

Ramón y Cajal S. [1901] 1988. Studies on the human cerebral cortex. IV. Structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals. In: J DeFelipe, EG Jones (eds, transl). *Cajál on the Cerebral Cortex,* pp. 289–362. New York: Oxford Univ. Press.

Ramón y Cajal S. [1909] 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates.* N Swanson, LW Swanson (transl). Vols. 1, 2. New York: Oxford Univ. Press.

Readhead C, Popko B, Takahashi N, Shine HD, Saavedra RA, Sidman RL, Hood L. 1987. Expression of a myelin basic protein gene in transgenic Shiverer mice: correction of the dysmyelinating phenotype. Cell 48:703–712.

Roa BB, Lupski JR. 1994. Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Adv Human Genet 22:117–152.

Schnapp BJ, Reese TS. 1982. Cytoplasmic structure in rapid-frozen axons. J Cell Biol 94:667–679.

Sorra KE, Harris KM. 1993. Occurrence and three-dimensional structure of multiple synapses between individual radiatum axons and their target pyramidal cells in hippocampal area CA1. J Neurosci 13:3736–3748.

Sossin W. 1996. Mechanisms for the generation of synapse specificity long-term memory: the implications of a requirement for transcription. Trends Neurosci 19:215–218.

Takei K, Mundigl O, Daniell L, De Camilli P. 1996. The synaptic vesicle cycle: a single vesicle budding step involving clathrin and dynamin. J Cell Biol 1335:1237–1250.

Ventura R, Harris KM. 1999. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. J Neurosci 19:6897–6906.

Weiss P, Hiscoe HB. 1948. Experiments on the mechanism of nerve growth. J Exp Zool 107:315–395.

Wells DG, Richter JD, Fallon JR. 2000. Molecular mechanisms for activity-regulated protein synthesis in the synapto-dendritic compartment. Curr Opin Neurobiol 10:132–137.

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). 1989. *Gray's Anatomy,* 37th ed., pp 859–919. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Zemanick MC, Strick PL, Dix RD. 1991. Direction of transneuronal transport of herpes simplex virus 1 in the primate motor system is strain-dependent. Proc Natl Acad Sci U S A 88:8048–8051.

5

Os canais iônicos

A SINALIZAÇÃO NO ENCÉFALO DEPENDE da capacidade das células nervosas de responder a estímulos muito pequenos com grandes e rápidas mudanças na diferença de potencial elétrico através da membrana celular. Nas células sensoriais, o potencial de membrana é alterado em resposta a estímulos físicos mínimos: receptores no olho respondem a um simples fóton de luz; neurônios olfatórios detectam uma simples molécula de substância odorífera; e as células ciliadas na orelha interna respondem a pequenos movimentos de dimensões atômicas. Essas respostas sensoriais levam finalmente ao disparo de um potencial de ação durante o qual o potencial de membrana é alterado em até 500 volts por segundo.

As mudanças rápidas no potencial de membrana que fundamentam a sinalização por todo o sistema nervoso são mediadas por canais iônicos, uma classe de proteínas integrais de membrana encontrada em todas as células do organismo. Os canais iônicos das células nervosas estão perfeitamente ajustados para responder a sinais físicos e químicos específicos. Eles são também heterogêneos – em partes diferentes do sistema nervoso, tipos diferentes de canais realizam tarefas específicas de sinalização.

Devido ao seu importante papel na sinalização elétrica, o mau funcionamento dos canais iônicos pode causar uma variedade de doenças neurológicas (ver Capítulo 14). Doenças causadas por disfunção dos canais iônicos não estão limitadas ao encéfalo: fibrose cística, doenças do músculo esquelético e certos tipos de arritmias cardíacas, por exemplo, também são causadas por disfunção de canais iônicos. Ainda, os canais iônicos são frequentemente locais de ação de drogas/fármacos, venenos ou toxinas. Portanto, eles exercem um papel importante tanto na fisiologia normal como na fisiopatologia do sistema nervoso.

Além dos canais iônicos, as células nervosas contêm uma segunda classe importante de proteínas especializadas em mover os íons através das membranas celulares, os transportadores iônicos, ou bombas. Essas proteínas não participam da sinalização neuronal rápida, mas são importantes para o estabelecimento e a manutenção dos gradientes de concentração de íons fisiologicamente importantes entre os meios intra e extracelulares. Como será visto neste e no Capítulo 6, os transportadores iônicos diferem dos canais iônicos em importantes aspectos, mas também apresentam características em comum.

A sinalização rápida no sistema nervoso depende dos canais iônicos

Os canais iônicos têm três propriedades importantes: (1) Eles reconhecem e selecionam íons específicos, (2) abrem e fecham em resposta a sinais específicos elétricos, mecânicos ou químicos, e (3) conduzem íons através da membrana. Os canais nos nervos e músculos conduzem íons através da membrana celular em velocidades extremamente rápidas, proporcionando, assim, um grande fluxo de cargas elétricas.

Até 100 milhões de íons podem passar através de um único canal a cada segundo. Essa corrente causa rápidas mudanças no potencial de membrana necessárias para a sinalização, como será discutido no Capítulo 7. O fluxo rápido de íons através dos canais é comparável à taxa de renovação das mais rápidas enzimas, catalase e anidrase carbônica, que são limitadas pela difusão do substrato. (As taxas de renovação da maioria das outras enzimas são consideravelmente menores, variando de 10 a 1.000 por segundo).

Com esse extraordinário fluxo iônico, os canais são surpreendentemente seletivos para os íons aos quais eles são permeáveis. Cada tipo de canal permite a passagem de somente um ou poucos tipos de íons. Por exemplo, o potencial de membrana negativo das células nervosas é grandemente determinado por uma classe de canais de K^+ cem vezes mais permeáveis ao K^+ do que ao Na^+. Em contrapartida, durante o potencial de ação, é ativada uma classe de canais de Na^+ que é 10-20 vezes mais permeável ao Na^+ que ao K^+. Então, um ponto-chave da grande versatilidade da sinalização neuronal é a ativação regulada de diferentes classes de canais iônicos, dos quais cada um é seletivo para íons específicos.

Muitos canais abrem e fecham em resposta a eventos específicos: temos os canais dependentes de voltagem, regulados pelas mudanças no potencial de membrana; os canais ativados por ligantes (neurotransmissores químicos); e os dependentes de ação mecânica, como pressão ou estiramento. Entretanto, existem canais que estão normalmente abertos em células durante o repouso. O fluxo iônico através desses *canais de repouso** contribui significativamente para o potencial de repouso da membrana celular.

Os canais iônicos estão limitados a catalisar o movimento passivo de íons a favor do gradiente de concentração e do gradiente elétrico. Por exemplo, íons Na^+ entram na célula através dos canais de Na^+ dependentes de voltagem durante o potencial de ação, porque a concentração de Na^+ no meio extracelular é muito maior do que no meio citoplasmático; os canais abertos permitem a difusão de Na^+ para dentro da célula a favor de seu gradiente de concentração. Com esse movimento passivo de íons, o gradiente de concentração dos íons Na^+ por fim iria dissipar-se, se não fosse pelas bombas iônicas. Diferentes tipos de bombas iônicas mantêm os gradientes de concentração de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^- e outros íons.

Essas bombas diferem dos canais iônicos em dois detalhes importantes. Primeiro, os canais iônicos abertos têm uma via contínua de água através do qual os íons fluem livremente de um lado para outro da membrana, ao passo que a bomba, cada vez que move um íon, ou um grupo de íons, através da membrana, precisa sofrer uma série de alterações conformacionais. Como resultado, a velocidade de fluxo iônico através das bombas é 100 a 100 mil vezes mais lenta do que a dos canais iônicos. Segundo, as bombas que mantêm gradientes de íons utilizam energia, geralmente em forma de trifosfato de adenosina (ATP), para transportar íons contra os gradientes tanto elétrico como químico. Esse movimento de íons é chamado de *transporte ativo*. A função e a estrutura das bombas iônicas serão consideradas em detalhes no final deste capítulo e no Capítulo 6.

Neste capítulo, serão examinadas quatro questões: Por que células nervosas têm canais? Como os canais podem conduzir tão rapidamente íons e ainda assim serem seletivos? Como esses canais são ativados? Como as propriedades desses canais são modificadas por várias condições intrínsecas e extrínsecas? Além disso, serão comparadas as estruturas moleculares de vários canais e considerar-se-á como a estrutura explica a função. Finalmente, serão comparados os movimentos dos íons através dos canais e dos transportadores. Nos capítulos seguintes, considerar-se-á como canais de repouso e bombas geram o potencial de repouso de membrana (Capítulo 6), como os canais dependentes de voltagem geram potencial de ação (Capítulo 7) e como os canais ativados por ligantes produzem potenciais sinápticos (Capítulos 8, 9 e 10).

Canais iônicos são proteínas transmembrana

Para saber por que células nervosas utilizam canais, é necessário entender a natureza da membrana plasmática e a físico-química dos íons em solução. A membrana plasmática de todas as células, incluindo as células nervosas, tem aproximadamente 6 a 8 nm de espessura e consiste em um mosaico de lipídeos e proteínas. A estrutura básica da membrana é formada por uma dupla camada de fosfolipídeos. As proteínas integrais da membrana, incluindo os canais iônicos, estão embebidas nessa dupla camada contínua de lipídeos.

Os lipídeos da membrana não se misturam com água – eles são hidrofóbicos. Em contrapartida, os íons dentro e fora das células são fortemente atraídos por moléculas de água – eles são hidrofílicos (Figura 5-1). Os íons atraem água porque as moléculas de água formam dipolos: embora a carga resultante na molécula de água seja zero, a carga é separada dentro da molécula. O átomo de oxigênio na molécula de água tende a atrair elétrons e, portanto, tem uma pequena carga resultante negativa, ao passo que os átomos de hidrogênio tendem a perder elétrons e, portanto, têm uma pequena carga resultante positiva. Como resultado dessa distribuição desigual de cargas, os íons carregados positivamente (cátions) são atraídos eletrostaticamente pelo átomo de oxigênio da água, e os carregados negativamente (ânions) são atraídos pelos átomos de hidrogênio. Da mesma forma, íons atraem água; na verdade, eles ficam rodeados por *moléculas de água de hidratação* ligadas eletrostaticamente (ver Figura 5-1).

Um íon não pode mover-se para longe da água em direção às caudas hidrocarbonadas apolares da bicamada lipídica na membrana, a menos que uma grande quantidade de energia seja despendida para superar a atração entre o íon e as moléculas de água ao redor. Por essa razão, é extremamente improvável que um íon se mova de uma solução para a bicamada lipídica, e, portanto, a bicamada em si é quase completamente impermeável aos íons. Em vez disso,

* N. de T. A maioria desses canais é dos chamados *canais de vazamento*, mas a expressão *canais de repouso* inclui também canais com portão que estejam simultaneamente abertos naquela faixa de voltagem (do repouso). Canais de vazamento estão permanentemente abertos em qualquer situação, exceto na presença de bloqueadores, como toxinas: o potencial de repouso das células não excitáveis é mantido por canais de vazamento de potássio, os únicos ali disponíveis; já nas células excitáveis, capazes de fazer potenciais de ação, existem, além desses, canais de vazamento para o sódio e para o cloreto.

os íons atravessam a membrana pelos canais iônicos, poros ou aberturas especializadas na membrana, onde, como será visto, a energética favorece o movimento dos íons.

Os canais iônicos não são simples buracos na membrana lipídica, e sim distintas estruturas proteicas que atravessam a bicamada lipídica. Embora sua natureza molecular seja bem conhecida há somente cerca de 25 anos, a ideia de canais iônicos vem desde o trabalho de Ernst Brücke, no final do século XIX. Fisiologistas sabem há muito tempo que, apesar de membranas celulares terem o papel de barreira, elas são, todavia, permeáveis à água e a muitos solutos pequenos, incluindo alguns íons. Para explicar a osmose, o fluxo de água através das membranas biológicas, Brücke propôs que as membranas possuem canais ou poros que permitem o fluxo de água, mas não de grandes solutos. Mais de cem anos depois, Peter Agre mostrou que uma família de proteínas chamadas de aquaporinas forma canais com permeabilidade altamente seletiva à água. No início do século XX, William Bayliss sugeriu que os canais preenchidos por água permitiriam facilmente a passagem de íons pela membrana celular, assim os íons não necessitariam ser despojados de suas águas de hidratação.

A ideia de que íons se movem através dos canais leva a uma questão: como um canal preenchido com água pode conduzir tão rapidamente íons e ainda assim ser seletivo? Como, por exemplo, um canal permite íons K^+ passarem enquanto exclui os íons Na^+? A seletividade não pode ser baseada somente no diâmetro do íon, porque o K^+, com um raio iônico de 0,133 nm, é maior do que o Na^+ (raio iônico de 0,095 nm). Uma vez que os íons em solução são rodeados por moléculas de água de hidratação, a facilidade com que um íon se move em solução (sua constante de mobilidade ou difusão) depende do tamanho do íon e da camada de água que o envolve.

Quanto menor o íon, mais localizada é sua carga e mais forte é seu campo elétrico. Como resultado, íons menores atraem água mais fortemente. Então, na medida em que o Na^+ se move através da solução, sua forte atração eletrostática pela água o faz ter uma grande coroa de água ao seu redor, a qual tende a diminuir sua mobilidade em relação ao K^+. Devido à sua grande coroa de água, o Na^+ comporta-se como se fosse maior do que o K^+. De fato, existe uma relação precisa entre o tamanho de um íon e sua mobilidade em solução: quanto menor o íon, menor sua mobilidade. Portanto, pode-se construir um modelo de canal que seja mais seletivo ao K^+ do que ao Na^+, baseando-se simplesmente na interação dos dois íons com a água em um canal preenchido por água (Figura 5-1).

Embora esse modelo explique como um canal pode selecionar K^+ e excluir Na^+, não explica como um canal poderia selecionar Na^+ e excluir K^+. Ainda, o modelo não pode explicar quantitativamente a altíssima seletividade dos canais biológicos de K^+. Esse problema levou muitos fisiologistas nas décadas de 1930 e 1940 a abandonarem a teoria dos canais em favor da ideia de que os íons atravessam as membranas celulares ligando-se primeiramente a proteínas transportadoras específicas, que, por sua vez, transportam o íon através da membrana. Nesse modelo usando transportador, a seletividade é baseada na ligação química entre o íon e a proteína transportadora, e não na mobilidade do íon na solução.

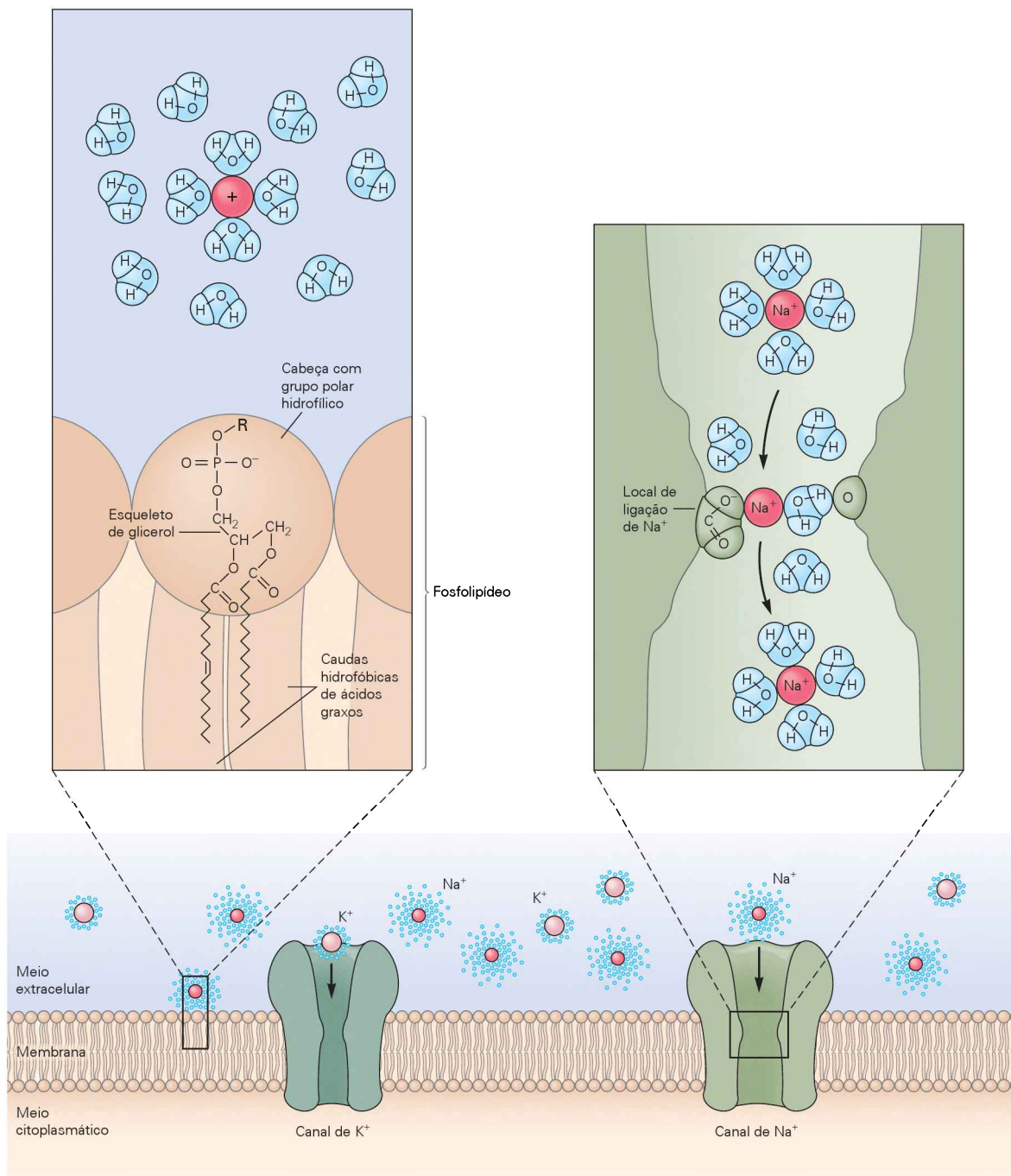
Apesar de se saber agora que os íons podem atravessar a membrana por uma variedade de macromoléculas de transporte, sendo a bomba de Na^+-K^+ um exemplo bem caracterizado (Capítulo 6), muitas propriedades das condutâncias iônicas da membrana não se encaixam no modelo de transportador. Mais importante é a rápida taxa de transferência de íons através das membranas. Essa taxa foi examinada pela primeira vez no início da década de 1970, medindo-se a corrente transmembrana iniciada quando o neurotransmissor acetilcolina (ACh) se liga ao seu receptor na membrana celular da fibra muscular esquelética, na sinapse entre o nervo e o músculo. Utilizando medidas do ruído de corrente da membrana, pequenas oscilações estatísticas na média da corrente iônica induzida pela ACh, Bernard Katz e Ricardo Miledi concluíram que a corrente conduzida por um único receptor de ACh é de 10 milhões de íons por segundo. Em contrapartida, a bomba de Na^+-K^+ transporta no máximo 100 íons por segundo.

Se o receptor de ACh agisse como transportador, ele deveria transportar íons através da membrana em 0,1 μs (1 décimo de milionésimo de segundo), uma taxa inacreditavelmente rápida. A diferença de 100 mil vezes nessas taxas sugere fortemente que o receptor de ACh (e outros receptores ativados por ligantes) deve conduzir íons através de um canal. Medidas feitas mais tarde em muitas vias dependentes de voltagem seletivas para Na^+, K^+ e Ca^{2+} também demonstraram grandes correntes transportadas por macromoléculas únicas, indicando que elas também funcionam como canais.

Contudo, ainda há o problema de o que faz o canal ser seletivo. Para explicar a seletividade, Bertil Hille expandiu a teoria do poro, propondo que os canais têm regiões estreitas que agem como peneiras moleculares. Nesse *filtro de seletividade,* um íon deve liberar a maioria de suas águas de hidratação para atravessar o canal; em seu lugar, formam-se fracas ligações químicas (interações eletrostáticas) com resíduos de aminoácidos polares (carregados) que revestem as paredes do canal (Figura 5-1). Uma vez que liberar suas moléculas de água de hidratação é algo energeticamente desfavorável, o íon irá atravessar o canal somente se a energia de interação com o filtro de seletividade compensar pela perda de energia de interação com suas águas de hidratação. Os íons que atravessam o canal normalmente ligam-se ao filtro de seletividade por um curto período de tempo (menos de 1 μs), depois do qual as forças eletrostáticas e de difusão impulsionam o íon através do canal. Em canais onde o diâmetro do poro é grande o suficiente para acomodar muitas moléculas de água, um íon não precisa se desfazer completamente de sua coroa de água.

Como se estabelece o reconhecimento e a especificidade química? Uma teoria foi desenvolvida no início da década de 1960 por George Eisenman para explicar as propriedades dos eletrodos de vidro seletivos a íons (que são semelhantes aos eletrodos de pH, mas selecionam entre os cátions de metais alcalinos). De acordo com essa teoria, o sítio de ligação com um campo altamente negativo – por exemplo, um formado por grupos carboxílicos carregados negativamente de glutamato ou aspartato – se ligará ao Na^+ mais firmemente do que ao K^+. Essa seletividade ocorre porque a interação eletrostática entre os dois grupos

carregados, como regido pela lei de Coulomb, depende inversamente da distância entre os dois grupos.

Como o Na^+ tem um raio iônico menor do que o K^+, ele irá se aproximar mais do sítio negativo do que o K^+ e, portanto irá derivar uma variação de energia livre mais favorável na ligação. Isso compensa a perda de algumas das águas de hidratação do Na^+, necessária para poder atravessar o estreito filtro de seletividade. Em contrapartida, um sítio de ligação com uma força negativa baixa – um que é composto, por exemplo, por átomos de oxigênio dos grupos carbonila ou hidroxila – selecionará o K^+ sobre o Na^+. Em tal local, a ligação do Na^+ não proporcionaria uma variação de energia livre suficiente para compensar a perda de águas de hidratação do íon, as quais o Na^+ segura fortemente. Entretanto, tal local seria capaz de compensar a perda das moléculas de água associadas ao K^+, porque os maiores íons K^+ interagem mais fracamente com a água. Pensa-se que os canais iônicos são seletivos devido às interações químicas específicas e aos crivos moleculares baseados no diâmetro do poro.

As correntes que passam através de um único canal iônico podem ser registradas

O entendimento completo de como os canais funcionam requer uma informação estrutural em três dimensões. A cristalografia de raios X e outras análises estruturais têm sido informativas no estudo de enzimas e outras proteínas solúveis, mas apenas recentemente começaram a ser utilizadas para estudar proteínas integrais de membrana, como os canais iônicos, pois suas regiões hidrofóbicas transmembrana dificultam a cristalização. Contudo, nos últimos 35 anos, os registros unitários de canais iônicos têm fornecido informações funcionais importantes que permitiram um conhecimento significativo sobre a estrutura dos canais.

Antes de ser possível estudar a pequena quantidade de corrente que flui por um único canal iônico em membranas biológicas, a função do canal foi estudada em bicamadas artificiais de lipídeos. No início da década de 1960, Paul Mueller e Donald Rudin desenvolveram uma técnica para formar bicamadas lipídicas funcionais colocando uma pequena gota de fosfolipídeos sobre um buraco em uma barreira não condutora que separava duas soluções salinas. Embora os lipídeos de membrana sejam altamente impermeáveis aos íons, a permeabilidade iônica da membrana aumenta drasticamente quando certos peptídeos antibióticos são adicionados à solução salina. Estudos iniciais com gramicidina A, um peptídeo cíclico de 15 aminoácidos, foram especialmente informativos. A aplicação de baixas concentrações de gramicidina A produz pequenas e graduais alterações de corrente através da membrana. Esses pulsos breves de corrente refletem a abertura e o fechamento de forma tudo-ou-nada de um único canal iônico formado pelo peptídeo.

A corrente através de um único canal de gramicidina varia linearmente com o potencial de membrana; isto é, o canal se comporta como um simples resistor (Figura 5-2). A amplitude da corrente unitária pode, então, ser obtida pela lei de Ohm, $i = V/R$, em que i é a corrente através desse único canal, V é a voltagem através da membrana, e R é a resistência do canal aberto. A resistência de um único canal aberto é aproximadamente 8×10^{10} ohms (Figura 5-2C). No estudo dos canais iônicos, é mais útil falar da recíproca da resistência, ou condutância ($\gamma = 1/R$), porque isso fornece uma medida elétrica relacionada à permeabilidade do íon. Então, a lei de Ohm pode ser expressa como $i = \gamma \times V$. A condutância do canal da gramicidina A é de aproximadamente 12×10^{-12} siemens (S), ou 12 picossiemens (pS), em que 1 S é igual a 1/ohm.

O conhecimento sobre as propriedades básicas dos canais obtido das membranas artificiais foi posteriormente confirmado em membranas biológicas pela técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*), desenvolvida por Erwin Neher e Bert Sakmann em 1976 (Quadro 5-1). Uma micropipeta de vidro contendo ACh – neurotransmissor que ativa os receptores colinérgicos na membrana do músculo esquelético – foi pressionada hermeticamente contra uma membrana de músculo de rã. Pequenos pulsos de corrente unitária, representando a abertura e o fechamento de um único canal receptor de ACh, foram registrados na área da membrana sob a ponta da pipeta. Como para os canais de gramicidina A, a relação entre a corrente e a voltagem no receptor de ACh é linear (Figura 5-2), com uma condutância de canal único de aproximadamente 25 pS. Isso gera uma corrente unitária de 2 pA (picoamperes) a um potencial de membrana de –80 mV (milivolts), o qual corresponde a um fluxo aproximado de 12,5 milhões de íons por segundo.

Canais iônicos em todas as células têm características em comum

A maioria das células é capaz de realizar sinalização local, mas somente as células nervosas e musculares são especializadas para sinalização rápida a longas distâncias. Embora células nervosas e musculares apresentem uma variedade particularmente rica e de alta densidade de canais iônicos na membrana, seus canais não diferem fundamentalmente daqueles de outras células no corpo. Nesta seção, serão descritas as propriedades gerais dos canais iônicos encontrados em uma ampla variedade de células.

Figura 5-1 (Página ao lado) **A permeabilidade da membrana celular a íons é determinada pela interação dos íons com a água, a bicamada lipídica da membrana e os canais iônicos.** Os íons em solução são rodeados por uma nuvem de moléculas de água (água de hidratação) que são atraídas pela carga resultante do íon. Essa nuvem de moléculas de água trafega com o íon enquanto ele se difunde na solução, aumentando o tamanho efetivo do íon. É energeticamente desfavorável e, portanto, improvável, para o íon deixar esse ambiente polar e entrar no ambiente apolar da bicamada lipídica formada pelos fosfolipídeos. Os fosfolipídeos têm uma cabeça hidrofílica e uma cauda hidrofóbica. As caudas hidrofóbicas unem-se, excluindo a água e os íons, ao passo que as cabeças hidrofílicas ficam voltadas para o meio aquoso do fluido extracelular e do citoplasma. O fosfolipídeo é composto por um esqueleto de glicerol no qual dois grupos –OH são unidos por ligações éster a moléculas de ácidos graxos. O terceiro grupo –OH do glicerol é ligado ao ácido fosfórico. O grupo fosfato, por sua vez, liga-se a um pequeno álcool polar, dentre uma variedade desses compostos (**R**).

Canais iônicos são proteínas integrais de membrana que atravessam a bicamada lipídica, proporcionando uma via para os íons atravessarem a membrana. Os canais são seletivos para íons específicos.

Canais de potássio têm um poro estreito que exclui o Na^+. Embora o íon Na^+ seja menor do que o íon K^+, em solução o diâmetro efetivo do Na^+ é maior, porque seu campo de força local é mais intenso, levando à atração de uma grande nuvem de moléculas de água em torno de si. O poro do canal de K^+ é muito estreito para o íon Na^+ hidratado penetrar.

Canais de sódio têm um filtro de seletividade que liga fracamente os íons Na^+. De acordo com a hipótese desenvolvida por Bertil Hille e colaboradores, um íon Na^+ se liga transitoriamente a um sítio ativo enquanto se move pelo filtro. No sítio de ligação, a carga positiva do íon é estabilizada pela carga negativa de um resíduo de aminoácido na parede do canal e também pela molécula de água que é atraída por um segundo resíduo de aminoácido no outro lado da parede do canal. Acredita-se que um íon K^+, devido ao seu grande diâmetro, não pode ser estabilizado tão efetivamente pela carga negativa e, portanto, será excluído do filtro. (Modificada, com permissão, de Hille, 1984.)

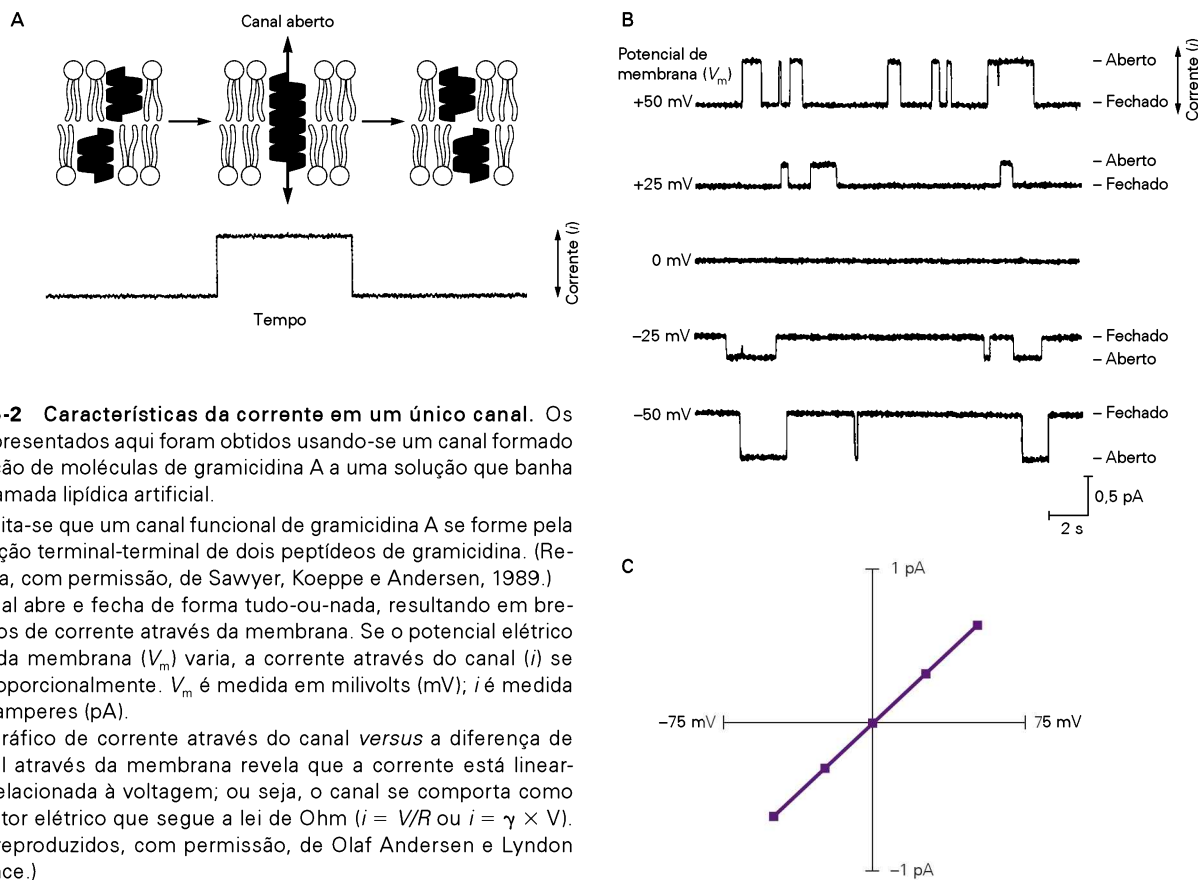



Figura 5-2 Características da corrente em um único canal. Os dados apresentados aqui foram obtidos usando-se um canal formado pela adição de moléculas de gramicidina A a uma solução que banha uma bicamada lipídica artificial.

A. Acredita-se que um canal funcional de gramicidina A se forme pela dimerização terminal-terminal de dois peptídeos de gramicidina. (Reproduzida, com permissão, de Sawyer, Koeppe e Andersen, 1989.)

B. O canal abre e fecha de forma tudo-ou-nada, resultando em breves pulsos de corrente através da membrana. Se o potencial elétrico através da membrana (V_m) varia, a corrente através do canal (i) se altera proporcionalmente. V_m é medida em milivolts (mV); i é medida em picoamperes (pA).

C. Um gráfico de corrente através do canal *versus* a diferença de potencial através da membrana revela que a corrente está linearmente relacionada à voltagem; ou seja, o canal se comporta como um resistor elétrico que segue a lei de Ohm ($i = V/R$ ou $i = \gamma \times V$). (Dados reproduzidos, com permissão, de Olaf Andersen e Lyndon Providence.)

O fluxo de íons através do canal é passivo

O fluxo de íons através dos canais iônicos é passivo, não requerendo gasto de energia metabólica pelos canais. O sentido e o equilíbrio eventual para esse fluxo são determinados não pelo canal em si, mas por ambas as forças, eletrostática e de difusão, através da membrana.

Os canais iônicos permitem que tipos particulares de íons atravessem a membrana, selecionando seus cátions ou ânions a permear. Alguns tipos de canais seletivos a cátions permitem que cátions normalmente presentes no fluido extracelular – Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+} – passem quase que indiscriminadamente. Entretanto, muitos outros canais seletivos a cátions são permeáveis basicamente a um único tipo de íon, seja ele Na^+, K^+ ou Ca^{2+}. A maioria dos tipos de canais seletivos a ânions é também altamente discriminativa; esses canais conduzem somente um íon fisiológico, o cloreto (Cl^-).

A melhor forma de descrever as propriedades cinéticas da permeação dos íons é através da condutância do canal, a qual é determinada pela medida da corrente (fluxo de íons) através do canal aberto em resposta a uma força motriz eletroquímica. A força motriz eletroquímica resultante é determinada por dois fatores: a diferença de potencial elétrico através da membrana e o gradiente de concentração do íon permeável através da membrana. Alterando-se um ou outro, a força motriz resultante é alterada (ver Capítulo 6).

Como visto, em alguns canais abertos a corrente varia linearmente com a força motriz – isto é, o canal se comporta como um simples resistor. Em outros, a corrente é uma função não linear da força motriz. Esse tipo de canal comporta-se como um retificador – ele conduz mais prontamente em um sentido do que em outro devido à assimetria da estrutura do canal ou do ambiente. Enquanto a condutância de um canal semelhante a um resistor é constante – é a mesma para todas as voltagens –, a condutância do canal retificador é variável e deve ser determinada pelo gráfico de corrente *versus* voltagem ao longo de toda a faixa fisiológica de potencial de membrana (Figura 5-4).

A taxa do fluxo de íons (corrente) através do canal depende da concentração dos íons permeáveis na solução. Em baixas concentrações, a corrente aumenta quase linearmente com a concentração. Em altas concentrações, a corrente tende a atingir um platô onde não aumenta mais. Nesse ponto, a corrente é dita *saturada*.

Esse efeito de saturação é consistente com a ideia de que o fluxo de íons através da membrana não é estritamente uma função das leis de difusão eletroquímica em solução livre, mas também envolve a ligação dos íons a sítios polares específicos dentro do poro do canal. O modelo de eletrodifusão simples poderia prever que a corrente iônica continuaria a aumentar com o aumento da concentração iônica; isto é, quanto mais carga em solução, maior a corrente.

A relação entre corrente e concentração iônicas para uma grande variedade de canais iônicos é bem descrita por uma simples equação de ligação química, idêntica à equação de Michaelis-Menten para enzimas, sugerindo que um único íon se liga dentro do canal durante a permeação. A

Quadro 5-1 Registro de corrente em canal iônico único: técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*)

A técnica de fixação de membrana foi desenvolvida em 1976 por Erwin Neher e Bert Sakmann para registrar correntes de canais iônicos únicos. É um refinamento da técnica original de fixação de voltagem (*voltage clamp*) (ver Quadro 7-1).

Uma pequena micropipeta de vidro polido por calor, com a ponta com diâmetro de aproximadamente 1 μm, é pressionada contra a membrana de uma fibra de músculo esquelético tratada com enzimas proteolíticas para remover o tecido conectivo da superfície muscular. A pipeta é preenchida com uma solução salina semelhante à encontrada normalmente no fluido extracelular.

Um eletrodo de metal em contato com um eletrólito na micropipeta conecta a pipeta a um circuito elétrico especial que mede a corrente através do canal na membrana que está sob a ponta da pipeta (Figura 5-3A).

Em 1980, Neher descobriu que a aplicação de uma pequena sucção à pipeta aumenta enormemente o contato hermético entre a pipeta e a membrana. O resultado foi a formação de um lacre com uma resistência extremamente alta entre o meio interno e externo da pipeta. O lacre diminuiu o ruído eletrônico e expandiu o uso da técnica de fixação de membrana para o estudo de todo o conjunto de canais envolvidos em excitabilidade elétrica, incluindo aqueles com pequenas condutâncias.

Desde essa descoberta, Neher e Sakmann, e muitos outros, têm utilizado a técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*) para estudar todas as três principais classes de canais iônicos – dependentes de voltagem, ativados por ligantes ou ativados por ação mecânica – em uma variedade de neurônios e outras células (Figura 5-3B).

Christopher Miller desenvolveu independentemente um método de incorporação de canais de membranas biológicas em bicamadas lipídicas artificiais. As membranas biológicas são primeiramente homogeneizadas em laboratório. A centrifugação do homogenado separa uma porção composta somente por vesículas membranosas. Em condições iônicas apropriadas, essas vesículas de membrana se fundem com uma membrana planar de lipídeos, incorporando qualquer canal iônico da vesícula na membrana planar.

Essa técnica tem duas vantagens experimentais. Primeiro, permite o registro de canais iônicos em regiões de células que são inacessíveis à técnica de fixação de membrana; por exemplo, Miller estudou com sucesso os canais de K^+ isolados de membrana interna do músculo esquelético (o retículo sarcoplasmático). Segundo, permite a pesquisadores estudar como a composição dos lipídeos da membrana influencia a função dos canais.

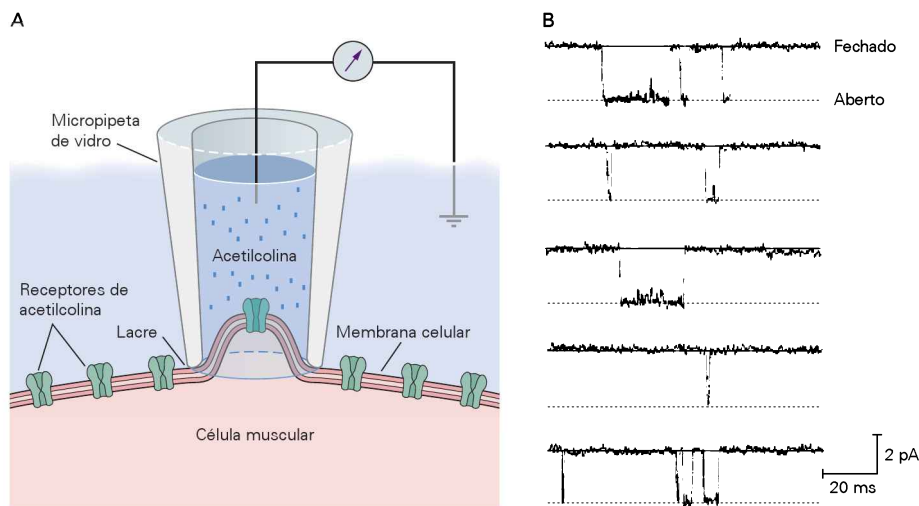
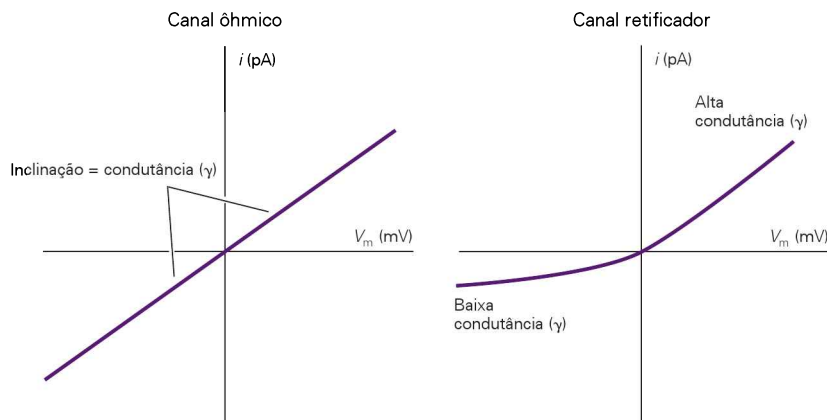



Figura 5-3 Configuração e registro na técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*).

A. Uma pipeta contendo baixa concentração de acetilcolina (ACh) em solução salina é utilizada para registrar corrente através do receptor de ACh no músculo esquelético. (Adaptada, com permissão, de Alberts et al., 1994.)

B. Registro, usando a técnica de fixação de membrana, da corrente através de um único receptor de ACh enquanto o canal muda entre os estados fechado e aberto. (Reproduzida, com permissão, de B. Sakmann.)

concentração iônica na qual a corrente atinge metade do seu máximo define a *constante de dissociação*, a concentração na qual metade dos canais será ocupada pelo íon ligado. A constante de dissociação em gráficos de corrente *versus* concentração é tipicamente bastante alta, aproximadamente 100 mM, indicando uma fraca ligação. (Em interações típicas entre enzimas e substratos, a constante de dissociação é menor que 1 μM). Essa fraca interação indica que as ligações entre o íon e o canal são rapidamente formadas e quebradas. De fato, um íon geralmente permanece ligado

Figura 5-4 Relações entre corrente e voltagem. Em muitos canais iônicos, a relação entre corrente através do canal aberto e a voltagem de membrana é linear (gráfico à esquerda). Tais canais são ditos "ôhmicos", porque seguem a lei de Ohm, $i = V_m/R$ ou $V_m \times \gamma$, em que γ é a condutância. Em outros canais, a relação entre corrente e potencial de membrana não é linear. Esse tipo de canal é dito "retificador", porque conduz corrente mais prontamente em uma direção do que em outra. O gráfico à direita mostra canal retificador para o meio extracelular, onde a corrente positiva é maior do que a corrente negativa para um valor absoluto de voltagem.

em um canal por menos de 1 μs. A rapidez com que um íon se solta é necessária para o canal atingir a alta taxa de condutância responsável pelas rápidas mudanças no potencial de membrana durante a sinalização.

Alguns canais iônicos são suscetíveis a oclusão por certos íons ou moléculas livres no citoplasma ou no meio extracelular. A passagem através do canal pode ser bloqueada por partículas que se ligam tanto na entrada do poro como em algum lugar dentro do poro. Se o bloqueador é uma molécula ionizada que se liga a um sítio dentro do poro, ela será influenciada pelo campo elétrico da membrana enquanto entra no canal. Por exemplo, se um bloqueador carregado positivamente entra no canal pelo lado de fora da membrana, fazendo o meio citoplasmático da membrana ficar mais negativo – o que, por convenção, corresponde a um potencial de membrana mais negativo (ver Capítulo 6) –, isso conduzirá o bloqueador para dentro do canal por atração eletrostática, aumentando o bloqueio. Embora os bloqueadores sejam frequentemente toxinas ou drogas que se originam fora do corpo, alguns são íons comuns normalmente presentes na célula ou no seu ambiente. Bloqueadores fisiológicos de certas classes de canais incluem Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+ e poliaminas, como a espermina.

A abertura e o fechamento de um canal envolvem alterações conformacionais

Em todos os canais iônicos já estudados, a proteína do canal tem dois ou mais estados conformacionais que são relativamente estáveis. Cada uma dessas conformações estáveis representa um diferente estado funcional. Por exemplo, cada canal iônico tem pelo menos um estado aberto e um ou dois estados fechados. A transição do canal entre esses diferentes estados é chamada de *abertura* (*gating*).

Sabemos pouco acerca do mecanismo molecular dessa transição entre os diferentes estados, aberto e fechado, do canal. Embora a imagem de um canal mudando de aberto para fechado seja conveniente, isso provavelmente é correto somente para alguns casos (p. ex., a inativação dos canais de Na^+ e de K^+, que são descritos no Capítulo 7). Mais comumente, essa transição do canal entre os diferentes estados envolve mudanças generalizadas na conformação do canal. Por exemplo, evidências obtidas usando microscopia eletrônica de alta resolução e análises de imagens sugerem que a abertura e o fechamento de canais do tipo junções comunicantes (que são consideradas no Capítulo 8) envolvem torção e inclinação orquestradas de seis subunidades que constituem o canal. Evidências semelhantes indicam que os receptores de ACh abrem através de torção e flexão coordenadas das α-hélices de cada uma das cinco subunidades do poro do canal. Para os canais de K^+, acredita-se que os movimentos do anel de α-hélices que forma a porção interna do poro do canal atuem como "portões" (daí o *gating*, em inglês) na transição entre os estados aberto e fechado. Os arranjos moleculares que ocorrem durante a transição do estado fechado para aberto parecem aumentar a condutância iônica através do canal, não somente por criarem um lúmen maior, mas também por posicionarem os aminoácidos constituintes relativamente mais polares na superfície que reveste o poro aquoso.

A função primária dos canais iônicos no neurônio é gerar sinais elétricos transitórios, e três principais mecanismos controlam a abertura do canal (Figura 5-5). Certos canais se abrem pela ligação de moléculas químicas, conhecidos como agonistas. Algumas dessas moléculas se ligam diretamente ao canal em sítio extracelular ou intracelular; transmissores se ligam em sítios extracelulares; ao passo que certos constituintes citoplasmáticos, como o Ca^{2+}, nucleotídeos cíclicos e proteínas que ligam trifosfato de guanosina (GTP), ligam-se aos sítios intracelulares. Outros ligantes ativam cascatas de sinalização celular, as quais podem modificar covalentemente um canal através da fosforilação de proteínas. Outros canais iônicos são regulados pelas alterações no potencial de membrana. Alguns canais dependentes de voltagem agem como sensores de temperatura; mudanças na temperatura alteram a voltagem na qual eles abrem ou fecham para potenciais de membrana mais ou menos elevados, dando origem aos canais sensíveis ao calor ou ao frio. Finalmente, alguns canais são regulados por estiramento mecânico da membrana (Figura 5-6).

As rápidas transições dos canais entre os diferentes estados necessárias para a sinalização momento a momento também podem ser influenciadas por mudanças de curto prazo no estado metabólico das células. Por exemplo, a mudança dos canais de K^+ entre os estados aberto e fechado é sensível aos níveis intracelulares de ATP. Alguns canais proteicos contêm uma subunidade com um domínio integral catalítico de oxidorredutase, que parece alterar as transições dos canais nos seus diferentes estados em resposta ao estado redox da célula.

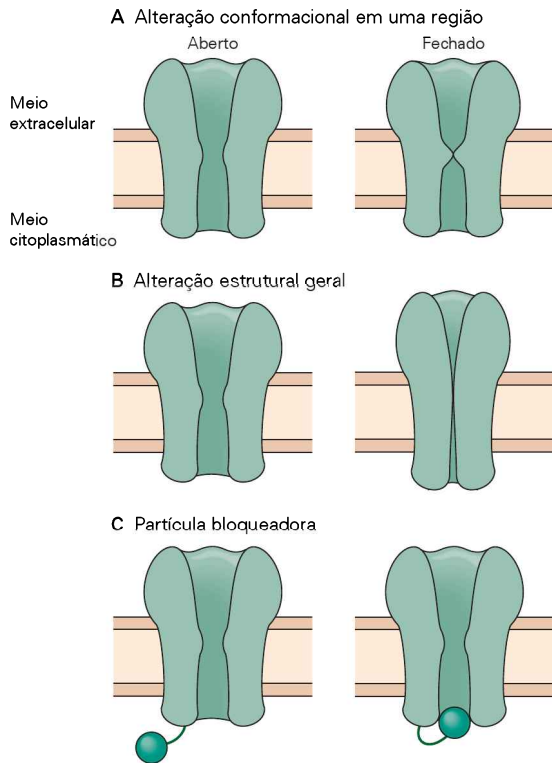



Figura 5-5 Três modelos físicos para abertura e fechamento dos canais iônicos.

A. Uma mudança conformacional localizada ocorre em uma região do canal.

B. Uma mudança estrutural generalizada ocorre ao longo do comprimento do canal.

C. Uma partícula bloqueadora oscila para dentro e para fora da entrada do canal.

Figura 5-6 Vários tipos de estímulos controlam a abertura e o fechamento dos canais iônicos.

A. Um canal ativado por ligantes abre-se quando uma molécula se liga ao sítio receptor na superfície externa da proteína do canal. A energia da ligação leva o canal ao seu estado aberto.

B. Alguns canais são regulados por fosforilação e desfosforilação de proteínas. A energia para a abertura do canal vem da transferência do fosfato de alta energia, P_i.

C. Canais dependentes de voltagem abrem e fecham com as mudanças na diferença de potencial elétrico através da membrana. A alteração no potencial de membrana causa uma mudança conformacional local agindo sobre uma região do canal que tem uma carga líquida resultante.

D. Alguns canais abrem e fecham através de estiramento ou pressão. A energia para a transição entre os estados aberto e fechado pode ser proveniente de forças mecânicas que são passadas para o canal através do citoesqueleto.

Esses reguladores controlam a entrada do canal em um dos três estados funcionais: fechado e passível de ativação (repouso); aberto (ativo); ou fechado e inativo (não passível de ativação ou refratário). Uma mudança no estado funcional de um canal requer energia. Em canais dependentes de voltagem, a energia é fornecida pelo movimento da região carregada da proteína do canal através do campo elétrico da membrana. Essa região, o *sensor de voltagem*, apresenta uma carga elétrica resultante da presença de aminoácidos básicos (positivamente carregados) ou ácidos (negativamente carregados). O movimento do sensor de voltagem carregado através do campo elétrico confere uma mudança na energia livre para o canal, alterando o equilíbrio entre os estados fechado e aberto do canal. Para a maioria dos canais dependentes de voltagem, a abertura do canal é favorecida quando o lado interno da membrana fica mais positivo (despolarização).

Em canais ativados por ligantes (transmissores), a transição entre os diferentes estados, aberto e fechado, é mediada pela mudança na energia livre que resulta quando o transmissor se liga ao sítio receptor na proteína do canal. Para os canais ativados por ação mecânica, acredita-se que a energia associada ao estiramento da membrana seja transferida ao canal através do citoesqueleto ou diretamente por alterações na tensão da bicamada lipídica.

O estímulo que ativa o canal também também controla as taxas de transição entre os diferentes estados, aberto e fechado. Para os canais dependentes de voltagem, essa taxa é fortemente dependente do potencial de membrana. Embora a escala de tempo possa variar de vários microssegundos a 1 minuto, a transição tende a ocorrer em poucos milissegundos, em média. Então, quando um canal se abre,

ele permanece aberto por poucos milissegundos antes de fechar e, depois de fechado, ele permanece fechado por poucos milissegundos antes de reabrir. Quando a transição entre os estados aberto e fechado inicia, ela prossegue de modo praticamente instantâneo (em menos de 10 μs, o limite atual das medidas experimentais), levando a uma alteração abrupta, de forma tudo-ou-nada, na corrente através do canal.

Canais ativados por ligantes e canais dependentes de voltagem entram em estado refratário por diferentes processos. Os canais ativados por ligantes podem entrar no estado refratário quando a exposição ao agonista é prolongada. Esse processo, chamado de *dessensibilização*, é discutido no Capítulo 11. Os mecanismos envolvidos na dessensibilização dos canais iônicos não são completamente conhecidos. Em alguns canais, a dessensibilização parece ser uma propriedade intrínseca da interação entre o ligante e o canal, embora, em outros, ela seja resultante da fosforilação da proteína do canal por uma proteína-quinase.

Muitos (mas não todos) canais dependentes de voltagem entram em um estado refratário depois de abertos, um processo chamado de *inativação*. No estado inativo, o canal é fechado e não pode mais ser aberto por voltagens positivas. Em vez disso, o potencial de membrana deve retornar ao nível negativo do potencial de repouso antes que o canal possa se recuperar da inativação, para que então ele possa novamente abrir em resposta à despolarização. Acredita-se que, nos canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem, a inativação resulte de uma alteração conformacional, controlada por uma subunidade ou região do canal que é separada da porção que controla a ativação. Em contrapartida, a inativação de certos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem parece necessitar do influxo de Ca^{2+}. Um aumento na concentração de Ca^{2+} no meio interno inativa o canal de Ca^{2+} devido à ligação do Ca^{2+} à molécula reguladora calmodulina, que está permanentemente associada à proteína do canal de Ca^{2+} (Figura 5-7).

Fatores exógenos, como drogas e toxinas, também podem afetar os sítios de controle da transição de um canal iônico entre os diferentes estados, aberto e fechado. Muitos desses agentes tendem a fechar o canal, mas alguns poucos o abrem. Alguns se ligam aos mesmos sítios de ligação onde normalmente se ligam os agonistas endógenos e, por isso, interferem na transição normal do canal entre os estados aberto e fechado. A ligação pode ser fraca e reversível, como no bloqueio do receptor nicotínico de ACh no músculo esquelético pelo curare, um veneno utilizado em flechas na América do Sul (ver Capítulo 9), ou pode ser forte e irreversível, como no bloqueio do mesmo canal pelo veneno de serpente, a α-bungarotoxina.

Algumas substâncias exógenas agem de forma não competitiva e afetam o mecanismo normal de abertura e de fechamento do canal sem interagir diretamente com o sítio de ligação do transmissor. Por exemplo, a ligação do fármaco diazepam (Valium) a um sítio regulatório nos canais de Cl^- ativador pelo ácido γ-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório, prolonga a abertura dos canais em resposta ao GABA (Figura 5-8). Esse tipo de efeito indireto e alostérico ocorre também em canais dependentes de voltagem e de estiramento.

A estrutura dos canais iônicos é deduzida por estudos biofísicos, bioquímicos e de biologia molecular

Como são os canais iônicos? Como a proteína do canal atravessa a membrana? O que acontece com a estrutura do canal quando ele abre e fecha? Em que local do canal as drogas e os transmissores se ligam?

Estudos bioquímicos e de biologia molecular têm fornecido informações importantes sobre a estrutura e as funções dos canais. Todos os canais iônicos são grandes proteínas integrais de membrana, com um domínio transmembrana atravessando toda a extensão da membrana, o qual contém um poro central aquoso. A proteína do canal possui com frequência grupos de carboidratos na superfície externa. A região que forma o poro em muitos canais é constituída por duas ou mais subunidades idênticas ou diferentes entre si. Além disso, alguns canais possuem su-

Figura 5-7 Canais dependentes de voltagem são inativados por dois mecanismos.
A. Muitos canais dependentes de voltagem entram em um estado refratário (inativado) após uma breve abertura causada pela despolarização da membrana. Depois do estado refratário, eles retornam ao estado de repouso somente após o potencial de membrana ter voltado aos valores do repouso.
B. Alguns canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem se inativam quando os níveis de Ca^{2+} intracelular aumentam após a abertura do canal. O Ca^{2+} intracelular se liga à calmodulina (CaM), uma proteína regulatória específica associada ao canal.

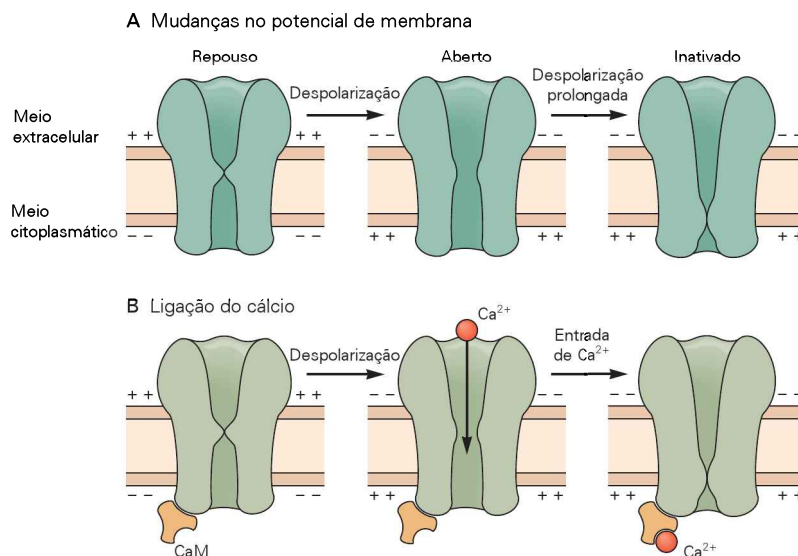
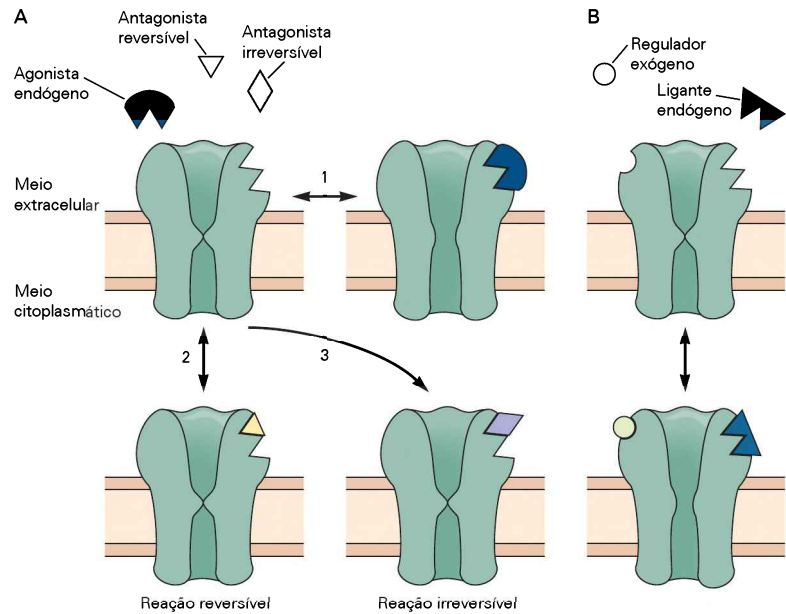



Figura 5-8 Ligantes exógenos, como drogas, podem conduzir um canal iônico ao estado aberto ou fechado.

A. Em canais que normalmente se abrem pela ligação de um agente endógeno (**1**), uma droga ou toxina pode bloquear a ligação do agonista de forma reversível (**2**) ou irreversível (**3**).

B. Alguns agentes exógenos podem levar um canal ao estado aberto ao ligarem-se a um sítio regulador diferente do sítio de ligação que normalmente abre o canal.

bunidades auxiliares que modificam suas propriedades funcionais. Essas subunidades podem ser citoplasmáticas ou estar imersas na membrana (Figura 5-9).

Os genes das principais classes de canais iônicos já foram clonados e sequenciados. A sequência de aminoácidos de um canal, deduzida a partir de sua sequência de DNA, pode ser utilizada para criar um modelo estrutural da proteína do canal. Regiões de estrutura secundária – o arranjo de resíduos de aminoácidos em α-hélice e folhas β –, bem como regiões que provavelmente correspondem aos domínios do canal que atravessam a membrana, são deduzidas a partir da estrutura de proteínas relacionadas que foram determinadas experimentalmente por meio de análise eletrônica e de difração de raios X. Esse tipo de análise identificou a presença de quatro regiões hidrofóbicas, cada uma com uma sequência de aproximadamente 20 aminoácidos em uma subunidade do receptor nicotínico de ACh. Cada uma dessas regiões parece formar uma α-hélice que atravessa a membrana (Figura 5-10).

Informações adicionais sobre a estrutura e a função dos canais foram obtidas pela comparação da sequência de aminoácidos do mesmo tipo de canal em diferentes espécies. Regiões com alto grau de semelhança (i.e., que foram bem conservadas durante a evolução) são provavelmente importantes para a manutenção da estrutura e da função do canal. Da mesma forma, regiões conservadas em canais diferentes, porém relacionados, provavelmente apresentem a mesma função biofísica. Por exemplo, canais dependentes de voltagem seletivos para diferentes cátions apresentam um segmento transmembrana específico que contém resíduos de aminoácidos carregados positivamente (lisina ou arginina), localizados a cada três posições ao longo da α-hélice. Esse padrão é observado em todos os canais de cátions dependentes de voltagem, mas não nos canais

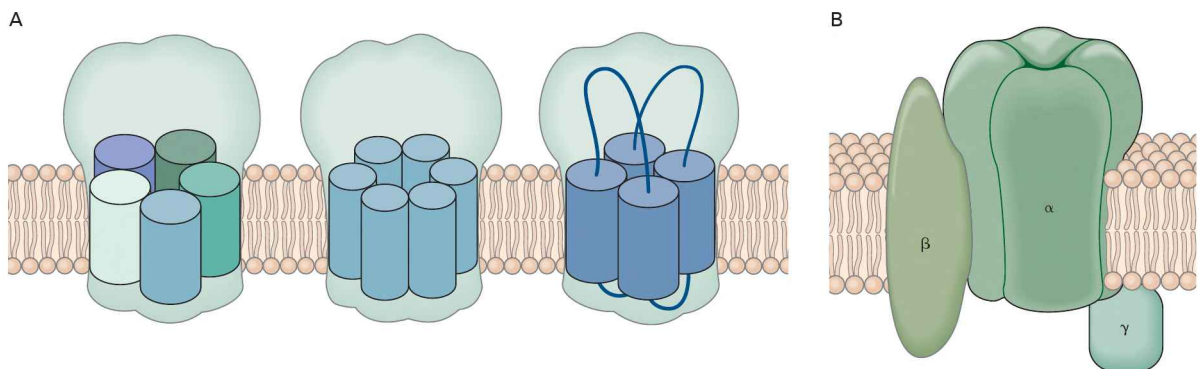



Figura 5-9 Canais iônicos são proteínas integrais da membrana compostas por várias subunidades.

A. Canais iônicos podem ser construídos como hetero-oligômeros de diferentes subunidades (**à esquerda**), como homo-oligômeros contendo um único tipo de subunidade (**no centro**) ou como uma única cadeia de polipeptídeos organizada em motivos repetitivos, onde cada motivo funciona como o equivalente a uma subunidade (**à direita**).

B. Além de uma ou mais subunidade α que forma o poro central, alguns canais possuem subunidades auxiliares (β ou γ) que modulam a abertura e o fechamento do poro.

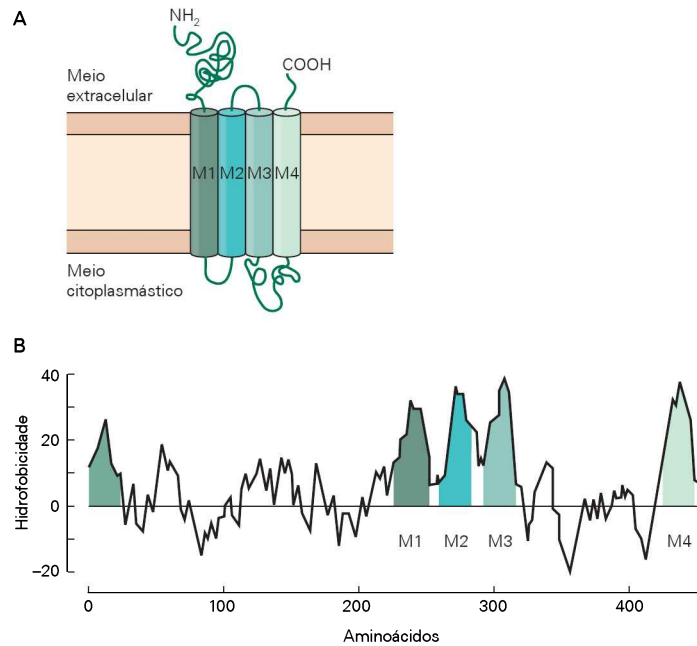



Figura 5-10 Estrutura secundária de proteína transmembrana.

A. Estrutura secundária proposta para a subunidade do receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) presente no músculo esquelético. Cada cilindro (**M1-M4**) representa uma possível α-hélice transmembrana composta por aproximadamente 20 resíduos de aminoácidos hidrofóbicos. Os segmentos de membrana são conectados pelos segmentos citoplasmático e extracelular (**alças**), constituídos por resíduos hidrofílicos. O grupo aminoterminal (**NH_2**) e o grupo carboxiterminal (**COOH**) da proteína ficam no meio extracelular da membrana.

B. As regiões transmembrana de uma proteína de canal podem ser identificadas pelo gráfico de hidrofobicidade. O gráfico representa a média de hidrofobicidade da sequência de aminoácidos da subunidade α do receptor nicotínico de ACh. Cada ponto no gráfico representa a média do índice hidrofóbico de uma sequência de 19 aminoácidos e corresponde ao ponto mediano da sequência. A sequência de aminoácidos da subunidade é inferida pela sequência de nucleotídeos do gene clonado dessa subunidade do receptor. Quatro regiões hidrofóbicas (M1-M4) correspondem aos segmentos transmembrana. A região hidrofóbica no lado esquerdo do gráfico é a sequência sinalizadora, que posiciona a porção hidrofílica aminoterminal da proteína na superfície extracelular da célula durante a síntese proteica. A sequência sinalizadora é clivada da proteína madura. (Reproduzida, com permissão, de Schofield et al., 1987.)

ativados por ligantes, sugerindo que essa região carregada seja importante para o controle de abertura e fechamento do canal pela alteração de voltagem (ver Capítulo 7).

Uma vez proposta a estrutura do canal, ela pode ser testada de várias maneiras. Por exemplo, anticorpos podem ser produzidos contra peptídeos sintéticos que correspondem a diferentes regiões hidrofílicas na sequência da proteína. Técnicas de imunocitoquímica podem ser utilizadas para determinar se o anticorpo se liga à superfície extracelular ou citoplasmática da membrana, definindo, assim, se uma determinada região do canal é extra ou intracelular.

As consequências funcionais de alterações na sequência primária de aminoácidos em um canal podem ser estudadas por várias técnicas. Uma abordagem particularmente versátil é a utilização de engenharia genética para construir canais com partes que são derivadas de genes de diferentes espécies – chamados *canais quiméricos*. Essa técnica aproveita-se do fato de que o mesmo tipo de canal pode ter algumas propriedades distintas em diferentes espécies. Por exemplo, o receptor nicotínico de ACh em bovinos tem uma condutância ligeiramente maior do que o mesmo canal no peixe elétrico. Comparando-se as propriedades de um canal quimérico com as dos dois canais originais, as funções das regiões específicas do canal podem ser avaliadas. Essa técnica tem sido utilizada para identificar o segmento transmembrana específico que delimita o poro do receptor de ACh (ver Capítulo 9).

As funções de diferentes resíduos ou segmentos de cadeias de resíduos de aminoácidos podem ser testadas utilizando-se a mutagênese pontual direcionada, um tipo de engenharia genética em que resíduos de aminoácidos específicos são substituídos ou excluídos. Por fim, podem-se explorar as mutações que ocorrem naturalmente nos genes dos canais. Várias mutações herdadas ou adquiridas espontaneamente em genes que codificam os canais iônicos no nervo ou no músculo produzem alterações nas funções do canal que podem estar relacionadas a certas doenças neurológicas. Muitas dessas mutações são causadas por alterações localizadas em um único resíduo de aminoácido na proteína do canal, demonstrando a importância dessa região para a função do canal.

Canais iônicos podem ser agrupados em famílias gênicas

A grande diversidade dos canais iônicos em um organismo multicelular foi destacada pelo recente sequenciamento do genoma humano. O genoma humano contém 9 genes que

codificam variantes dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, 10 genes para diferentes canais de Ca^+, mais de 75 genes para os canais de K^+, 70 genes para canais ativados por ligantes, e mais de uma dúzia de genes para canais de Cl^-. Felizmente, as relações evolutivas (filogenéticas) entre os genes que codificam os canais iônicos fornecem uma estrutura relativamente simples que os categoriza.

A maioria dos canais iônicos já descritos em células nervosas e musculares é classificada em poucas superfamílias gênicas. Membros de cada superfamília têm sequências de aminoácidos e topologia transmembrana semelhantes e, o que é bastante importante, funções relacionadas. Acredita-se que cada superfamília tenha evoluído de um gene ancestral comum, por duplicação e divergência gênica. Várias superfamílias podem ser subdivididas em famílias de genes com estruturas e funções mais proximamente relacionadas.

Uma superfamília codifica os canais iônicos ativados por ligantes que são os receptores para os neurotransmissores ACh, GABA, glicina ou serotonina. Todos esses receptores são compostos por cinco subunidades, cada uma delas contendo quatro α-hélices transmembrana (Figura 5-11A). Além disso, o domínio extracelular que forma o receptor para o ligante contém uma alça conservada de 13 aminoácidos, flanqueada por um par de resíduos de cisteína que formam uma ligação de dissulfeto. Assim, essa superfamília de receptores é referidas como receptores *alça-cys*. Os canais iônicos ativados por ligantes podem ser classificados por sua seletividade iônica, além da seletividade ao agonista. Os genes que codificam os receptores de glutamato pertencem a uma outra família gênica.

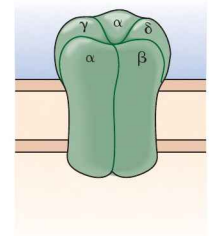
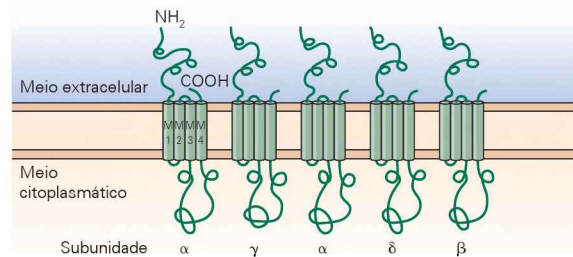
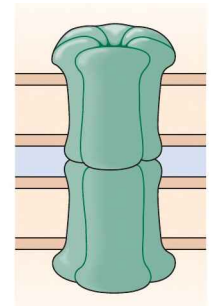
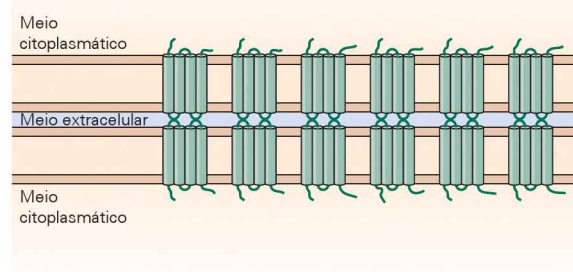
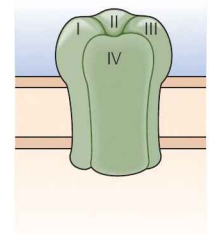
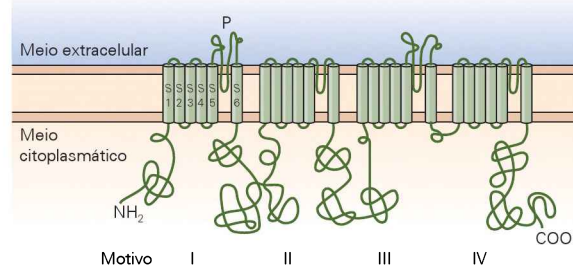
As junções comunicantes que unem o citoplasma de duas células nas sinapses elétricas (ver Capítulo 8) são codificadas por outra superfamília gênica. Uma junção comunicante é composta por 12 subunidades idênticas, cada uma com quatro segmentos transmembrana (Figura 5-11B).

Os genes que codificam os canais dependentes de voltagem responsáveis pela geração do potencial de ação pertencem a outra família. Esses canais são em geral ativados pela despolarização da membrana e são seletivos para Ca^{2+}, Na^+ ou K^+. Todos os canais dependentes de voltagem possuem arquitetura semelhante, com um motivo central composto por seis segmentos transmembrana denominados S1-S6 (Figura 5-11C). Os segmentos S5 e S6 são conectados por uma região P altamente conservada, que forma uma alça que entra e sai da face extracelular na membrana e forma o filtro de seletividade do canal. Os canais de Na^+ e de Ca^{2+} dependentes de voltagem são compostos por uma grande subunidade que contém quatro repetições desse motivo básico. Os canais de K^+ dependentes de voltagem são compostos por quatro subunidades separadas, cada uma contendo um motivo. Essa estrutura ocorre também em outras famílias de canais menos relacionadas (ver Capítulo 7).

Figura 5-11 Três superfamílias de canais iônicos.

A. Membros de uma grande família de canais ativados por ligantes, como o receptor de acetilcolina, têm cinco subunidades relacionadas, cada uma contendo quatro α-hélices transmembrana (**M1-M4**). Cada cilindro na figura representa uma única α-hélice transmembrana.

B. Os canais das junções comunicantes são formados por um par de hemicanais, um em cada membrana (pré e pós-sinápticas), que se juntam no espaço entre as duas células. Cada hemicanal é formado por seis subunidades idênticas, cada uma contendo quatro α-hélices transmembrana. As junções comunicantes servem como condutos entre o citoplasma das células pré e pós-sinápticas nas sinapses elétricas (ver Capítulo 8).

C. O canal de Na^+ dependente de voltagem é formado por uma única cadeia polipeptídica que contém quatro domínios homólogos (**motivos I-IV**), cada um com seis α-hélices transmembrana (**S1-S6**). Os segmentos S5 e S6 são conectados por uma cadeia prolongada de aminoácidos, a região P, que forma uma alça que entra e sai na superfície externa da membrana para formar o filtro de seletividade do poro.

A principal família de genes que codifica os canais de K^+ dependentes de voltagem tem relação distante com duas famílias de canais de K^+, cada uma com propriedades e estruturas distintas (Figura 5-12). Uma família consiste em genes que codificam os canais de K^+ retificadores de influxo de corrente, que estão abertos no potencial de repouso e fecham rapidamente durante a despolarização. Cada subunidade do canal tem somente dois segmentos transmembrana conectados por uma região P formadora do poro. Uma segunda família é composta por canais contendo dois segmentos formadores de poro repetidos. Esses canais podem contribuir para a condutância de K^+ em repouso.

O sequenciamento dos genomas de uma variedade de espécies levou à identificação de mais famílias de genes de canais iônicos, encontrados em organismos desde bactérias até seres humanos. Canais com regiões P relacionadas foram identificados, os quais têm pouca relação com a família de canais dependentes de voltagem. Esses canais incluem os receptores de glutamato, onde a região P é invertida: entra e sai da superfície interna da membrana (ver Figura 5-12D). Finalmente, a família de receptor de potencial transitório (TRP, de *transient receptor potential*) de canais não seletivos de cátions (nomeados pelas pesquisas em uma cepa mutante de *Drosophila*, na qual a luz evoca um potencial de receptor transitório anormal nos fotorreceptores) compreende um grupo muito grande de canais que contêm uma região P. Como os canais de K^+ dependentes de voltagem, os canais TRP também contêm seis segmentos transmembrana, mas geralmente são ativados por ligantes intracelulares. Canais TRP são importantes para o metabolismo do Ca^{2+} em todas as células, para a sinalização visual em insetos, e para a sensação de dor, calor e frio no sistema nervoso de animais superiores. Recentes evidências mostram que os canais TRP estão implicados em sensações mecânicas e audição em insetos e peixes, e em certas sensações de gustação em mamíferos.

Outras famílias de canais diferentes dessas têm sido identificadas. Elas incluem os canais de Cl^- que auxiliam no potencial de repouso de certas células nervosas e do músculo esquelético, e uma classe de canais de cátions ativados por ligantes que é acionada pelo ATP, o qual funciona como neurotransmissor em certas sinapses. Com a realização completa do projeto do genoma humano, é provavel que quase todas as principais classes de genes de canais iônicos tenham sido identificadas.

Entretanto, a diversidade dos canais iônicos é ainda maior do que o grande número de genes que codificam esses canais. Como a maioria dos canais em uma subfamília é composta por múltiplas subunidades, das quais cada uma deve ser codificada por uma família de genes bem relacionados, permutações combinatórias dessas subunidades podem gerar um conjunto diversificado de canais heteromultiméricos com diferentes propriedades funcionais. Diversidades adicionais podem ser produzidas por corte-junção (*splicing*) alternativo do mRNA precursor transcrito de um único gene. Finalmente, a sequência de um transcrito pode ser alterada por um processo chamado de edição de RNA. Como as isoformas de enzimas, as variantes de um canal com pequenas diferenças em suas propriedades podem ser expressas em estágios distintos do desenvolvi-

A Canais de K^+ dependentes de voltagem

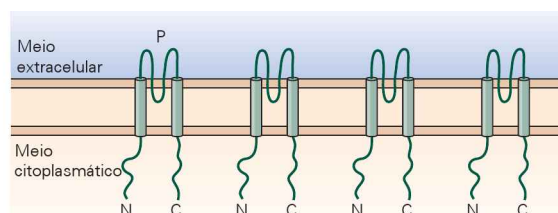
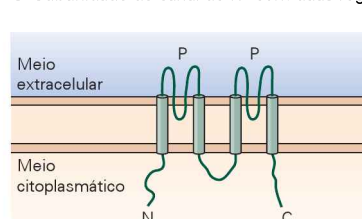
B Canais de K^+ retificadores de influxo de corrente

C Subunidade de canal de K^+ com duas regiões P

D Subunidades de canal ativado por glutamato

Figura 5-12 Quatro famílias relacionadas de canais iônicos com regiões P.

A. Canais de K^+ dependente de voltagem são compostos por quatro subunidades. Cada subunidade do canal de K^+ corresponde a um dos domínios repetitivos do canal de Na^+ dependente de voltagem, com seis segmentos transmembrana e a região P que forma o poro.
B. Canais de K^+ retificadores de influxo de corrente são compostos por quatro subunidades, cada uma com somente dois segmentos transmembrana conectados pela alça da região P.
C. Um terceiro tipo de canal de K^+ é composto por subunidades que contêm duas repetições das subunidades dos canais de K^+ retificadores de influxo de corrente, cada repetição com uma região P. Duas dessas subunidades parecem formar um canal com quatro regiões P.
D. Receptores de glutamato formam uma família de canais com uma diferente região P. Nesses receptores, a porção aminoterminal é extracelular, e a região P entra e sai do meio citoplasmático da membrana. A subunidade bacteriana GluR0 contém dois segmentos transmembrana (**à esquerda**). Em organismos superiores, as subunidades contêm um terceiro segmento transmembrana (**à direita**).

mento (Figura 5-13) em diferentes tipos celulares em todo o encéfalo (Figura 5-14) e até mesmo em diferentes regiões da célula. Essas variações sutis na estrutura e na função supostamente permitem que os canais possam realizar funções altamente específicas.

A rica variedade de canais iônicos em diferentes tipos de neurônios pode tornar possível o desenvolvimento de substâncias que ativem ou bloqueiem os canais em regiões específicas do sistema nervoso. Tais substâncias poderiam, em princípio, ter uma efetividade terapêutica máxima com um mínimo de efeitos adversos.

1,1 dia

Fechado

Aberto

2,4 dias

48 dias

5 pA

10 ms

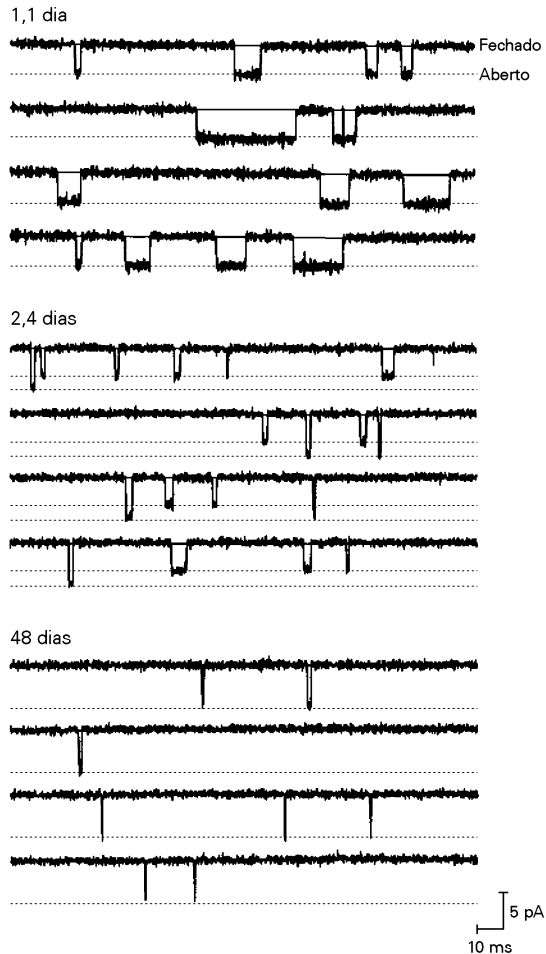



Figura 5-13 Variantes de um gene de canal iônico podem ser expressas em diferentes estágios do desenvolvimento para ajustar as propriedades do canal. Estes exemplos de correntes através de um receptor de acetilcolina foram registrados em músculo esquelético de rã em três estágios do desenvolvimento: precoce (1,1 dia), intermediário (2,4 dias) e tardio (48 dias). No músculo imaturo, um canal tem uma pequena condutância e um tempo de abertura relativamente longo. No músculo maduro, a condutância do canal é maior, e a média do tempo de abertura é menor. Nos estágios intermediários do desenvolvimento, a população de variantes do canal é mista; ambos os canais, os com breve abertura e grande condutância e os com abertura duradoura e pequena condutância, são observados. Essa diferença funcional resulta de uma mudança durante o desenvolvimento na composição das subunidades causada por uma alteração na expressão gênica. Ambas as formas, madura e imatura, do receptor têm as subunidades α, β e δ. Entretanto, a subunidade γ, expressa no estágio precoce do desenvolvimento, é substituída pela subunidade ε na medida em que o animal torna-se maduro. (Reproduzida, com permissão, de Owens e Kullberg, 1989.)

As estruturas fechada e aberta dos canais de potássio foram desvendadas por cristalografia de raios X

Rod MacKinnon e colaboradores forneceram as primeiras análises de arquitetura molecular de um canal iônico seletivo por cristalografia de raios X de alta resolução. Para superar as dificuldades inerentes da obtenção de cristais de proteínas integrais de membrana, eles inicialmente focaram-se em canais de K^+ de bactéria chamados de KcsA. Esses canais foram úteis para a cristalografia porque podem ser expressos em altos níveis para purificação, são relativamente pequenos e têm uma topologia transmembrana simples e semelhante aos canais de K^+ retificadores de influxo de corrente presente em organismos superiores, incluindo mamíferos (ver Figura 5-12B). A estrutura do canal foi ainda simplificada usando-se engenharia genética para retirar regiões citoplasmáticas que não são essenciais à formação do poro seletivo ao íon.

A estrutura cristalina determinada para a proteína KcsA modificada fornece importantes informações sobre o mecanismo pelo qual o canal facilita o movimento dos íons K^+ através da bicamada lipídica hidrofóbica. O canal é formado por quatro subunidades idênticas simetricamente dispostas ao redor do poro central (Figura 5-15A). Cada subunidade tem duas α-hélices transmembrana, uma hélice interna e uma externa, que estão conectadas pela alça P, que forma o filtro de seletividade do canal. No meio extracelular do canal, as duas α-hélices inclinam-se para longe do eixo central do poro, formando uma estrutura que lembra uma tenda invertida.

As quatro α-hélices internas de cada uma das subunidades revestem o meio citoplasmático do poro. Na porção intracelular do canal, essas quatro hélices se cruzam, formando uma abertura bem estreita – como o "buraco de fumaça" na parte superior de uma tenda. As hélices internas são homólogas ao segmento S6 transmembrana dos canais de K^+ dependentes de voltagem. No meio extracelular do canal, o par de hélices transmembrana de cada subunidade é conectado por uma região contendo três elementos: (1) uma cadeia de aminoácidos que rodeia a abertura do canal (a região da torre); (2) uma α-hélice encurtada (a hélice ou espiral do poro) com aproximadamente 10 aminoácidos de comprimento que se projeta em direção ao eixo central do poro; e (3) um segmento de 5 aminoácidos perto da porção C-terminal da região P que forma o filtro de seletividade (Figura 5-15B).

A forma e a estrutura do poro determinam sua propriedade de condutância iônica. Ambas as aberturas, externa e interna, do poro estão revestidas por aminoácidos ácidos com cargas negativas que ajudam a atrair os cátions da solução. Indo da parte interna para a externa, o poro consiste em um túnel com largura média e com 18 Å de comprimento, que conduz a uma câmara interna esférica mais ampla (10 Å de diâmetro) (Figura 5-15D). Essa câmara é revestida predominantemente pelas cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicos. Essas regiões relativamente

A $K_V3,1$ B $K_V3,2$ C $K_V3,3$ D $K_V3,4$

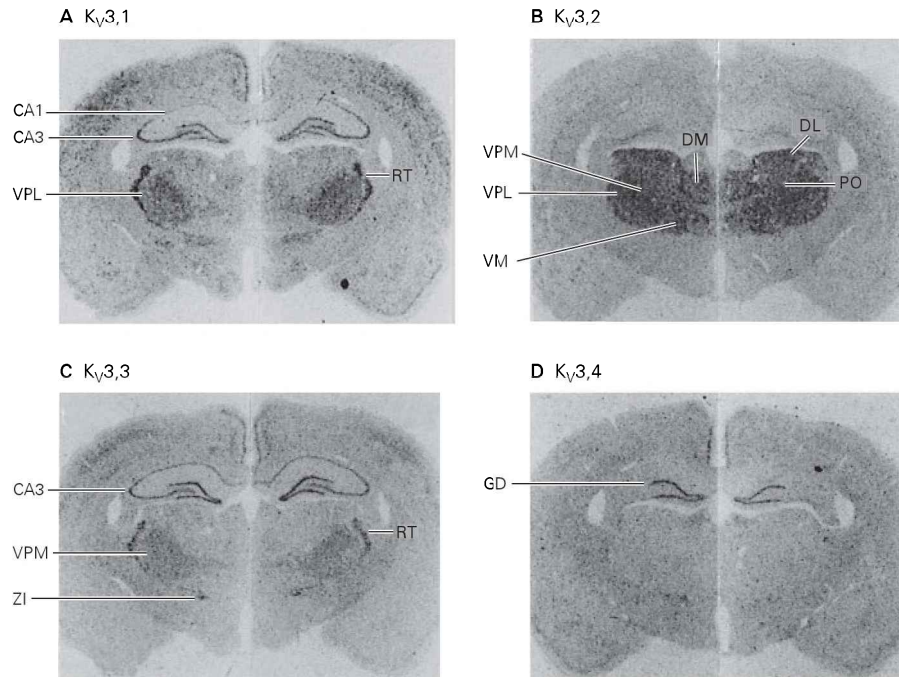



Figura 5-14 Variantes de um canal de potássio são expressas em diferentes regiões do encéfalo. Autorradiografias mostram os padrões de expressão de transcritos de mRNA dos quatro genes que constituem a subfamília K_V3 de subunidades de canais de K^+ dependentes de voltagem (determinada por hibridização *in situ*). Em cada autorradiografia, as áreas escuras representam alta densidade de expressão. O encéfalo foi seccionado no nível do tálamo posterior. Os núcleos talâmicos mostrados são **VPL**, núcleo ventral posterolateral; **VPM**, núcleo ventral posteromedial; **DM**, núcleo dorsomedial; **DL**, núcleo dorsolateral; **VM**, núcleo ventromedial; **PO**, posterior; e **RT**, reticular. Regiões hipocampais **CA1** e **CA3**; **GD**, giro denteado; e **ZI**, zona incerta. (Reproduzida, com permissão, de Weiser et al., 1994.)

largas são seguidas por um filtro de seletividade estreito, com apenas 12 Å de comprimento, que limita a taxa de passagem dos íons. A alta taxa de passagem dos íons é assegurada pelo fato de que o interior de 28 Å do poro, desde a entrada no meio citoplasmático até o filtro de seletividade, carece de grupos polares que poderiam retardar a passagem de íons pela ligação e desligamento dos íons.

Um íon passando de uma solução polar através da bicamada lipídica apolar encontra uma região energeticamente desfavorável no meio da bicamada. O alto custo energético necessário para o íon K^+ entrar nessa região é minimizado por dois detalhes da estrutura do canal. A câmara interna é preenchida com água, o que proporciona um ambiente altamente polar, e as hélices do poro fornecem um dipolo cujos terminais carboxílicos eletronegativos dirigem-se para essa câmara interna (Figuras 5-15C e 5-18A).

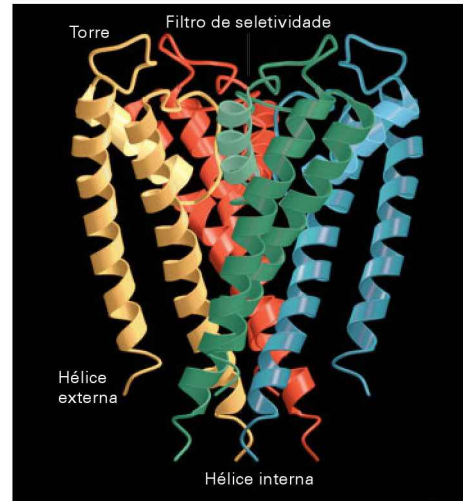
O alto custo energético relativo à perda das águas de hidratação do íon K^+ é compensado parcialmente pela presença de 20 átomos de oxigênio que ficam nas paredes do filtro de seletividade e estabelecem interações eletrostáticas favoráveis com o íon permeante. Cada uma das quatro subunidades contribui com quatro átomos de oxigênio de grupos carbonila da cadeia principal da proteína e um oxigênio do grupo hidroxila de uma cadeia lateral para formar um total de quatro sítios de ligações para os íons K^+. Cada ligação com o íon K^+ é então estabilizada pelas interações com o total de oito átomos de oxigênio, que ficam em dois planos acima e abaixo do cátion ligado. Dessa maneira, o canal é capaz de compensar pela perda das águas de hidratação dos íons K^+. As cadeias laterais dos aminoácidos do filtro de seletividade, que estão direcionadas para longe do eixo central do canal, ajudam a estabilizar o filtro a uma largura crítica, de modo a fornecer interações eletrostáticas ótimas com os íons K^+ enquanto eles passam, porém o filtro é muito amplo para que os íons menores, como o Na^+, possam interagir efetivamente com todos os oito átomos de oxigênio carbonílicos a qualquer ponto ao longo dele (Figura 5-15C).

Dadas as extensivas interações entre um íon K^+ e o canal, como o canal KcsA consegue administrar sua alta taxa de condução? Embora o canal contenha um total de cinco sítios de ligação em potencial para os íons K^+ – quatro no filtro de seletividade e um na câmara interna –, uma análise por raios X mostra que o canal pode ser ocupado por no máximo três íons K^+ a qualquer instante. Um íon fica normalmente presente na ampla câmara interna, e dois íons ocupam dois dos quatro sítios de ligação dentro do filtro de seletividade (Figura 5-15D). Devido à repulsão eletrostática, dois íons K^+ nunca ocupam simultaneamente sítios de ligação adjacentes dentro do filtro de seletividade; em vez disso, uma molécula de água está sempre intercalada entre os íons K^+.

Durante a condução, um par de íons K^+ dentro do filtro de seletividade salta um atrás do outro entre pares de sítios de ligação. Se somente um íon ficasse no filtro de seletividade, ele se ligaria muito firmemente, e a taxa de

A Visão de cima do canal

B Secção transversal

Torre
Filtro de seletividade
Hélice externa
Hélice interna

C Locais de ligação dos íons K⁺

D Movimentos dos íons K⁺

1 Íons em configuração externa

2 Íons em configuração interna

Meio extracelular
Sítios extracelulares
Filtro de seletividade
Câmara interna
Meio citoplasmático
Eixo do poro

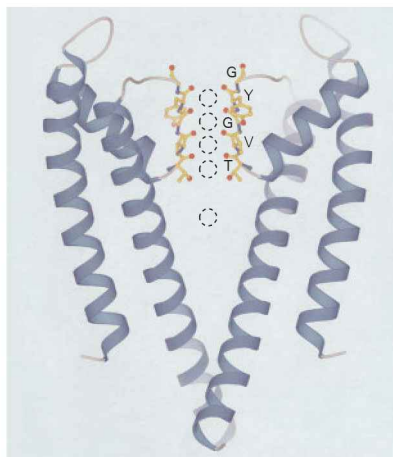
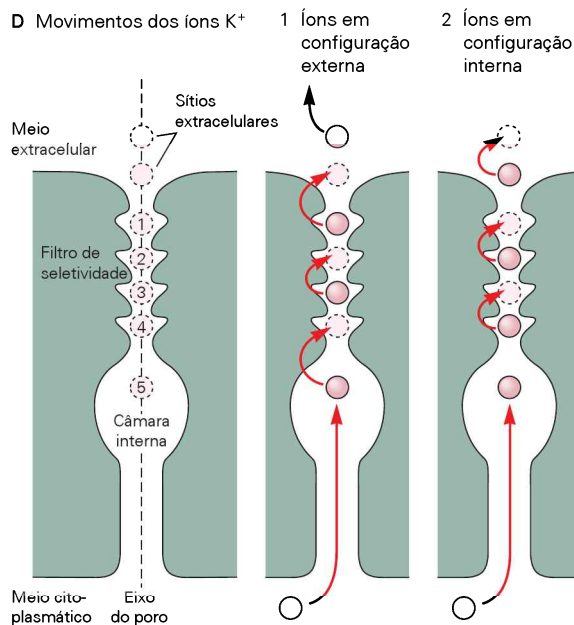



Figura 5-15 Estrutura cristalina por raios X do canal de potássio bacteriano. (Reproduzida, com permissão, de Doyle et al., 1998.)

A. Cada uma das quatro subunidades do canal de K^+ KcsA possui duas hélices transmembrana, uma hélice externa (**azul**) e uma hélice interna (**vermelho**). A região P (**branco**) fica perto da superfície extracelular do poro do canal e consiste em uma α-hélice curta (hélice do poro) e uma alça que forma o filtro de seletividade do canal. Um íon K^+ está no centro do poro. A figura mostra uma visão de cima do canal observada desde o lado externo da célula.

B. Visão do canal numa secção transversal no plano da membrana. As quatro subunidades são vistas em cores diferentes.

C. Outra visão na mesma orientação de B mostra somente duas das quatro subunidades. O canal contém cinco sítios de ligação para o K^+ (**tracejado**). Quatro dos sítios ficam no filtro de seletividade (**amarelo**) e o quinto sítio fica numa câmara interior perto do centro do canal. Os quatro locais de ligação do K^+ do filtro de seletividade são formados por sucessivos anéis de átomos de oxigênio (**vermelho**) de cinco resíduos de aminoácidos por subunidade. Quatro dos anéis são formados por átomos de oxigênio carbonílico da cadeia principal (i.e., das ligações peptídicas) dos quatro resíduos consecutivos de aminoácidos – glicina (**G**), tirosina (**Y**), glicina (**G**) e valina (**V**). Um quinto anel de oxigênio próximo à extremidade interna do filtro de seletividade é formado por oxigênio do grupo hidroxila da cadeia lateral de treonina (**T**). Cada anel contém quatro átomos de oxigênio, um de cada subunidade. Somente os átomos de oxigênio de duas das quatro subunidades são mostrados nesta figura. (Reproduzida, com permissão, de Zhou et al., 2001.)

D. Uma visão dos íons permeando o canal ilustra as mudanças da ocupação dos vários sítios de ligação dos íons K^+. Um par de íons salta em conjunto entre um par de locais de ligação no filtro de seletividade. No estado inicial, a "configuração externa", um par de íons liga-se aos locais 1 e 3. Enquanto um íon entra pela abertura interna do canal, o íon na câmara interna salta para ocupar o local de ligação mais interno do filtro de seletividade (local 4). Isso faz o par de íons na configuração externa saltar para fora, expelindo o íon do canal. Os dois íons agora na configuração interna (locais 2 e 4) podem saltar para ligarem-se aos locais 1 e 3, trazendo o canal novamente ao seu estado inicial (configuração externa), a partir da qual ele pode conduzir um segundo íon K^+. (Adaptada, com permissão, de Miller., 2001.)

rendimento para a permeação do íon ficaria comprometida. Mas a repulsão eletrostática mútua entre dois íons K^+ ocupando sítios vizinhos assegura que os íons permanecerão ligados apenas brevemente, resultando, então, em uma alta taxa global de condução de íons K^+.

A análise por cristalografia de raios X também começou a fornecer informações sobre as mudanças conformacionais que ocorrem durante a abertura e o fechamento dos canais de K^+. Estudos feitos por Clay Armstrong, na década de 1960, sugeriram que o mecanismo que induz a abertura e o fechamento do canal está na porção intracelular dos canais de K^+ dependente de voltagem de organismos superiores. Compostos orgânicos pequenos, como o tetraetilamônio, podem entrar e bloquear o canal apenas quando a porção interna é aberta pela despolarização. Sabe-se, hoje, que esse *portão* interno é a abertura estreita formada pelo cruzamento das quatro α-hélices na porção interna do canal. Essa pequena abertura no feixe helicoidal do canal KcsA revelada por cristalografia de raios X é muito estreita para permitir a passagem dos íons. Então a estrutura de cristal revelada por raios X é a do canal fechado.

Como são os canais de K^+ quando abertos? Embora não se saiba a resposta para o canal KcsA, MacKinnon e seus colaboradores determinaram a estrutura aberta para um canal de K^+ bacteriano relacionado, o MthK. Cada subunidade desse canal tem dois segmentos transmembrana, semelhante ao KcsA. Diferentemente do KcsA, MthK tem um domínio de ligação citoplasmático para o íon Ca^{2+} e pode ser aberto por altas concentrações internas de Ca^{2+}. MacKinnon e seus colaboradores determinaram a estrutura do estado aberto produzindo cristais de MthK em presença de Ca^{2+}. Notavelmente, as hélices internas que formam o feixe com cruzamento apertado no canal KcsA estão dobradas no MthK em um resíduo de glicina flexível, fazendo-as ficarem espalmadas para fora, formando um orifício interno alargado com 20 Å de diâmetro, amplo o suficiente para passar K^+ e grandes compostos, como o tetraetilamônio (Figura 5-16). Esse provavelmente seja um mecanismo geral, porque as hélices internas de muitos canais de K^+ de bactérias e organismos superiores têm um resíduo de glicina conservado nessa posição. A presença da dobra nesse resíduo de glicina que funciona como dobradiça foi recentemente confirmada na estrutura cristalina revelada por raios X de um canal de K^+ dependente de voltagem em mamíferos.

A base estrutural da seletividade ao cloreto revela uma forte relação entre canais e transportadores iônicos

Os íons se movem através das membranas das células por transporte ativo via transportadores (ou bombas) e por difusão através do canal. Os transportadores iônicos se distinguem dos canais iônicos porque (1) requerem uma fonte de energia para transportar ativamente os íons contra seus gradientes eletroquímicos (2) e transportam os íons em uma taxa muito mais baixa do que os canais iônicos, demasiadamente baixa para explicar a rápida sinalização neuronal. Contudo, alguns tipos de transportadores e certos canais iônicos podem ter estruturas semelhantes de acordo com estudos das proteínas de membrana de bactérias que transportam prótons e Cl^-. Esses estudos também forneceram informações sobre as bases estruturais para a seletividade dos canais de Cl^-.

Uma grande família de canais de Cl^-, os canais CIC, apresenta ampla expressão em neurônios e outras células dos vertebrados. No músculo esquelético dos vertebrados, os canais CIC-1 são importantes para a manutenção do potencial de repouso. Mutações nos genes desses canais estão envolvidas em algumas formas de miotonia hereditária; a perda da atividade dos canais de Cl^- leva a uma despolarização pós-potencial que segue o potencial de ação, resultando em disparos repetitivos de potenciais de ação que produzem contração muscular anormalmente prolongada. MacKinnon e seus colaboradores obtiveram a estrutura

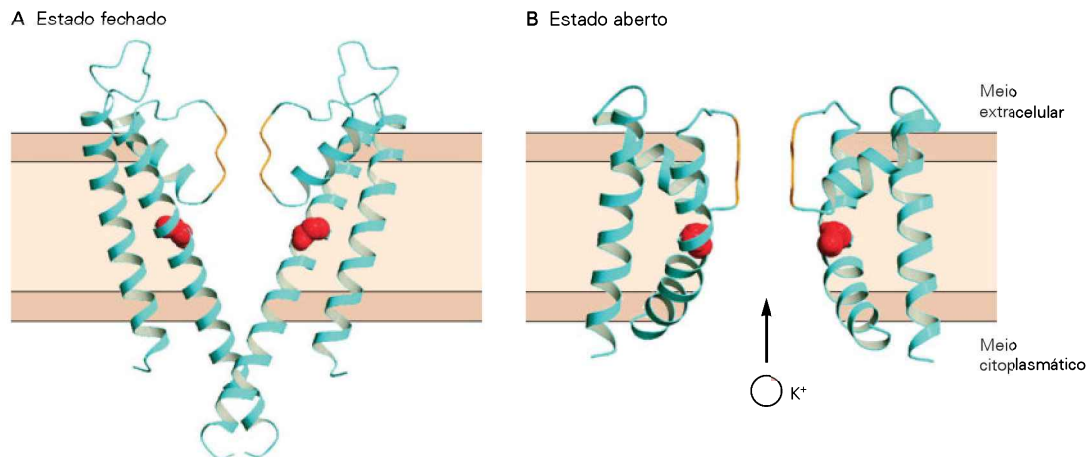



Figura 5-16 Mecanismo de abertura de canais de K^+ bacterianos dependentes de voltagem. Somente duas de quatro subunidades são mostradas.

A. No estado fechado, a porção interna do poro formada pelas hélices internas é muito estreita para permitir a passagem do íon K^+ (baseado na estrutura cristalina por raios X do canal de KcsA).

B. No estado aberto, as hélices internas são dobradas em um resíduo de glicina conservado (**vermelho**), alargando a abertura interna do poro (baseado na estrutura cristalina por raios X do canal MthK). (Reproduzida, com permissão, de Yu et al., 2005; e Jiang et al., 2002.)

cristalina por raios X de alta resolução de uma proteína CIC da bactéria *Escherichia coli.* Devido à semelhança de suas sequências de aminoácidos, parece provável que as estruturas tridimensionais da proteína de *E. coli* e dos canais CIC de vertebrados sejam muito similares entre si. De fato, a estrutura CIC da *E. coli* corrobora com achados de vários estudos prévios do efeito da mutagênese de canais CIC de vertebrados.

Em razão disso, foi uma surpresa quando Chris Miller e colaboradores descobriram que o canal CIC da *E. coli* é, na verdade, um transportador, e não um canal. O transportador CIC da *E. coli* utiliza energia armazenada em um gradiente de íons H^+ através da membrana celular para mover íons Cl^- contra o gradiente eletroquímico do lado interno para o lado externo da célula, em uma troca pelo transporte de íons H^+ de fora para dentro da célula, a favor do seu gradiente eletroquímico. Esse tipo de transporte é chamado de trocador iônico. No CIC da *E. coli,* dois íons Cl^- são transportados em troca de um próton. A taxa de transporte do íon Cl^- através do CIC da *E. coli* por esse mecanismo de transporte é 100 a 1.000 vezes mais lenta do que a taxa nos canais CIC dos vertebrados.

A proteína CIC da *E. coli*, semelhante aos canais CIC dos vertebrados, é um homodímero composto por duas subunidades idênticas. Cada subunidade do canal CIC dos vertebrados forma um poro condutor separado de Cl^- que se abre e fecha independentemente da outra metade (Figura 5-17A, B). A estrutura do transportador CIC da *E. coli* é muito mais complexa que a do canal de K^+. Cada subunidade contém 18 α-hélices divididas nas metades relacionadas N-terminal e C-terminal, cada uma contendo nove hélices (Figura 5-17C, D). Surpreendentemente, as duas metades estão em um arranjo cabeça-cabeça, de modo que as hélices em cada metade têm uma orientação oposta na membrana (a hélice 1 é relacionada com a hélice 18 e não com a hélice 10). Diferentes do poro de um canal de K^+, que é mais amplo na região central, cada poro do CIC da *E. coli* tem um formato de ampulheta (Figura 5-18B). O pescoço dessa ampulheta, um túnel com 12 Å de comprimento que forma o filtro de seletividade, é amplo o suficiente somente para conter os íons Cl^- completamente desidratados.

Embora as estruturas do transportador CIC da *E. coli* e dos canais de K^+ sejam diferentes em muitos aspectos, as duas estruturas evoluíram de quatro formas semelhantes para atingir um alto grau de seletividade aos íons. Primeiro, ambas podem ser ocupadas por múltiplos íons. O CIC da *E. coli* contém três sítios de ligação para os íons Cl^- dentro de cada filtro de seletividade. Parece que eles podem ser todos ocupados simultaneamente, criando, assim, um estado metaestável que assegura a rápida passagem dos íons pelo poro. Segundo, em ambos os casos, os sítios de ligação dos íons são formados por átomos polares parcialmente carregados, não por átomos completamente ionizados. Então, os sítios de ligação do íon Cl^- são formados por átomos de nitrogênio de amidas da cadeia principal, que possuem uma carga parcial positiva, e por grupos hidroxila de cadeias laterais. A energia de ligação fornecida por esses grupos polares é relativamente fraca, assegurando que os íons Cl^- não fiquem firmemente ligados. Terceiro, em ambas as estruturas o íon permeante é estabilizado no centro da membrana pelas cargas parciais das α-hélices (Figura 5-18). No CIC da *E. coli,* as extremidades positivamente polarizadas (N-terminais) de duas α-hélices mergulham parcialmente na membrana, diminuindo a barreira energética aos íons Cl^- dentro do ambiente apolar da membrana. Quarto, em ambos os casos, largos vestíbulos cheios de água em cada extremidade do filtro de seletividade permitem aos íons se aproximarem do filtro em um estado parcialmente hidratado (ver Figura 5-18).

Assim, vê-se que, embora o canal de K^+ e os poros do CIC da *E. coli* sejam fundamentalmente diferentes na sequência de aminoácidos e nas estruturas secundária, terciária e quaternária, características funcionais notavelmente semelhantes evoluíram nessas duas classes de proteínas de membrana para assegurar tanto o alto grau de seletividade iônica quanto a eficiência da taxa de transferência do íon. Essas características se conservaram com uma fidelidade surpreendente desde os procariotos até os seres humanos.

Por que o CIC da *E. coli* funciona como trocador de H^+/Cl^-, enquanto as proteínas CIC dos vertebrados funcionam como canais convencionais? Uma explicação provável é que, diferentemente dos canais iônicos, o CIC da *E. coli* não tem uma via continuamente aberta para o movimento dos íons do lado de fora para o lado de dentro da membrana. Ao invés disso, como outras bombas, parece que ele têm duas comportas de entrada e saída, uma externa e outra interna. Um fato importante é que essas duas comportas nunca se abrem simultaneamente. Em vez disso, presume-se que os movimentos do íon e os movimentos de abertura e fechamento sejam altamente acoplados em um ciclo de reações (Figura 5-19).

A abertura e o fechamento relativamente lentos das duas comportas em cada ciclo de transporte do íon, que ocorrem na escala de milissegundos, podem explicar por que a taxa de transferência do íon através do transportador é diversas ordens de magnitude menor do que a do canal iônico. Na estrutura cristalina do transportador CIC da *E. coli*, o íon Cl^- no filtro de seletividade está preso, em um lado, pela cadeia lateral carregada negativamente de um resíduo de glutamato próximo e, no outro lado, pelo grupo hidroxila eletronegativo de um resíduo de serina. A protonização desse glutamato causa, provavelmente, a rotação da cadeia lateral, deslocando-a do caminho e permitindo o movimento do íon Cl^-.

Uma ou ambas as comportas do CIC da *E. coli* parecem estar ausentes nos canais CIC dos vertebrados, proporcionando uma via desobstruída para a rápida difusão do íon Cl^- a favor de seu gradiente eletroquímico. Então, apesar da conservação de certos mecanismos fundamentais nas proteínas CIC, alterações estruturais relativamente pequenas levam a dois mecanismos muito diferentes de transporte de íons.

Visão geral

Em todas as células, os canais iônicos permitem o fluxo de íons através da membrana que, de outro modo, seria impermeável a eles. Nas células nervosas e musculares, os canais iônicos são importantes para o controle das mudanças rápidas do potencial de membrana associadas ao potencial de ação, com potenciais receptores e com potenciais pós-sinápticos das células-alvo. Além disso, o influxo dos íons

A Correntes unitárias de Cl^- em vertebrado

0
1
2
0,5 pA
0,5 s

B Modelo do canal ClC

C Transportador ClC da *E. coli*

C N N C

D Uma subunidade do transportador ClC da *E. coli*

Q P O N M L K J I H G F E D C B R A C N

Meio externo
Membrana
Meio interno

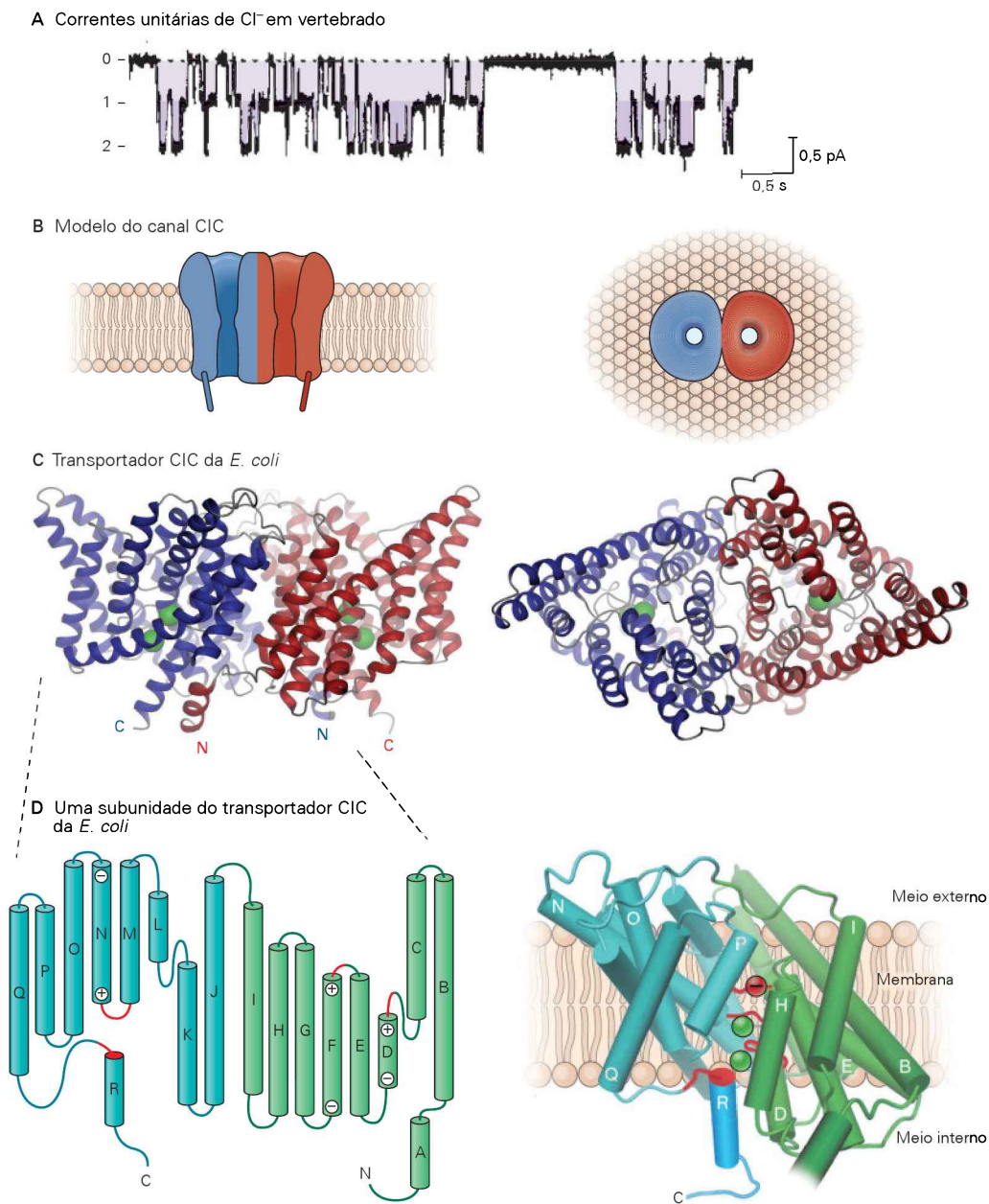



Figura 5-17 Família ClC de canais e transportadores de cloreto nos vertebrados são canais de cano duplo com dois poros idênticos.

A. Registro de correntes através de um único canal de Cl^- de vertebrados mostra três níveis de corrente: ambos os poros fechados (**0**), um poro aberto (**1**), e ambos os poros abertos (**2**). (Reproduzida, com permissão, de Miller, 1982.)

B. Os canais ClC são dímeros compostos por duas subunidades idênticas, cada uma formando um poro seletivo para o íon Cl^-. Visão lateral do canal (**à esquerda**) e de cima, desde o lado externo da membrana (**à direita**). Cada subunidade contém sua própria via de transporte do íon e abertura e fechamento próprios. Além disso, o dímero tem um sistema de abertura e fechamento que é compartilhado por ambas as subunidades (não mostrado). O desenho ilustra as propriedades funcionais do canal.

C. Visão lateral (à esquerda) e de cima (à direita) da estrutura cristalina por raios X do trocador iônico Cl^-/H^+ ClC da *Escherichia coli*. O diagrama de fitas mostra que cada subunidade é composta por um grande número de α-hélices. Dois íons Cl^- (**esferas verdes**) estão ligados a cada subunidade; um está ligada ao filtro de seletividade e o segundo a um local interno próximo ao meio citoplasmático da membrana. (Reproduzida, com permissão, de Dutzler et al., 2002; Dutzler, 2004.)

D. À esquerda: Arranjo linear de duas hélices citoplasmáticas (**A** e **R**) e 16 hélices transmembrana (B-Q) em uma única subunidade do transportador ClC da *E. coli*. As hélices da porção N-terminal da subunidade são mostradas em **verde**, enquanto as hélices da porção C-terminal são mostradas em **azul turquesa**. (Reproduzida, com permissão, de Dutzler et al., 2002.) **À direita:** Arranjo tridimensional das hélices de uma única subunidade de ClC da *E. coli*. As regiões em **vermelho** ajudam a formar a via de permeação para os íons Cl^-. Os íons Cl^- no filtro de seletividade (**parte superior**) e no sítio interno (**parte inferior**) estão ilustrados como **esferas verdes**. Uma carga negativa na parede do canal que pode atuar no mecanismo disparador de abertura e fechamento está ilustrada como uma **esfera vermelha**. (Reproduzida, com permissão, de Jentsch, 2002.)

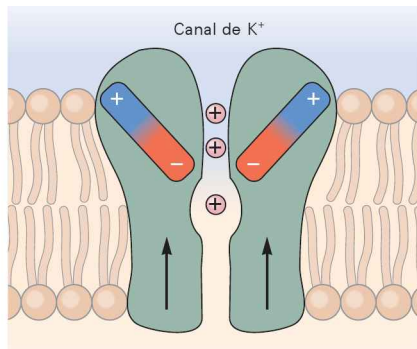
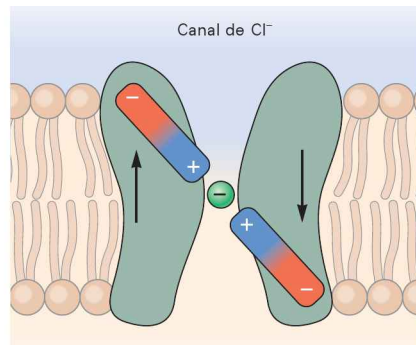



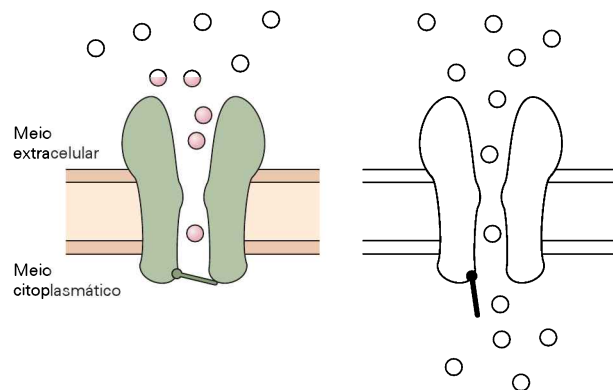
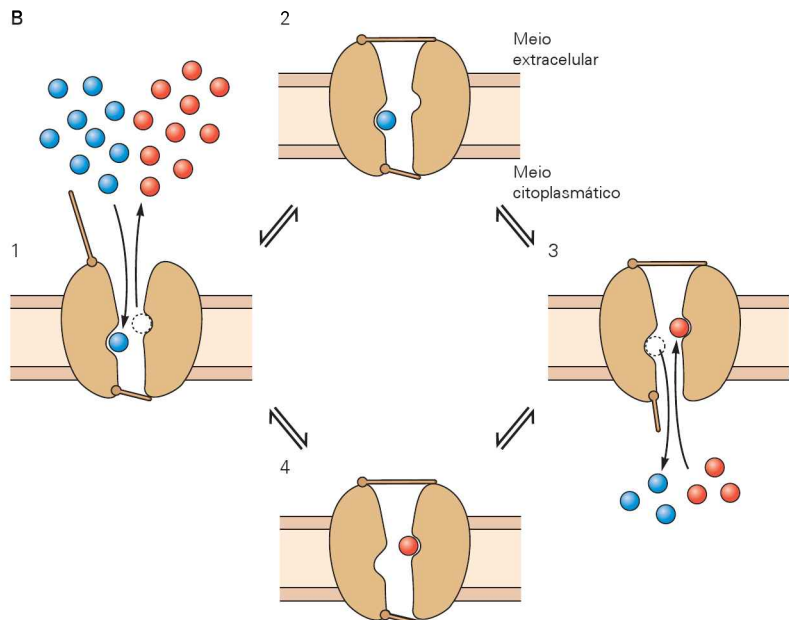
Figura 5-18 Comparação da arquitetura geral dos canais de potássio e de cloreto. (Reproduzida, com permissão, de Dutzler et al., 2002.)

A. Nos canais de K^+, as hélices do poro (somente duas das quatro são mostradas aqui) estão em uma orientação mais ou menos paralela, como as aduelas de um barril. Seus dipolos carregados negativamente apontam para a mesma direção para estabilizar o íon K^+ no vestíbulo interno do canal.

B. Nos canais de Cl^-, as duas hélices do poro estão em um arranjo antiparalelo. Os lados positivos de seus dipolos apontam para o centro do canal para estabilizar o íon Cl^- no meio do canal. Somente uma subunidade do canal dimérico de Cl^- é mostrada.

Figura 5-19 Diferença funcional entre canais iônicos e bombas. (Adaptada, com permissão, de Gadsby, 2004.)

A. O canal tem uma contínua via aquosa para a condução do íon através da membrana. Essa via pode ser ocluída pelo fechamento do portão.

B. As bombas têm duas comportas em série que controlam o fluxo dos íons. Essas comportas nunca se abrem simultaneamente, mas ambas podem se fechar para prender um ou mais íons no poro. O tipo de bomba ilustrada aqui move dois diferentes tipos de íons em sentidos opostos e é chamado de *trocadora* ou *antiporte*. O movimento iônico está firmemente acoplado ao ciclo de abertura e fechamento dessas duas comportas. Quando a comporta externa se abre, um tipo de íon (**vermelho**) sai, enquanto o outro tipo (**azul**) entra no canal (**1**). Isso leva a uma mudança conformacional, causando o fechamento da comporta externa, aprisionando o íon que passa (**2**). Uma segunda mudança conformacional faz, então, a comporta interna se abrir, permitindo que o íon preso saia e que outro íon entre no poro (**3**). Uma mudança conformacional adicional abre a comporta externa, permitindo que o ciclo continue (**4**). Em cada ciclo, um tipo de íon é transportado de fora para dentro da célula, enquanto outro tipo de íon é transportado de dentro para fora da célula. Acoplando os movimentos de dois ou mais íons, um trocador iônico pode utilizar a energia armazenada no gradiente de concentração de um íon para transportar ativamente outro íon contra seu gradiente de concentração.

Ca^{2+} controlado por esses canais pode alterar muitos processos metabólicos celulares, levando à ativação de várias enzimas e outras proteínas, liberação de neurotransmissores e até mudanças na expressão gênica.

Os canais diferem na seletividade iônica e nos fatores que controlam sua abertura e seu fechamento (o processo do *gating*, em inglês). A seletividade ao íon é alcançada por meio de interações físico-químicas entre o íon e vários resíduos de aminoácidos que revestem as paredes do poro do canal. O processo de abertura e fechamento do canal envolve mudanças na sua conformação em resposta a estímulos extrínsecos, como voltagem, ligantes, estiramento ou pressão.

Três avanços metodológicos têm melhorado muito o entendimento da função dos canais. Primeiro, a técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*) tornou possível o registro de correntes através de canais individuais, os chamados registros unitários. Segundo, o amplo sequenciamento de genomas possibilitou a determinação de sequências primárias de aminoácidos a partir de quase todos os genes que codificam canais iônicos. Por meio desses resultados, muitos dos canais descritos até o momento podem ser agrupados em três grandes famílias de genes: canais dependentes de voltagem e subfamílias relacionadas, uma grande família de canais dependentes de ligantes e as junções comunicantes. Por fim, a cristalografia de raios X tem fornecido uma visão detalhada da estrutura tridimensional de dois tipos de canais.

A atividade dos canais pode ser modificada por reações metabólicas celulares, incluindo fosforilação de proteína; por íons que atuam como bloqueadores; por toxinas, venenos e drogas. Os canais são também importantes alvos em várias doenças. Certos distúrbios neurológicos autoimunes, como a miastenia grave, resultam da ação de anticorpos específicos que interferem na função do canal. Outras doenças, como paralisia hipercalêmica periódica, resultam de defeitos nos canais iônicos devidos a mutações genéticas. O conhecimento detalhado das bases genéticas da estrutura e da função dos canais pode um dia tornar possível a elaboração de terapias farmacológicas com alvos terapêuticos mais específicos para várias doenças neurológicas e psiquiátricas.

Steven A. Siegelbaum
John Koester

Leituras selecionadas

Armstrong CM, Hille B. 1998. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20:371–380.

Ashcroft FM. 2000. *Ion Channels and Disease: Channelopathies.* New York: Academic Press.

Bezanilla F. 2008. Ion channels: from conductance to structure. Neuron 60:456–468.

Hille B. 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes,* 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Jentsch TJ. 2008. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology. Crit Rev Biochem Mol Biol 43:3–36.

Miller C. 1987. How ion channel proteins work. In: LK Kaczmarek, IB Levitan (eds). *Neuromodulation: The Biological Control of Neuronal Excitability,* pp. 39–63. New York: Oxford Univ. Press.

Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA. 2005. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. Pharmacol Rev 57:387–395.

Referências

Accardi A, Miller C. 2004. Secondary active transport mediated by a prokaryotic homologue of ClC Cl^- channels. Nature 427:803--807.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell,* 3rd ed. New York: Garland.

Andersen OS, Koeppe RE II. 1992. Molecular determinants of channel function. Physiol Rev 72:S89–S158.

Bayliss WM. 1918. *Principles of General Physiology,* 2nd ed., rev. New York: Longmans, Greene.

Brücke E. 1843. Beiträge zur Lehre von der Diffusion tropfbarflüssiger Korper durch poröse Scheidenwände. Ann Phys Chem 58:77–94.

Doyle DA, Cabral JM, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. 1998. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 280:69–77.

Dutzler R. 2004. Structural basis for ion conduction and gating in ClC chloride channels. FEBS Lett 564:229–233.

Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. 2002. X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. Nature 415:287–294.

Eisenman G. 1962. Cation selective glass electrodes and their mode of operation. Biophys J 2:259–323. Suppl 2.

Frech GC, VanDongen AM, Schuster G, Brown AM, Joho RH. 1989. A novel potassium channel with delayed rectifier properties isolated from rat brain by expression cloning. Nature 340:642–645.

Gadsby DC. 2004. Ion transport: spot the difference. Nature 427:795–797.

Guharay F, Sachs F. 1984. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. J Physiol (Lond) 352:685–701.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch 391:85–100.

Henderson R, Unwin PNT. 1975. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. Nature 257:28–32.

Hille B. 1984. *Ionic Channels of Excitable Membranes.* -Sunderland, MA: Sinauer.

Hladky SB, Haydon DA. 1970. Discreteness of conductance change in bimolecular lipid membranes in the presence of certain antibiotics. Nature 225:451–453.

Horn R, Patlak J. 1980. Single channel currents from excised patches of muscle membrane. Proc Natl Acad Sci U S A 77:6930--6934.

Jentsch TJ. 2002. Chloride channels are different. Nature 415:276--277.

Jiang Y, Lee A, Chen J, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. 2002. The open pore conformation of potassium channels. Nature 417:523–526.

Katz B, Miledi R. 1970. Membrane noise produced by acetylcholine. Nature 226:962–963.

Katz B, Thesleff S. 1957. A study of the "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end-plate. J Physiol (Lond) 138:63–80.

Kyte J, Doolittle RF. 1982. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol 157:105–132.

Miller C. 1982. Open-state substructure of single chloride channels from *Torpedo electroplax.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 299:401–411.

Miller C (ed). 1986. *Ion Channel Reconstitution.* New York: Plenum.

Miller C. 2001. See potassium run. Nature 414:23–24.

Miller C. 2006. ClC chloride channels viewed through a transporter lens. Nature 440:484–489.

Morais-Cabral JH, Zhou Y, MacKinnon R. 2001. Energetic optimization of ion conduction rate by the K^+ selectivity filter. Nature 414:37–42.

Mueller P, Rudin DO, Tien HT, Wescott WC. 1962. Reconstitution of cell membrane structure *in vitro* and its transformation into an excitable system. Nature 194:979–980.

Mullins LJ. 1961. The macromolecular properties of excitable membrane. Ann N Y Acad Sci 94:390–404.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799–802.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, et al. 1983. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528–532.

Owens JL, Kullberg R. 1989. *In vivo* development of nicotinic acetylcholine receptor channels in *Xenopus* myotomal muscle. J Neurosci 9:1018–1028.

Sawyer DB, Koeppe RE II, Andersen OS. 1989. Induction of conductance heterogeneity in gramicidin channels. Biochemistry 28:6571–6583.

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencorse TA, Seeburg PH, Barnard EA. 1987. Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family. Nature 328:221–227.

Tempel BL, Papazian DM, Schwarz TL, Jan YN, Jan LY. 1987. Sequence of a probable potassium channel component encoded at *Shaker* locus of *Drosophila*. Science 237:770–775.

Urry DW. 1971. The gramicidin A transmembrane channel: a proposed $\Pi_{(L,D)}$ helix. Proc Natl Acad Sci U S A 68:672–676.

Venkatachalam K, Montell C. 2007. TRP channels. Annu Rev Biochem 76:387–417.

Weiser M, Vega-Saenz de Miera E, Kentros C, Moreno H, Franzen L, Hillman D, Baker H, Rudy B. 1994. Differential expression of Shaw-related K^+ channels in the rat central nervous system. J Neurosci 14:949–972.

Zhou Y, Morais-Cabral JH, Kaufman A, MacKinnon R. 2001. Chemistry of ion coordination and hydration revealed by a K^+ channel-Fab complex at 2.0 Å resolution. Nature 414:43–48.

6

O potencial de membrana e as propriedades elétricas passivas dos neurônios

As informações são conduzidas dentro dos neurônios e transferidas dos neurônios para as células-alvo através de sinais elétricos e químicos. Os sinais elétricos transitórios são particularmente importantes por conduzirem informações sensíveis ao tempo de forma rápida e por longas distâncias. Esses sinais elétricos transitórios – os potenciais de receptor, os potenciais sinápticos e o potencial de ação – são todos produzidos por mudanças temporárias na corrente elétrica dentro e fora da célula que alteram o potencial elétrico da membrana celular, desviando-o do potencial de repouso. Essa corrente representa o fluxo de íons com cargas negativas e positivas através dos canais iônicos na membrana celular.

Dois tipos de canais iônicos – os *de vazamento** e os que se abrem e fecham, os canais *com portão* – têm papéis distintos na sinalização celular. Os chamados *canais de repouso* são importantes principalmente por manterem o potencial de repouso da membrana celular, o potencial elétrico através da membrana na ausência de sinalização. Alguns deles estão constitutivamente abertos e não dependem de mudanças na voltagem da membrana; outros tipos são dependentes de voltagem, mas podem estar abertos na janela de potencial elétrico negativo de repouso dos neurônios. Em contrapartida, a maioria dos canais iônicos dependentes de voltagem está fechada quando a membrana está no seu potencial de repouso, necessitando da despolarização da membrana para que se abram.

Neste e nos vários capítulos que seguem, é considerado de que maneira os sinais elétricos transitórios são gerados no neurônio. Inicia-se discutindo como os canais iônicos de repouso estabelecem e mantêm o potencial de repouso, e o mecanismo pelo qual o potencial de repouso pode ser perturbado, levando a sinais elétricos transitórios como o potencial de ação, é brevemente descrito. Após, considera-se como as propriedades elétricas passivas dos neurônios – suas características de resistência e capacitância – contri-

---

* N. de T. Dos dois tipos de canais que constituem essa classe dos *canais de repouso*, a contribuição dos canais com portão que estão abertos nas voltagens do repouso é menos importante que a dos canais de vazamento, que definem, no geral, o perfil elétrico da célula nessas condições. Ver também N. do T. nº 1 no Capítulo 5.

buem para a integração e a propagação local dos potenciais sináptico e de receptor dentro do neurônio. No Capítulo 7, são examinados em detalhes os mecanismos pelos quais os canais de Na^+, K^+, e Ca^{2+} dependentes de voltagem geram o potencial de ação, o sinal elétrico propagado ao longo do axônio. Ambos os potenciais, sináptico e de receptor, são considerados nos Capítulos 8 a 11 no contexto da sinalização sináptica entre os neurônios e recepção sensorial.

O potencial de repouso da membrana resulta da separação de cargas através da membrana celular

A membrana celular do neurônio tem uma fina nuvem de íons positivos e negativos distribuídos sobre suas superfícies interna e externa. No repouso, a superfície extracelular da membrana tem um excesso de cargas positivas, e a superfície citoplasmática, um excesso de cargas negativas (Figura 6-1). Essa separação de cargas é mantida porque a bicamada lipídica da membrana é uma barreira à difusão dos íons, como explicado no Capítulo 5. A separação de cargas produz uma diferença de potencial elétrico, ou voltagem, através da membrana, chamada de *potencial de membrana* (V_m) e definida como

$$V_m = V_i - V_e,$$

em que V_i é o potencial do lado interno da célula e V_e o potencial do lado externo.

O potencial de membrana da célula no repouso é chamado de potencial de repouso da membrana (V_r). Como, por convenção, o potencial fora da célula é definido como zero, o potencial de repouso é igual ao V_i, geralmente em torno de –60 mV a –70 mV. Toda a sinalização elétrica envolve breves mudanças no potencial de repouso da membrana, que são causadas por passagem de corrente elétrica através da membrana celular.

A corrente elétrica é conduzida por íons positivos (cátions) e negativos (ânions). A direção da corrente é convencionalmente definida como a direção *do movimento resultante das cargas positivas*. Então, em uma solução iônica, os cátions se movem na direção da corrente elétrica, e os ânions se movem em direção oposta. Na célula nervosa em repouso, não há movimento de carga resultante (líquido) através da membrana. Quando existe um fluxo resultante de cátions ou de ânions para dentro ou para fora da célula, a separação de cargas através da membrana é alterada, mudando o potencial elétrico da membrana. A redução ou reversão da separação de cargas, levando a um potencial de membrana menos negativo, é chamada de *despolarização*. O aumento da separação de cargas, levando a um potencial de membrana mais negativo, é chamado de *hiperpolarização*.

Mudanças no potencial de membrana que não levam a abertura dos canais iônicos dependentes de voltagem são respostas passivas da membrana e são chamadas de *potenciais eletrotônicos*. Respostas hiperpolarizantes e pequenas despolarizações são quase sempre passivas. Entretanto, quando a despolarização atinge o nível crítico, ou limiar, a célula responde ativamente abrindo canais iônicos dependentes de voltagem, gerando um *potencial de ação* na forma tudo-ou-nada (Quadro 6-1).

Meio extracelular

Igual +,–

Igual +,–

Meio intracelular

Igual +,–

Figura 6-1 O potencial da membrana celular resulta da separação líquida de cargas positivas e negativas entre os dois lados da membrana. O excesso de íons positivos no lado externo da membrana e íons negativos no interior da membrana representa uma pequena fração do número total de íons dentro e fora da célula no repouso.

O potencial de repouso da membrana é determinado por dois tipos de canais iônicos: canais de vazamento (sempre abertos) e canais com portão (abertos quando ativados)

O potencial de repouso* da membrana é o resultado do fluxo passivo de íons através de duas classes de *canais de repouso*, os canais de vazamento, que estão sempre abertos, e os canais com portão que estiverem abertos quando ativados naquela voltagem. O entendimento de como esse fluxo passivo de íons leva ao potencial de repouso permite entender como a abertura e o fechamento de diferentes tipos de canais geram potencial de ação, bem como o potencial de receptor e o potencial sináptico.

Nenhum íon é igualmente distribuído entre os dois lados da membrana das células nervosas. Dos quatro íons mais abundantes encontrados em qualquer um dos lados da membrana celular, Na^+ e Cl^- são os mais concentrados no lado externo da célula, e K^+ e ânions orgânicos (A^-, principalmente aminoácidos e proteínas) no lado interno. A Tabela 6-1 mostra a distribuição desses íons no lado interno e externo de um processo de uma célula nervosa particularmente muito estudado, o axônio gigante da lula, cujo fluido extracelular tem uma concentração salina semelhante à da água do mar. Embora os valores absolutos das concentrações iônicas para as células nervosas dos vertebrados

* Ver N. de T. nº 1 acerca dos canais de repouso neste e também no Capítulo 5.

Quadro 6-1 Registro do potencial de membrana

Técnicas confiáveis de registro do potencial elétrico através da membrana celular somente foram desenvolvidas no final da década de 1940. Essas técnicas permitem registros apurados tanto do potencial de repouso da membrana como do potencial de ação.

Micropipetas de vidro preenchidas com uma solução salina concentrada servem como eletrodos e são colocados em qualquer um dos lados da membrana celular. Fios inseridos na parte posterior das pipetas são conectados via um amplificador a um osciloscópio, que mostra a amplitude do potencial de membrana em volts. Devido ao pequeno diâmetro da ponta do microeletrodo ($< 1\ \mu m$), ele pode ser inserido dentro da célula com relativamente pouco dano à membrana celular.

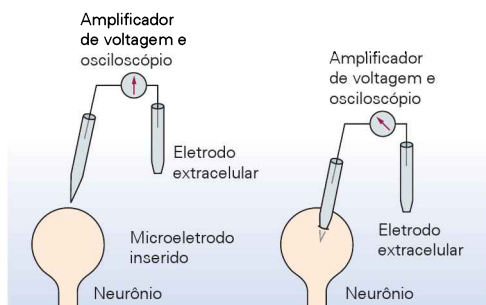



Figura 6-2A Sistema de registro.

Quando os dois eletrodos estão do lado de fora da célula, não há diferença de potencial elétrico registrada. Mas, logo que um dos microeletrodos é inserido dentro da célula, o osciloscópio mostra uma voltagem estável, o potencial de repouso da membrana. Na maioria das células nervosas, o potencial de repouso é de aproximadamente –65 mv.

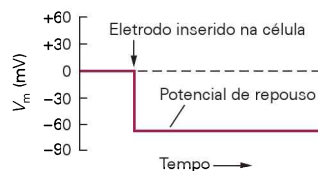



Figura 6-2B Monitor do osciloscópio.

O potencial de membrana pode ser alterado experimentalmente usando um gerador de corrente conectado a um segundo par de eletrodos – um intracelular e outro extracelular. Quando o eletrodo intracelular fica positivo em relação ao extracelular, um pulso de corrente positiva do gerador de corrente causa o fluxo de carga positiva do eletrodo intracelular para dentro do neurônio. Essa corrente retorna para o eletrodo extracelular fluindo para fora através da membrana.

Como resultado, o lado interno da membrana fica mais positivo, enquanto o lado externo fica mais negativo. Essa *diminuição* progressiva na separação normal das cargas é chamada de *despolarização.*

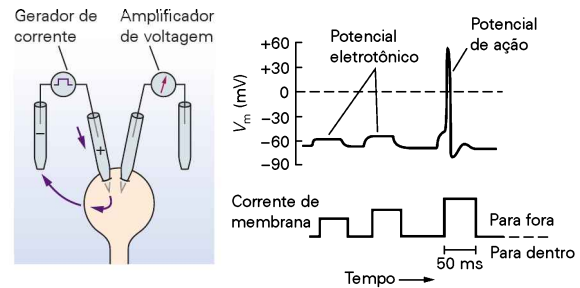



Figura 6-2C Despolarização.

Pequenos pulsos de corrente despolarizante evocam potenciais puramente eletrotônicos (passivos) na célula – o tamanho da mudança de potencial é proporcional ao tamanho do pulso de corrente. Entretanto, uma corrente despolarizante suficientemente grande provoca a abertura dos canais iônicos dependentes de voltagem. A abertura desses canais gera o potencial de ação, que difere dos potenciais eletrotônicos na maneira pela qual é gerado, na magnitude e na duração.

Revertendo a direção da corrente – fazendo o eletrodo intracelular negativo em relação ao eletrodo extracelular – faz com que o potencial de membrana fique mais negativo. Esse *aumento* na separação das cargas é chamado de *hiperpolarização*.

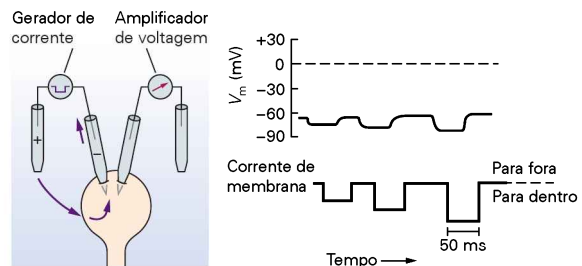



Figura 6-2D Hiperpolarização.

As respostas da célula à hiperpolarização são geralmente eletrotônicas – à medida que o pulso de corrente aumenta, a hiperpolarização aumenta proporcionalmente. A hiperpolarização não gera resposta ativa na célula.

sejam 2 a 3 vezes menores do que os do axônio gigante da lula, os *gradientes de concentração* (a razão entre a concentração iônica externa e interna) são similares.

A distribuição desigual de íons levanta várias e importantes questões. Como os gradientes iônicos contribuem para o potencial de repouso da membrana? O que previne a dissipação dos gradientes iônicos por difusão dos íons através da membrana pelos canais de repouso? Essas questões são relacionadas entre si e serão respondidas considerando dois exemplos de permeabilidade da membrana: a membrana em repouso das células gliais, que é permeável a somente uma espécie de íon, e a membrana em repouso das células nervosas, permeável a três. Para os propósitos desta discussão, serão considerados

Tabela 6-1 Distribuição dos principais íons através da membrana neuronal durante o repouso: o axônio gigante da lula

Tipo de íon	Concentração no citoplasma (mM)	Concentração no fluido extracelular (mM)	Potencial de equilíbrio[1] (mV)
K^+	400	20	–75
Na^+	50	440	+55
Cl^-	52	560	–60
A^- (ânions orgânicos)	385	Nenhuma	Nenhum

[1]Potencial de membrana no qual não há fluxo resultante de íons através da membrana celular, também conhecido como *potencial de Nernst*.

somente os canais de repouso que não são dependentes de voltagem e, portanto, estão sempre abertos (os canais de vazamento).

Os canais abertos nas células gliais são permeáveis somente aos íons potássio

A permeabilidade de uma membrana celular a uma espécie de íon em particular é determinada pela proporção relativa de vários tipos de canais iônicos que estão abertos. O caso mais simples é o das células gliais, que têm o potencial de repouso de aproximadamente –75 mV. Como muitas células, a glia tem alta concentração de K^+ e ânions orgânicos carregados negativamente no lado interno e alta concentração de Na^+ e Cl^- no lado externo da célula. Entretanto, a maioria dos canais de repouso na membrana é permeável somente ao K^+.

Devido à alta concentração de íons K^+ dentro da célula, eles tendem a difundir de dentro para fora da célula através da membrana a favor de seu gradiente químico de concentração. Como resultado, o lado externo da membrana acumula uma resultante de cargas positivas (causada pelo pequeno excesso de K^+); e o lado interno, uma resultante das cargas negativas (causada pelo déficit de K^+ e pelo pequeno excesso de ânions). Como cargas opostas se atraem, o excesso de cargas positivas no lado externo, e o de negativas internamente, acabam distribuindo-se nas imediações da membrana, coletando-se mutuamente de cada lado da mesma (ver Figura 6-1).

O fluxo de K^+ para fora da célula é autolimitado. O efluxo de K^+ acarreta uma diferença de potencial elétrico – positivo fora e negativo dentro. Quanto maior o fluxo de K^+, mais carga é separada e maior é a diferença de potencial. Como o K^+ é positivo, o potencial negativo dentro da célula tende a se opor a um adicional efluxo de K^+. Assim, os íons estão sujeitos a duas forças motrizes através da membrana: (1) a *força motriz química*, uma função do gradiente de concentração através da membrana, e (2) a *força motriz elétrica*, uma função da diferença de potencial elétrico através da membrana.

Uma vez que a difusão de K^+ tenha procedido até um certo ponto, a força motriz elétrica sobre o K^+ equilibra exatamente a força motriz química. Ou seja, o efluxo de K^+ (levado por seu gradiente de concentração) é igual ao influxo de K^+ (levado pela diferença de potencial elétrico através da membrana). Esse potencial é chamado de *potencial de equilíbrio* do K^+, E_K (Figura 6-3). Na célula permeável somente aos íons K^+, E_K determina o potencial de repouso, que na maioria das células gliais é aproximadamente –75 mv.

O potencial de equilíbrio para qualquer íon X pode ser calculado pela equação derivada, em 1888, dos princípios básicos da termodinâmica pelo físico-químico alemão Walter Nernst:

$$E_x = \frac{RT}{zF}\ln\frac{[X]_o}{[X]_i}, \qquad \textbf{Equação de Nernst}$$

em que R é a constante dos gases, T é a temperatura (em Kelvin), z é a valência do íon, F é a constante de Faraday, e $[X]_e$ e $[X]_i$, as concentrações dos íons fora e dentro da célula. (Para ser preciso, atividade química deve ser utilizada em vez de concentração).

Como RT/F é 25 mV a 25°C (temperatura ambiente), e a constante de conversão do logaritmo natural para logaritmo de base 10 é 2,3, a equação de Nernst também pode ser escrita como se segue:

$$E_x = \frac{58\,\text{mV}}{z}\log\frac{[X]_o}{[X]_i}.$$

Então, para o K^+, como $z = +1$, e dadas as concentrações dentro e fora do axônio da lula da Tabela 6-1:

$$E_k = \frac{58\,\text{mV}}{1}\log\frac{[20]}{[400]} = -75\,\text{mV}.$$

A equação de Nernst pode ser utilizada para saber o potencial de equilíbrio de qualquer íon presente nos dois lados de uma membrana a ele permeável (o potencial é às vezes chamado de *potencial de Nernst*). Os potenciais de equilíbrio de Na^+, K^+, e Cl^- para a distribuição dos íons através da membrana do axônio de lula são mostrados na Tabela 6-1.

Nesta discussão até agora, foi considerada a geração do potencial de repouso como um mecanismo passivo – a difusão dos íons a favor de seu gradiente químico –, o que não requer gasto de energia pela célula, como, por exemplo, a hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP). Entretanto, a energia (da hidrólise do ATP) é necessária para configurar os gradientes de concentração iniciais nos neurônios e mantê-los, como será visto a seguir.

Os canais abertos nas células nervosas em repouso são permeáveis a várias espécies de íons

Diferentes das células gliais, as células nervosas no repouso são permeáveis aos íons Na^+ e Cl^- além dos íons K^+. De todas as espécies iônicas das células nervosas, somente os grandes ânions orgânicos (A^-) não são capazes de permear a membrana celular. Como são mantidos os gradientes de concentração dos três íons permeantes (Na^+, K^+ e Cl^-) através da membrana de uma célula, e como esses três gradientes interagem para determinar o potencial de repouso da membrana?

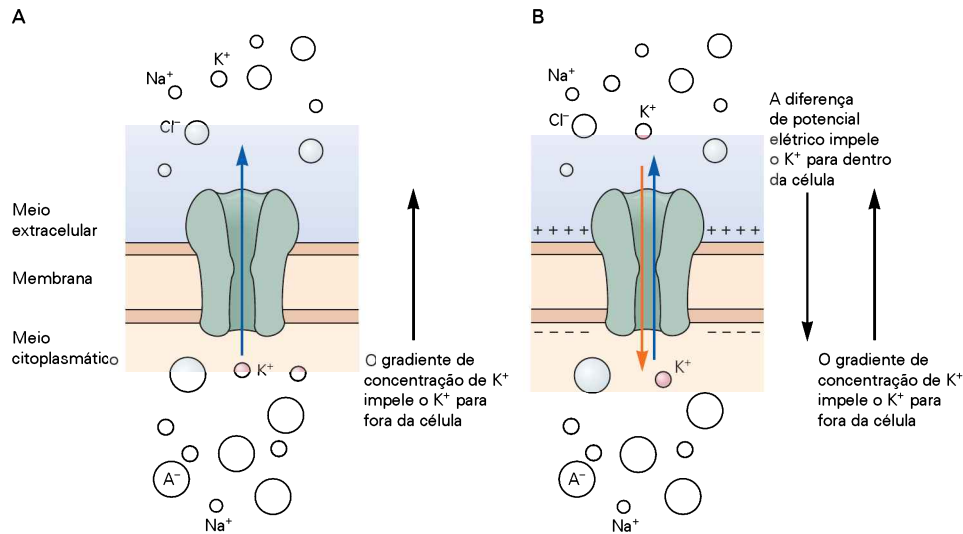



Figura 6-3 O fluxo de K^+ através de uma membrana celular é determinado pelo gradiente de concentração de K^+ e pelo potencial de membrana.

A. Em uma célula permeável apenas ao K^+, o potencial de repouso é gerado pelo efluxo de K^+ a favor de seu gradiente de concentração.

B. O efluxo contínuo de K^+ acumula cargas positivas em excesso no meio extracelular, deixando um excesso de cargas negativas no lado de dentro da célula. Essa separação de cargas leva a uma diferença de potencial através da membrana que impede efluxo adicional de K^+, de modo que, ao final, um equilíbrio é atingido: As forças motrizes elétrica e química tornam-se iguais e opostas, de modo que o mesmo número de íons K^+ move-se para dentro e para fora.

Para responder tais questões, é mais fácil examinar primeiro somente a difusão de Na^+ e K^+. Retorna-se ao exemplo simples da célula contendo somente canais de K^+, com gradientes de concentração para Na^+, K^+, Cl^- e A^-, como mostrado na Tabela 6-1. Sob essas condições, o potencial de repouso da membrana, V_r, é determinado somente pelo gradiente de concentração dos íons K^+ e é igual ao E_K (–75 mv) (Figura 6-4A).

Consideremos, agora, o que aconteceria se adicionássemos alguns canais de repouso para Na^+ à membrana, fazendo-a levemente permeável a esse íon. Duas forças levam os íons Na^+ para dentro da célula: ele fluirá a favor de seu gradiente de concentração e também será levado para dentro da célula pela diferença de potencial negativa através da membrana (Figura 6-4B). O influxo de Na^+ despolariza a célula, tornando o potencial apenas levemente mais positivo do que o potencial de equilíbrio do K^+ (–75 mV). O novo potencial de membrana não chega próximo ao potencial de equilíbrio do Na^+ de +55 mV, porque há muito mais canais iônicos de repouso – especialmente de vazamento – de K^+ do que de Na^+ na membrana.

Logo que o potencial de membrana começa a despolarizar a partir do valor do potencial de equilíbrio de K^+, o fluxo de K^+ através da membrana deixa de estar em equilíbrio. A redução da força elétrica que leva o K^+ para dentro da célula significa que existe um fluxo resultante de íons K^+ para fora da célula, tendendo a contrabalançar o influxo dos íons Na^+. Quanto mais despolarizado o potencial de membrana e mais longe do potencial de equilíbrio do K^+, maior a força eletroquímica que leva o K^+ para fora da célula e, por consequência, maior o efluxo resultante de K^+. Por fim, o potencial de membrana alcança um novo nível de repouso no qual o aumento do efluxo de K^+ se equilibra com o influxo de Na^+ (Figura 6-4C). Esse ponto de equilíbrio (em geral em torno de –65 mV) é um valor muito diferente do potencial de equilíbrio do Na^+ (+55 mV) e levemente mais positivo do que o potencial de equilíbrio do K^+ (–75 mV).

Para entender como esse ponto de equilíbrio é determinado, deve-se lembrar de que a magnitude do fluxo de um íon através da membrana é o produto da sua *força motriz eletroquímica* (a soma das forças motrizes elétrica e química) multiplicada pela condutância da membrana ao íon:

$$\text{fluxo iônico} = (\text{força motriz elétrica} + \text{força motriz química}) \times \text{condutância da membrana.}$$

Em uma célula nervosa em repouso, poucos canais iônicos de Na^+ estão abertos, então a condutância da membrana ao Na^+ é muito baixa. Portanto, apesar das grandes forças, elétrica e química, que levam o Na^+ para dentro da célula, o influxo de Na^+ é pequeno. Em contrapartida, muitos canais iônicos de K^+ estão abertos na membrana de uma célula em repouso, de modo que a condutância da membrana ao K^+ é relativamente alta. Devido à alta condutância do K^+ em relação ao Na^+ na célula em repouso, a pequena força resultante que age sobre os íons K^+ impulsionando-os para fora é suficiente para produzir um efluxo de K^+ igual ao influxo de Na^+.

Os gradientes eletroquímicos de sódio, potássio e cálcio são estabelecidos pelo transporte ativo de íons

Para uma célula ter um potencial de repouso da membrana estável, a separação de cargas através da membrana deve

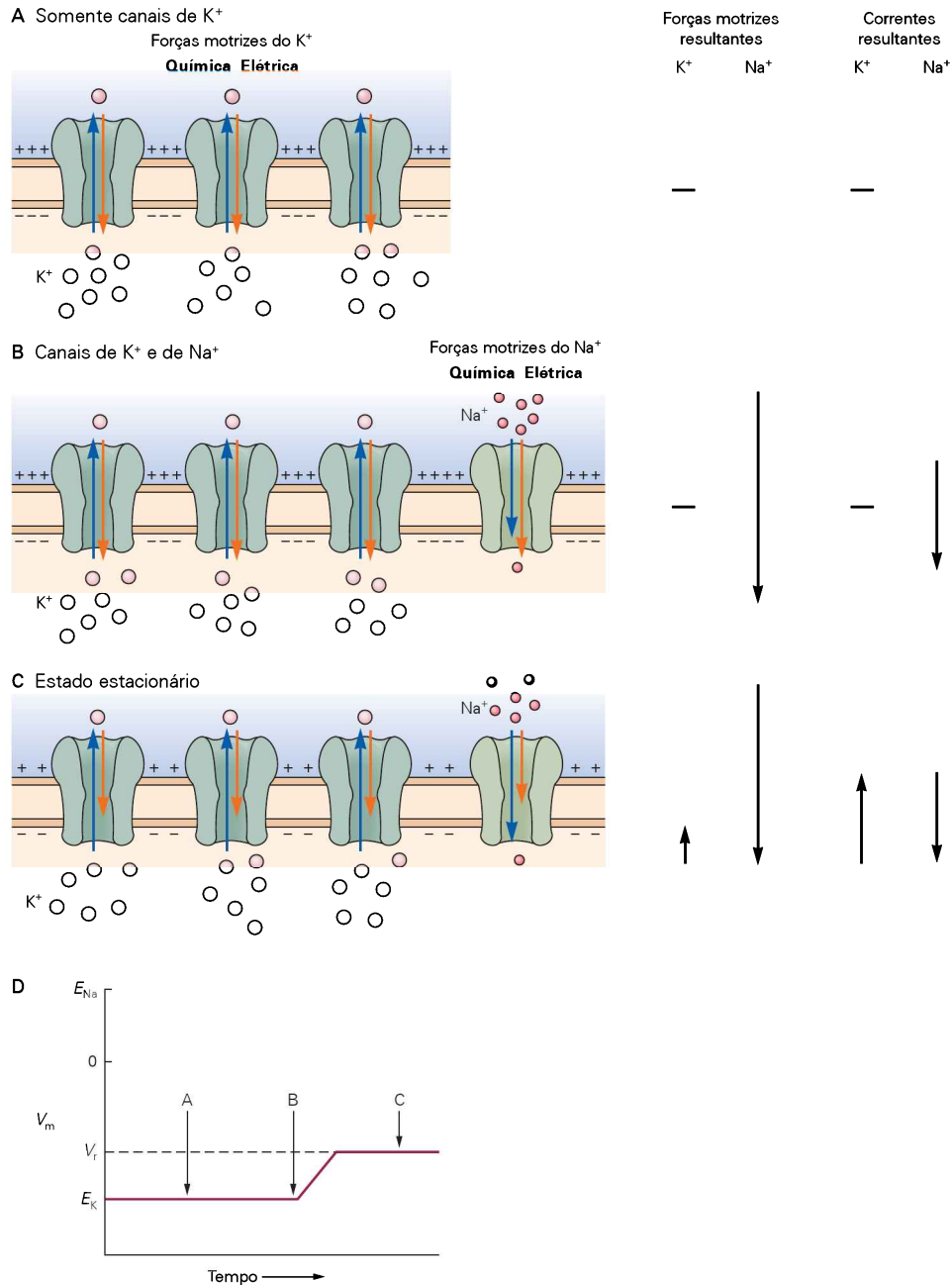



Figura 6-4 O potencial de repouso de uma célula é determinado pela proporção de diferentes tipos de canais iônicos que estão abertos, em conjunto com o valor dos potenciais de equilíbrio dos respectivos íons. Os canais na figura representam a totalidade dos canais de K^+ ou de Na^+ na membrana celular. Os comprimentos das setas dentro dos canais representam as amplitudes relativas das forças motrizes, elétrica (**cor de laranja**) e química (**azul**) agindo sobre o Na^+ ou K^+. Os comprimentos das setas no diagrama à direita denotam os tamanhos relativos da força motriz resultante (soma das forças motrizes, elétrica e química) para Na^+ e K^+ e as correntes iônicas resultantes. Três situações hipotéticas são ilustradas.

A. Em uma célula em repouso na qual somente os canais de K^+ estão presentes, os íons K^+ estão em equilíbrio e $V_m = E_K$.

B. A adição de alguns poucos canais de Na^+ na membrana em repouso permite aos íons Na^+ se difundirem para dentro da célula, e esse influxo começa a despolarizar a membrana.

C. Um novo nível de potencial de repouso é estabelecido, onde o influxo de Na^+ é equilibrado pelo efluxo de K^+. Neste exemplo, a condutância agregada dos canais de K^+ é muito maior do que a dos canais de Na^+, porque os canais de K^+ são mais numerosos. Como resultado, a força motriz resultante relativamente pequena para o K^+ gera uma corrente igual e em direção oposta à corrente de íons Na^+ gerada por uma força motriz resultante muito maior para o Na^+. Essa é uma condição de estado estacionário, na qual nem o Na^+ nem o K^+ estão em equilíbrio, mas o fluxo resultante de cargas é nulo.

D. Mudanças na voltagem da membrana durante as situações hipotéticas ilustradas em **A**, **B** e **C**.

ser constante ao longo do tempo, isto é, a cada instante o influxo de carga positiva deve ser equilibrado pelo efluxo de cargas positivas. Se esses fluxos não fossem iguais, a separação de cargas através da membrana e, portanto, o potencial de membrana, iriam variar constantemente.

Como visto, o movimento passivo dos íons K^+ para fora da célula em repouso através dos canais abertos equilibra o movimento passivo dos íons Na^+ para dentro da célula. Entretanto, esse vazamento estável de íons não pode continuar sem oposição por um tempo considerável, porque, assim, os gradientes de Na^+ e de K^+ iriam, por fim, dissipar-se, reduzindo o potencial de repouso da membrana.

A dissipação dos gradientes iônicos é prevenida pela bomba de sódio-potássio (bomba Na^+-K^+), que move Na^+ e K^+ *contra* seus gradientes eletroquímicos. Ela expulsa Na^+ da célula enquanto coloca K^+ para dentro. A bomba, portanto, requer gasto de energia, e essa energia vem da hidrólise do ATP (Figura 6-5A). Então, no potencial de repouso da membrana, a célula não está em equilíbrio, mas sim em *estado estacionário*: existe um influxo passivo contínuo de Na^+ e um efluxo contínuo passivo de K^+ através dos canais de repouso, o que é exatamente contrabalançado pela bomba Na^+-K^+. Como visto no capítulo anterior, as bombas são semelhantes aos canais iônicos no fato de catalisarem o movimento dos íons através das membranas celulares. Entretanto, são diferentes em dois importantes aspectos. Primeiro, os canais iônicos são condutos passivos que permitem a movimentação dos íons a favor de seus gradientes eletroquímicos, ao passo que as bombas transportam os íons contra seus gradientes eletroquímicos com gasto de energia química. Segundo, o transporte de íons é muito mais rápido nos canais: 10^7 a 10^8 íons por segundo, enquanto as bombas operam a velocidades mais de 10 mil vezes mais lenta.

A bomba Na^+-K^+ é uma grande proteína transmembrana com sítios catalíticos para o Na^+ e o ATP na superfície intracelular e para K^+ na superfície extracelular. Em cada ciclo, a bomba hidrolisa uma molécula de ATP. (Como a bomba Na^+-K^+ hidrolisa ATP, ela também é chamada de *Na^+-K^+ ATPase*). Ela utiliza energia da hidrólise do ATP para expulsar três íons Na^+ da célula e introduzir dois íons K^+ na célula. Esse fluxo desigual de íons Na^+ e K^+ leva a bomba a gerar uma corrente iônica resultante para fora. Por isso, a bomba é chamada de *eletrogênica*. Esse efluxo de cargas positivas provocado pela bomba tende a ajustar o potencial de repouso poucos milivolts mais negativo do que seria atingido pelos mecanismos de difusão passiva discutidos anteriormente. Durante períodos de intensa atividade neuronal, o aumento do influxo de Na^+ leva a um aumento da atividade da bomba Na^+-K^+, que gera uma prolongada corrente que flui para fora, e, por consequência, uma prolongada hiperpolarização pós-potencial que

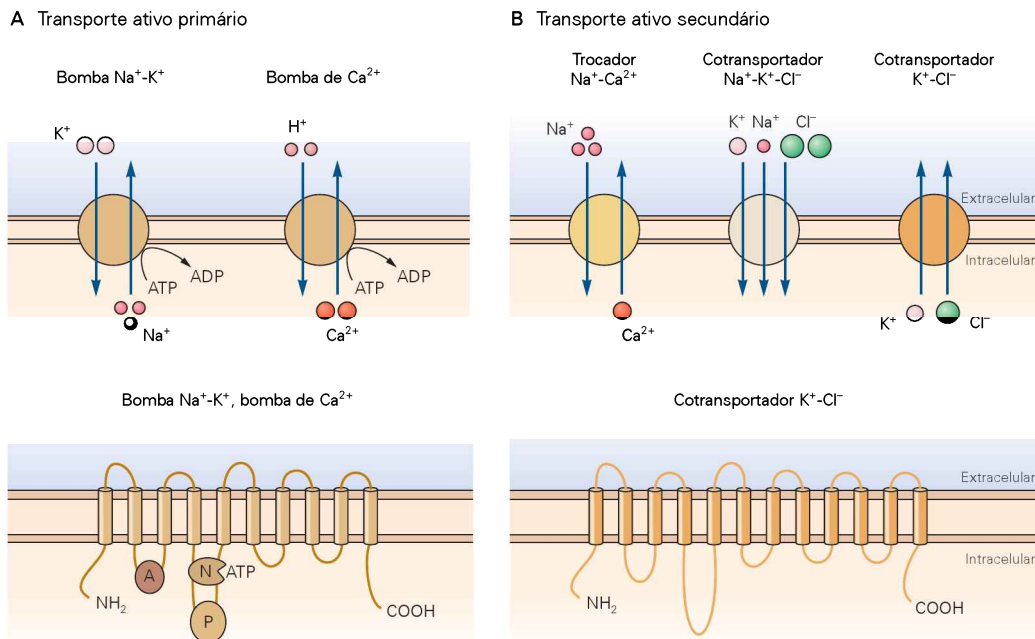



Figura 6-5 Bombas e transportadores regulam os gradientes de concentração química dos íons Na^+, K^+, Ca^{2+} e Cl^-.
A. As bombas Na^+-K^+ e de Ca^{2+} são dois exemplos de transportadores ativos que usam energia da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) para transportar íons contra seu gradiente de concentração. A subunidade α da bomba Na^+-K^+ ou homóloga da bomba de Ca^{2+} (**abaixo**) possui 10 segmentos transmembrana, uma porção aminoterminal citoplasmática e uma porção carboxiterminal citoplasmática. Existem também alças citoplasmáticas importantes para a ligação do ATP (**N**), hidrólise do ATP e fosforilação da bomba (**P**), e a transdução da fosforilação para o transporte (**A**). A bomba Na^+-K^+ também contém uma subunidade β menor com um único domínio transmembrana (não mostrado).
B. O trocador Na^+-Ca^{2+} utiliza a energia potencial do gradiente eletroquímico do Na^+ para transportar Ca^{2+} para fora da célula. O trocador Na^+-Ca^{2+} contém nove segmentos transmembrana, duas alças reentrantes na membrana, importantes para o transporte, e uma grande alça regulatória citoplasmática. Os íons cloreto são transportados para dentro da célula pelo cotransportador Na^+-K^+-Cl^- e para fora da célula pelo cotransportador K^+-Cl^-. Esses transportadores são membros de uma família de proteínas transportadoras de Cl^- com 12 segmentos transmembrana.

pode durar vários minutos, até que a concentração de Na^+ seja restaurada. A bomba Na^+-K^+ é inibida por ouabaína ou alcaloides da planta *Digitalis*, uma ação que é importante no tratamento de insuficiência cardíaca.

A bomba Na^+-K^+ é membro de uma grande família de bombas conhecidas como ATPases tipo P (porque o grupo fosforila do ATP é transferido temporariamente para a bomba). As ATPases tipo P incluem uma bomba de Ca^{2+} que transporta Ca^{2+} através das membranas celulares (ver Figura 6-5A). Todas as células mantêm normalmente uma concentração citoplasmática de Ca^{2+} muito baixa, entre 50 e 100 nM. Essa concentração é mais de quatro ordens de grandeza menor que a concentração externa Ca^{2+}, que é de aproximadamente 2 mM. As bombas de cálcio na membrana plasmática transportam Ca^{2+} para fora da célula; outras bombas de Ca^{2+} localizadas em membranas internas, como o retículo endoplasmático liso, transportam Ca^{2+} do citoplasma para dentro desses reservatórios intracelulares de Ca^{2+}. Acredita-se que as bombas de cálcio transportam dois íons Ca^{2+} para cada molécula de ATP que é hidrolisada, com dois prótons transportados em direção oposta. A bomba Na^+-K^+ e a bomba de Ca^{2+} apresentam estruturas semelhantes. Elas são formadas por subunidades α de 110 kDa, cujos grandes domínios transmembrana contêm 10 α-hélices transmembrana (ver Figura 6-5A).

A maioria dos neurônios tem relativamente poucas bombas de Ca^{2+} na membrana plasmática. Em vez disso, o Ca^{2+} é transportado para fora da célula pelo trocador Na^+-Ca^{2+} (Figura 6-5B). Essa proteína de membrana não é uma ATPase, mas um tipo de molécula diferente chamada de *cotransportador*. Cotransportadores movem um tipo de íon contra seu gradiente eletroquímico utilizando energia armazenada no gradiente eletroquímico de um segundo íon. (A proteína CIC da *E. coli* discutida no Capítulo 5 é um cotransportador). No caso do trocador Na^+-Ca^{2+}, a energia do gradiente eletroquímico do Na^+ propicia o efluxo do Ca^{2+}. O cotransportador transporta três ou quatro íons Na^+ para dentro da célula (a favor do gradiente eletroquímico de Na^+) para cada íon Ca^{2+} removido (contra o gradiente eletroquímico do Ca^{2+}). Como os íons Na^+ e Ca^{2+} são transportados em direções opostas, o cotransportador é chamado de *antiporte*. Em última análise, é a hidrólise do ATP pela bomba Na^+-K^+ que promove a energia (armazenada no gradiente de Na^+) para manter a função do trocador Na^+-Ca^{2+}. Por essa razão, o fluxo de íons impulsionado pelos cotransportadores é com frequência referido como *transporte secundário ativo*, para distinguir do transporte ativo primário conduzido diretamente pelas ATPases.

Os íons cloreto também são transportados ativamente

Até o momento, para simplificar, foi ignorada a contribuição do cloreto (Cl^-) no potencial de repouso. Entretanto, na maioria das células nervosas, o gradiente de Cl^- é controlado por um ou mais mecanismos de transporte ativo, de modo que o E_{Cl} será diferente do V_r. Como resultado, a abertura de canais de Cl^- irão influenciar o potencial de membrana em direção a seu potencial de Nernst. Os transportadores de cloreto utilizam a energia armazenada nos gradientes de outros íons – eles são cotransportadores.

As membranas celulares contêm diferentes tipos de cotransportadores de Cl^- (Figura 6-5B). Alguns transportadores aumentam a concentração intracelular de Cl^- a níveis maiores do que aqueles que seriam atingidos se o potencial de Nernst fosse igual ao potencial de repouso. Nessas células, o E_{Cl} é positivo em relação ao V_r, de modo que a abertura de canais de Cl^- despolariza a membrana. Um exemplo desses tipos de transportadores é o cotransportador Na^+-K^+-Cl^-. Essa proteína transporta dois íons Cl^- para dentro da célula junto com um íon Na^+ e um íon K^+. Como resultado, o transportador tem ação eletricamente neutra. O cotransportador Na^+-K^+-Cl^- difere to trocador Na^+-Ca^{2+} porque o primeiro transporta todos os três íons na mesma direção – funcionando como um *simporte*.

Entretanto, na maioria dos neurônios, o gradiente de Cl^- é determinado por cotransportadores que movem Cl^- para fora da célula. Essa ação diminui a concentração intracelular de Cl^-, de modo que o E_{Cl} é mais negativo do que o potencial de repouso da membrana. Como resultado, a abertura de canais de Cl^- levam ao influxo de Cl^-, que hiperpolariza a membrana. O cotransportador K^+-Cl^- é um exemplo desse mecanismo de transporte; ele move um íon K^+ para fora da célula para cada íon Cl^- que é exportado.

Curiosamente, nos estágios iniciais do desenvolvimento, as células tendem a expressar primariamente o cotransportador Na^+-K^+-Cl^-. Nesse estágio, o neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA), que ativa os canais de Cl^-, tem um efeito excitatório (despolarizante). Com o desenvolvimento dos neurônios, eles começam a expressar o cotransportador K^+-Cl^-, de tal forma que em neurônios maduros o GABA hiperpolariza a membrana, agindo então como neurotransmissor inibitório. Em algumas condições patológicas em adultos, como alguns tipos de epilepsia ou síndromes de dor crônica, o padrão de expressão dos cotransportadores de Cl^- pode reverter para o padrão do sistema nervoso imaturo. Isso levará a uma aberrante despolarização em resposta ao GABA, que pode produzir níveis anormalmente altos de excitação.

O equilíbrio dos fluxos iônicos que mantêm o potencial de repouso da membrana é abolido durante o potencial de ação

Nas células nervosas em repouso, o influxo estacionário de íons Na^+ é equilibrado pelo efluxo estacionário dos íons K^+, de modo que o potencial de membrana é constante. Entretanto, esse equilíbrio se altera quando a membrana é despolarizada em direção ao limiar para o potencial de ação. Quando o potencial de membrana aproxima-se desse limiar, os canais de Na^+ dependentes de voltagem abrem rapidamente. O aumento resultante na condutância da membrana ao Na^+ leva o influxo dos íons Na^+ a exceder o efluxo dos íons K^+ quando o limiar é excedido, criando um influxo resultante de cargas positivas que causa despolarização adicional. O aumento da despolarização leva à abertura de mais canais de Na^+ dependentes de voltagem, resultando em um maior influxo de Na^+, que acelera ainda mais a despolarização.

Esse ciclo de retroalimentação positiva regenerativa se desenvolve explosivamente, levando o potencial de membrana perto do potencial de equilíbrio do Na^+ de +55 mV:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F}\ln\frac{[Na]_o}{[Na]_i} = 58 \text{ mV} \log\frac{[440]}{[50]} = +55 \text{ mV}.$$

Entretanto, o potencial de membrana nunca chega ao E_{Na}, porque o efluxo de K^+ continua durante toda a despolarização. Um pequeno influxo de Cl^- para dentro da célula também contraria o efeito de despolarização do influxo dos íons Na^+. Contudo, tantos canais de Na^+ dependentes de voltagem se abrem durante a fase ascendente do potencial da ação que a condutância da membrana para o íon Na^+ torna-se muito maior do que a condutância para os íons Cl^- ou K^+. Então, no pico do potencial de ação, o potencial de membrana se aproxima do potencial de equilíbrio do Na^+, assim como, no repouso (quando a permeabilidade ao íon K^+ é predominante), o potencial de membrana tende a ser próximo ao potencial de equilíbrio do K^+.

O potencial de membrana permaneceria nesse valor alto positivo próximo do potencial de equilíbrio do Na^+ indefinidamente se não fosse por dois processos que repolarizam a membrana, finalizando então o potencial de ação. Primeiro, seguindo o pico do potencial de ação, os canais de Na^+ dependentes de voltagem gradualmente se fecham por um processo de inativação (ver Capítulos 5 e 7). Segundo, a abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem causa o aumento gradual do efluxo de K^+. O aumento da condutância ao íon K^+ é mais lento do que o aumento da condutância ao íon Na^+ devido à lenta taxa de abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem. O aumento lento do efluxo de K^+ junto com a diminuição de influxo de Na^+ produz um efluxo resultante de cargas positivas de dentro da célula, que continua até que a célula seja repolarizada ao seu potencial de repouso da membrana.

A contribuição de diferentes íons ao potencial de repouso da membrana pode ser quantificada pela equação de Goldman

Embora os fluxos de K^+, Na^+ e Cl^- sejam responsáveis pelo valor do potencial de repouso da membrana, o V_m não é igual ao E_K, E_{Na} ou ao E_{Cl}, mas sim a um valor intermediário. Como regra, quando V_m é determinado por duas ou mais espécies de íons, a contribuição de uma das espécies é determinada não somente pela concentração do íon dentro e fora da célula, mas também pela facilidade com que o íon atravessa a membrana. Uma medida conveniente de facilidade com que o íon atravessa a membrana é a permeabilidade (P) da membrana àquele íon, que tem unidades de velocidade (cm/s). Essa medida é semelhante à constante de difusão, que determina a taxa de movimento do soluto em solução, conduzida pelo gradiente de concentração local. A equação de Goldman mostra a dependência do potencial de membrana em relação à permeabilidade e à concentração iônica:

$$V_m = \frac{RT}{F}\ln\frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}.$$

Equação de Goldman

Essa equação se aplica somente quando V_m não se altera. Ela afirma que, quanto maior a concentração de uma espécie de íon e quanto maior a permeabilidade da membrana, maior sua contribuição para determinar o potencial de membrana. No limite, quando a permeabilidade de um íon é excepcionalmente alta, a equação de Goldman se reduz a equação de Nernst para aquele íon. Por exemplo, se $P_k \gg P_{Cl}$ ou P_{Na}, como ocorre nas células gliais, a equação fica como abaixo:

$$V_m \cong \frac{RT}{F}\ln\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}.$$

Alan Hodgkin e Bernard Katz utilizaram a equação de Goldman para analisar as mudanças no potencial de membrana do axônio gigante da lula. Eles mediram as variações no potencial de membrana em resposta a alterações sistemáticas nas concentrações extracelulares dos íons Na^+, Cl^- e K^+. Eles descobriram que se V_m for medida logo após a alteração da concentração iônica extracelular (antes que a concentração interna seja alterada), a $[K^+]_e$ tem um grande efeito no potencial de repouso, a $[Cl^-]_e$ tem um efeito moderado e a $[Na^+]_e$ tem pouco efeito. O valor para a membrana em repouso poderia ser determinado precisamente pela equação de Goldman usando as seguintes razões de permeabilidade:

$$P_k : P_{Na} : P_{Cl} = 1{,}0 : 0{,}04 : 0{,}45.$$

No pico do potencial de ação, há um período de tempo em que V_m não se altera e a equação de Goldman é aplicável. Nesse ponto, a variação do V_m com as concentrações iônicas externas se encaixa nessa equação se valores de razões de permeabilidade bastante diferentes forem assumidos:

$$P_k : P_{Na} : P_{Cl} = 1{,}0 : 20 : 0{,}45.$$

Para esses valores de permeabilidade, a equação de Goldman se aproxima da equação de Nernst para o íon Na^+:

$$V_m \cong \frac{RT}{F}\ln\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} = +55 \text{ mV}.$$

Então, no pico do potencial de ação, quando a membrana é muito mais permeável aos íons Na^+ do que a qualquer outro íon, V_m se aproxima do E_{Na}. Entretanto, a permeabilidade finita da membrana aos íons K^+ e Cl^- resulta em um efluxo de K^+ e um influxo de Cl^- que parcialmente contrabalança o influxo de Na^+, prevenindo, assim, que o V_m alcance o E_{Na}.

As propriedades funcionais dos neurônios podem ser representadas como um circuito elétrico equivalente

A utilidade da equação de Goldman é limitada porque não pode ser utilizada para determinar o quão rápido o potencial de membrana se altera em resposta a mudanças na permeabilidade. É também inconveniente para determinar a magnitude de correntes individuais dos íons Na^+, K^+ e Cl^-. Essa informação pode ser obtida por meio de um simples modelo matemático derivado de circuitos elétricos. O modelo chamado *circuito equivalente* representa todas as propriedades elétricas importantes de um neurô-

nio por meio de um circuito de condutores ou resistores, bateria e capacitores[1].

Circuitos equivalentes fornecem um entendimento intuitivo e uma descrição qualitativa de como a corrente causada pelo movimento de íons gera sinais nas células nervosas.

O primeiro passo para desenvolver um circuito equivalente é correlacionar as discretas propriedades físicas da membrana com suas propriedades elétricas. Inicialmente, considera-se a bicamada lipídica que confere à membrana sua *capacitância* elétrica, a capacidade de um não condutor elétrico (isolante) de separar as cargas elétricas em seus dois lados. A bicamada não condutora de fosfolipídeos da membrana separa o citoplasma e o fluido extracelular, dois ambientes altamente condutores. A presença de uma fina camada de cargas opostas nas superfícies interna e externa da membrana celular, agindo como um capacitor, produz uma diferença de potencial elétrico através da membrana. A diferença de potencial elétrico ou voltagem através de um capacitor é

$$V = Q/C,$$

em que Q é a o excedente líquido de cargas positivas ou negativas em cada lado do capacitor, e C é a capacitância. A capacitância é medida em unidade de farads (F), e a carga é medida em coulombs (C) (em que 96.500 coulombs de um íon univalente são equivalentes a 1 mol daquele íon). Uma separação de cargas de 1 C através do capacitor de 1 F produz a diferença de potencial de 1 volt. Um valor típico de capacitância da membrana para uma célula nervosa é de aproximadamente 1 μF por cm^2 de área da membrana. Poucas cargas são necessárias para produzir uma grande diferença de potencial através de tal capacitância. Por exemplo, o excesso de cargas positivas ou negativas separadas pela membrana de uma célula esférica com um diâmetro de 50 μm e potencial de repouso de –60 mV é 29×10^6 íons. Embora esse número pareça grande, ele representa somente uma pequena fração (1/200.000) do número total de cargas positivas ou negativas em solução no citoplasma. O conjunto do volume citoplasmático, e também do próprio volume do fluido extracelular, caracteriza-se, em geral, pela eletroneutralidade.

A membrana é um *capacitor com vazamento* porque é repleta de canais iônicos que podem conduzir carga. Canais iônicos conferem à membrana a condutância e a capacidade de gerar força eletromotriz (fem). A bicamada lipídica tem efetivamente condutância zero e resistência infinita. Entretanto, como canais iônicos são altamente condutores, eles fornecem vias da resistência elétrica finita para íons através da membrana. Em razão de os neurônios possuírem muitos tipos de canais seletivos para diferentes íons, deve-se considerar cada classe de canal iônico separadamente.

Em um circuito equivalente, pode-se representar cada canal de K^+ como um resistor ou condutor de corrente iônica com uma condutância de canal único γ_K (lembrar que condutância = 1/resistência) (Figura 6-6). Se não houvesse gradiente de concentração de K^+, a corrente através de um

[1] Os conceitos elétricos que envolvem o circuito equivalente são descritos em detalhe no Apêndice A.

A

Meio extracelular

K^+

Meio citoplasmático

$= \gamma_K = \frac{1}{r_K}$

B

i

inclinação = γ_K

V

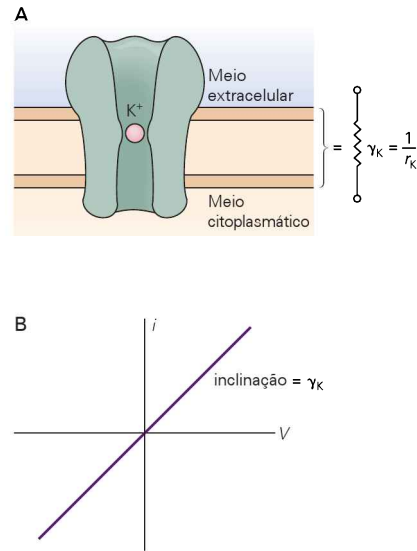



Figura 6-6 Propriedades elétricas de um canal único de K^+. A. Um canal único de K^+ pode ser representado como um condutor ou um resistor (condutância, γ, é o inverso da resistência, r). B. Relação entre a corrente (i) e a voltagem (V) para um único canal de K^+ na ausência de gradiente de concentração. A inclinação da linha é igual à γ_K.

único canal de K^+ seria dada pela lei de Ohm: $i_K = \gamma_K \times V_m$. Entretanto, como normalmente existe um gradiente de concentração de K^+, existe também a força química conduzindo o íon K^+ através da membrana, representado no circuito equivalente pela bateria. (A fonte de potencial elétrico é chamada de *força eletromotriz*, e uma força eletromotriz gerada pela diferença nos potenciais químicos é chamada de bateria.) A força eletromotriz dessa bateria é dada pelo E_K, o potencial de Nernst para o K^+ (Figura 6-7).

Na ausência de voltagem através da membrana, o gradiente de concentração normal para o íon K^+ causa uma corrente de K^+ para fora da célula. De acordo com a convenção para a corrente, o movimento de uma carga positiva para fora através da membrana corresponde a uma corrente positiva. De acordo com a equação de Nernst, quando o gradiente de concentração para um íon carregado positivamente, como o K^+, é dirigido para fora (i.e., a concentração de K^+ dentro da célula é maior que a de fora), o potencial de equilíbrio para aquele íon é negativo. Então, a corrente de K^+ que flui somente devido ao seu gradiente de concentração é dada por $i_K = -\gamma_K \times E_K$ (o sinal negativo é necessário porque um potencial de equilíbrio negativo produz uma corrente positiva a 0 mV).

Finalmente, para um neurônio real que possui ambos, a voltagem de membrana e o gradiente de concentração de K^+, a corrente de K^+ resultante é dada pela soma das correntes causadas pelas forças motrizes elétrica e química:

$$i_K = (\gamma_K \times V_m) - (\gamma_K \times E_K) = \gamma_K \times (V_m - E_K).$$

O termo $(V_m - E_K)$ é chamado de *força motriz eletroquímica*. Ela determina a direção da corrente iônica e (junto com a condutância) sua magnitude. Essa equação é uma forma modificada da lei de Ohm, que leva em consideração o fato de que a corrente iônica através da membra-

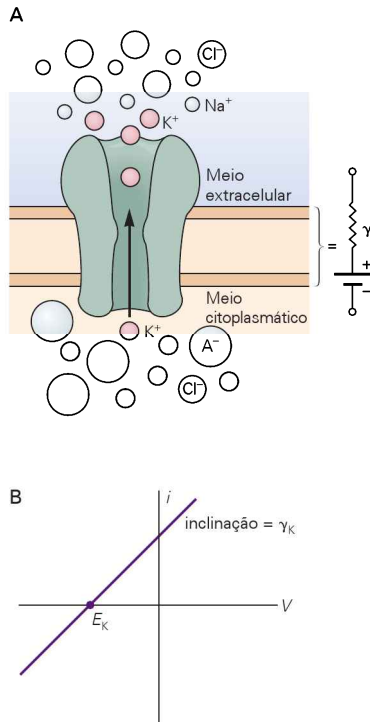



Figura 6-7 Forças químicas e elétricas contribuem para a passagem de corrente através de um canal iônico.
A. O gradiente de concentração dos íons K^+ produz uma força eletromotriz que tem o valor igual ao E_K, o potencial de Nernst para o K^+. Isso pode ser representado por uma bateria. Neste circuito, a bateria E_K está em série com o condutor γ_K, representando a condutância do canal de K^+.
B. Relação corrente-voltagem para o canal de K^+ em presença de ambas as forças motrizes, elétrica e química. O potencial no qual a corrente é zero é igual ao potencial de Nernst para o K^+.

na é determinada não somente pela voltagem através da membrana, mas também pelos gradientes de concentrações iônicas.

A membrana celular tem muitos canais iônicos de repouso* de K^+, todos os quais podendo ser combinados dentro de um único circuito equivalente constituído por um condutor em série com uma bateria (Figura 6-8). Nesse circuito equivalente, a condutância total de todos os canais de K^+ (g_K), isto é, a condutância da membrana celular ao K^+ no seu estado de repouso, é igual ao número de canais de repouso de K^+ (N_K) multiplicado pela condutância de um canal individual de K^+ (γ_K):

$$g_K = N_K \times \gamma_K.$$

Em razão de a bateria nesse circuito equivalente depender somente do gradiente de concentração do íon K^+ e ser independente do número de canais de K^+, seu valor é igual ao potencial de equilíbrio para o K^+, E_K.

De modo semelhante à população de canais de repouso de K^+, todos os canais de repouso de Na^+ podem ser representados por um único condutor em série com uma única bateria, assim como os canais de repouso de Cl^- (Figura 6-9). Como os canais iônicos de K^+, Na^+ e de Cl^- representam a maior parte da corrente iônica passiva através da membrana em repouso, pode-se calcular o potencial de repouso incorporando estas três vias em um único circuito equivalente de um neurônio.

Para construir esse circuito, é preciso somente conectar os elementos representando cada tipo de canal com suas duas extremidades com elementos representando o fluido extracelular e o citoplasma. O fluido extracelular e o citoplasma são ambos bons condutores (comparados com a membrana), porque têm áreas relativamente grandes de secção transversal e muitos íons disponíveis para conduzir a carga. Em uma pequena região do neurônio, as resistências, tanto extracelular com citoplasmática, podem ser aproximadas por um *curto circuito* – um condutor com resistência zero (Figura 6-10). A capacitância da membrana (C_m) é determinada pelas propriedades isolantes da bicamada lipídica, que separa ambos os condutores, extracelular e citoplasmático.

O circuito equivalente pode ser mais realista incorporando os fluxos iônicos ativos gerados pela bomba Na^+-K^+, que expulsa três íons Na^+ para cada dois íons K^+ que ela bombeia para dentro. Essa bomba eletrogênica dependente de ATP, que mantém as baterias iônicas carregadas, pode ser adicionada ao circuito equivalente na forma de um gerador de corrente (Figura 6-11).

O uso do circuito equivalente para analisar quantitativamente as propriedades neuronais é ilustrado no Quadro 6-2. Nele, vê-se como o circuito equivalente pode ser utilizado para calcular o potencial de repouso da membrana, V_m. Também nota-se como o circuito equivalente pode ser simplificado combinando todos os canais iônicos de repouso de Na^+, K^+ e Cl^- em uma única via de corrente de repouso, com uma condutância g_r e uma bateria E_r, que é igual ao potencial de repouso.

* N. de T. Ver N. de T. nº 1 neste capítulo.

Figura 6-8 Todos os canais de repouso de K^+ na membrana da célula nervosa podem ser agrupados em um único circuito equivalente composto por uma bateria em série com um condutor. A condutância da membrana em repouso para o K^+ é $g_K = N_K \times \gamma_K$, em que N_K é o número de canais passivos de K^+ e γ_K é a condutância de um único canal de K^+.

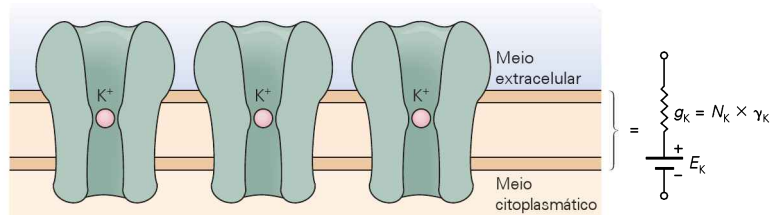
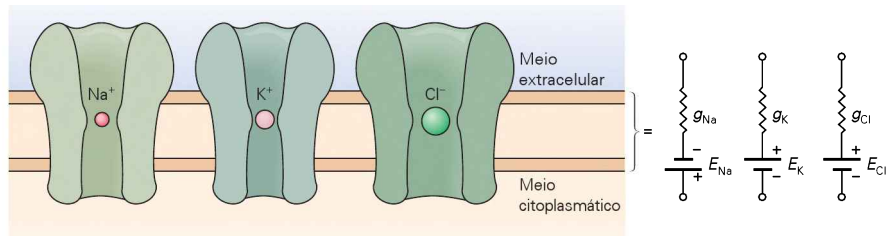



Figura 6-9 Cada população de canais iônicos de Na^+, K^+ e Cl^- pode ser representada por uma bateria em série com um condutor. As direções dos polos da bateria refletem a força eletromotriz gerada pelo fluxo de cada íon, sendo o lado de dentro negativo para K^+ e Cl^- e positivo para o Na^+.

As propriedades elétricas passivas do neurônio afetam a sinalização elétrica

Quando um sinal elétrico é gerado em uma parte do neurônio, por exemplo, em resposta a um sinal de entrada sináptico no ramo de um dendrito, ele é integrado com outros sinais que chegam ao neurônio e então se propaga para o segmento inicial do axônio, sítio de geração do potencial de ação. Durante a sinalização, quando um estímulo gera potenciais de ação ou locais (geradores sinápticos ou sensoriais) em um neurônio, o potencial de membrana com frequência se altera.

O que determina a taxa de alteração no potencial com o tempo e com a distância? O que determina se um estímulo produzirá ou não um potencial de ação? Aqui consideram-se as propriedades elétricas passivas e a geometria do neurônio, e como essas propriedades relativamente constantes afetam a sinalização elétrica celular. Nos cinco capítulos seguintes, serão consideradas as propriedades dos canais que se abrem e se fecham e como as correntes iônicas ativas que eles controlam mudam o potencial de membrana.

Os neurônios têm três propriedades elétricas passivas que são importantes para a sinalização elétrica. Já foram consideradas a condutância da membrana em repouso, ou resistência ($g_r = 1/R_r$), e a capacitância da membrana (C_m). Uma terceira propriedade importante que determina a propagação do sinal ao longo dos dendritos ou axônios é sua resistência axial intracelular (r_a). Embora, como mencionado anteriormente, a resistividade do citoplasma seja muito menor que a da membrana, resistência axial ao longo de todo o comprimento de um fino processo neuronal estendido pode ser considerada. Uma vez que esses três elementos proporcionam a via de retorno para completar o circuito quando correntes iônicas ativas fluem para fora ou para dentro da célula, eles determinam o curso temporal da alteração no potencial sináptico gerado pela corrente sináptica. Eles também determinam se o potencial sináptico gerado nos dendritos irá despolarizar suficientemente a zona de gatilho no segmento inicial do axônio para gerar o potencial de ação. Finalmente, as propriedades passivas influenciam a velocidade na qual o potencial de ação é conduzido.

A capacitância da membrana prolonga o curso temporal dos sinais elétricos

As alterações do estado estacionário da voltagem da membrana do neurônio em resposta a uma corrente subliminar assemelham-se ao comportamento de um resistor simples, porém o *curso temporal* inicial da alteração é diferente. Um resistor verdadeiro responde a alterações súbitas na corrente com alterações semelhantes na voltagem, porém o potencial de membrana do neurônio aumenta e declina mais lentamente que as alterações na corrente (Figura 6-15). Essa propriedade da membrana é causada por sua *capacitância.*

Para entender como a capacitância retarda a resposta de voltagem, deve-se lembrar de que a voltagem através de

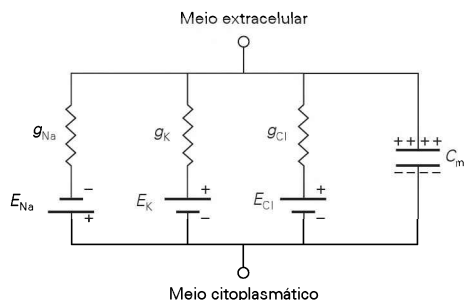



Figura 6-10 Um circuito equivalente de uma membrana neuronal. Os elementos do circuito incluem vias representando os canais iônicos de Na^+, K^+ e Cl^- e vias de curto-circuito fornecidas pelo citoplasma e o fluido extracelular. A bicamada lipídica e as soluções condutoras nas superfícies intra e extracelular conferem à membrana a capacitância elétrica (C_m).

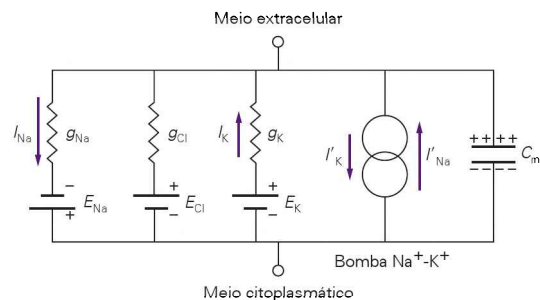



Figura 6-11 Um circuito equivalente de corrente passiva e ativa em um neurônio. No estado estacionário, as correntes passivas de Na^+ e K^+ estão equilibradas pelos fluxos ativos de Na^+ e K^+ (I'_{Na} e I'_K) gerados pela bomba Na^+-K^+. O fluxo ativo de Na^+ (I'_{Na}) é 50% maior do que o fluxo ativo de K^+ (I'_K), portanto I_{Na} é 50% maior do que I_K, porque a bomba Na^+-K^+ transporta três íons Na^+ para fora para cada dois íons K^+ transportados para dentro da célula.

Quadro 6-2 Utilizando o modelo de circuito equivalente para calcular o potencial de repouso da membrana

Um modelo de circuito equivalente da membrana em repouso pode ser utilizado para calcular o potencial de repouso. Para simplificar o cálculo, inicialmente são ignorados os canais de Cl^- e são utilizados somente dois tipos de canais de repouso, o de K^+ e o de Na^+, como ilustrado na Figura 6-12. Além disso, ignora-se a influência eletrogênica da bomba Na^+-K^+ porque ela é pequena.

Considerando-se somente as condições de estado estacionário, em que o potencial de membrana, V_m, não se altera, pode-se ignorar a capacitância da membrana. (A capacitância da membrana e seu efeito de retardo nas variações de V_m são discutidos abaixo.)

Como existem mais canais de repouso de K^+ do que de Na^+, a condutância da membrana para K^+ é muito maior do que para o Na^+. No circuito equivalente na Figura 6-12, g_K (10×10^{-6} S) é 20 vezes maior que g_{Na} ($0{,}5 \times 10^{-6}$ S). Dados esses valores e os valores de E_K e E_{Na}, V_m é calculado como se segue.

Nas condições acima, em que o potencial de membrana é constante, não há corrente efetiva através da membrana. Portanto, I_{Na} é igual e oposta à I_K:

$$-I_{Na} = I_K$$

ou

$$I_{Na} + I_K = 0. \qquad \textbf{(6-1)}$$

Podem-se calcular facilmente I_{Na} e I_K em dois passos. Primeiro, adicionam-se as diferenças de potencial separadas através dos ramos de Na^+ e de K^+ do circuito. Indo de dentro para fora através do ramo de Na^+, a diferença de potencial total é a soma das diferenças de potencial através de E_{Na} e de g_{Na}:*

$$V_m = E_{Na} + I_{Na}/g_{Na}$$

De forma semelhante, para o ramo de condutância do K^+

$$V_m = E_K + I_K/g_K$$

Reorganizando e resolvendo para I:

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad \textbf{(6-2a)}$$

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K) \qquad \textbf{(6-2b)}$$

Como essas equações ilustram, a corrente iônica através de cada ramo de condutância é igual à condutância daquele ramo multiplicada pela força eletromotriz resultante. Por exemplo, com a corrente de K^+, a condutância é proporcional ao número de canais de K^+ abertos, e a força motriz é igual a diferença entre V_m e E_K. Se V_m é mais positiva que E_K (–75 mV), a força motriz é positiva e a corrente flui para fora; se V_m é mais negativa que E_K, força motriz é negativa e a corrente flui para dentro.

Equações semelhantes são utilizadas em uma variedade de contextos neste livro para correlacionar a magnitude de uma corrente iônica em particular com sua condutância de membrana e força motriz.

* Como V_m foi definido como $V_i - V_e$, a seguinte convenção deve ser utilizada para essas equações. Corrente fluindo para fora (no caso I_K) é positiva e para dentro é negativa. As baterias cujo polo positivo se direciona para o lado de dentro da membrana (por exemplo, E_{Na}) têm valores positivos nas equações. O inverso é verdadeiro para baterias cujo polo negativo se direciona para o lado de dentro da membrana, como a bateria de K^+.

Figura 6-12 Neste simples circuito elétrico equivalente, o potencial de repouso da membrana depende somente dos canais de repouso de K^+ e de Na^+.

Como visto na Equação 6-1, $I_{Na} + I_K = 0$. Se agora as Equações 6-2a e 6-2b forem substituídas por I_{Na} e I_K na Equação 6-1, multiplicadas e reorganizadas, será obtida a seguinte expressão:

$$V_m \times (g_{Na} + g_K) = (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K + g_K).$$

Resolvendo para V_m, obtém-se uma equação para o potencial de repouso da membrana que é expresso em termos de condutâncias e baterias da membrana:

$$V_m = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K)}{g_{Na} + g_K} \qquad \textbf{(6-3)}$$

Dessa equação, utilizando os valores no circuito equivalente (Figura 6-12), calcula-se V_m = –69 mV.

A Equação 6-3 indica que V_m se aproxima do valor da bateria iônica que tem maior condutância. Esse princípio pode ser ilustrado considerando o que ocorre durante o potencial de ação. No pico de potencial de ação, g_K é essencialmente igual ao valor do repouso, mas g_{Na} aumenta até 500 vezes. Esse aumento na g_{Na} é causado pela abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem. No circuito equivalente da Figura 6-12, um aumento de 500 vezes iria alterar a g_{Na} de $0{,}5 \times 10^{-6}$ S para 250×10^{-6} S.

Substituindo-se esse novo valor de g_{Na} na Equação 6-3 e isolando-se V_m, obtém-se o valor de +50 mV. V_m fica mais próximo ao E_{Na} do que ao E_K no pico do potencial de ação, porque g_{Na} fica 25 vezes maior que g_K, de modo que a bateria de Na^+ se torna muito mais importante do que a de K^+ para determinar o V_m.

A verdadeira membrana em repouso apresenta canais abertos de Cl^-, bem como de Na^+ e de K^+. Pode-se derivar uma equação mais geral para o V_m, seguindo os passos descritos acima, a partir do circuito equivalente que inclui a via de condutância para o íon Cl^- com sua bateria de Nernst associada (Figura 6-13):

$$V_m = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K) + (E_{Cl} \times g_{Cl})}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}. \qquad \textbf{(6-4)}$$

Essa equação é semelhante à equação de Goldman, em que a contribuição de cada bateria iônica para o V_m é ponderada na proporção da condutância da membrana àquele íon em particular. No limite, se a condutância para

Figura 6-13 **Este circuito elétrico equivalente inclui a via de Cl^-.** Não há corrente através dos canais de Cl^- porque o valor de V_m é o mesmo que E_{Cl}.

um íon for muito maior do que para outros íons, V_m se aproxima do valor do potencial de Nernst apara aquele íon.

A contribuição dos íons Cl^- para o potencial de repouso pode ser então determinada pela comparação de V_m calculada para circuitos somente de Na^+ e de K^+ (Figura 6-12) e para todos os três íons (Figura 6-13). Para a maioria das células nervosas, a g_{Cl} varia entre ¼ e ½ da g_K. No exemplo simplificado na Figura 6-13, os íons Cl^- fluem passivamente através da membrana, de modo que E_{Cl} é igual ao valor de V_m, que é determinado por Na^+ e K^+.

Uma vez que $E_{Cl} = V_m$ (neste caso –69 mV), não há fluxo resultante de corrente através dos canais de Cl^-. Consequentemente, quando incluem-se g_{Cl} e E_{Cl} no circuito (Figura 6-13), o valor calculado de V_m não difere daquele calculado na ausência da condutância de Cl^- (Figura 6-12). Entretanto, na maioria dos neurônios, os íons Cl^- são transportados ativamente para fora da célula, de modo que E_{Cl} é mais negativo do que o potencial de repouso. A adição da via de Cl^- ao cálculo mudaria levemente V_m para um valor mais negativo.

O circuito equivalente pode ser ainda mais simplificado, agregando a condutância de todos os canais de repouso que contribuem para o potencial de repouso em uma única condutância, g_r, e substituindo a bateria de cada canal iônico por uma única bateria, cujo valor, E_r, é dado pela Equação 6-4 (Figura 6-14). Aqui o índice r significa a via através do canal de repouso. Como os canais de repouso (*nongated* ou sem portão) fornecem uma via para o vazamento estável de íons através da membrana, eles às vezes são chamados de *canais de vazamento* (ver Capítulo 7). Essa consolidação das vias de repouso será útil quando forem considerados os efeitos, na voltagem da membrana, da corrente através dos canais dependentes de voltagem e dos ativados por ligantes, em capítulos posteriores.

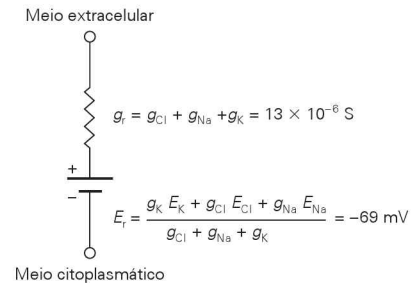



Figura 6-14 **Os canais de repouso de Na^+, K^+ e Cl^- podem ser representados em conjunto por uma única condutância e bateria.** A condutância total da membrana em repouso (g_r) e a força eletromotriz ou bateria (E_r) fornecem o potencial de repouso determinado pela Equação 6-4.

um capacitor é proporcional à carga armazenada no capacitor. Para alterar a voltagem, carga (Q) deve ser adicionada ou removida do capacitor (C):

$$\Delta V = \Delta Q/C.$$

Para alterar a carga através do capacitor (a bicamada lipídica do neurônio), a corrente deve fluir através do capacitor (I_c). Como a corrente é o fluxo de carga por unidade de tempo ($I_c = \Delta Q/\Delta t$), a alteração na voltagem através do capacitor é uma função da magnitude da corrente e do tempo que a corrente flui:

$$\Delta V = I_c \times \Delta t/C.$$

Então, a magnitude da alteração na voltagem através do capacitor em resposta ao pulso de corrente depende da duração da corrente, porque um período de tempo é necessário para depositar e remover cargas através do capacitor.

Se a membrana tivesse somente *propriedades resistivas*, porém, um pulso de corrente fluindo para fora da célula alteraria instantaneamente o potencial de membrana. Por outro lado, se a membrana tivesse somente *propriedades capacitivas*, o potencial de membrana mudaria linearmente com o tempo em resposta à mesma alteração de corrente. Como a membrana tem ambas as propriedades, resistiva e capacitiva em paralelo, a alteração real no potencial de membrana combina características das duas respostas puras. A inclinação inicial da relação entre V_m e tempo reflete o elemento puramente capacitivo, ao passo que a inclinação final e a amplitude refletem o elemento puramente resistivo (Figura 6-15, gráfico superior).

No simples caso de um neurônio com corpo celular esférico, o curso temporal da mudança de potencial é descrito pela seguinte equação:

$$\Delta V_m(t) = I_m R_m (1 - e^{-t/\tau}),$$

em que e é a base do sistema de logaritmos naturais e tem um valor aproximado de 2,72, e τ é a *constante de tempo da membrana*, dada pelo produto da resistência e da capacitância da membrana ($R_m C_m$). A constante de tempo pode ser medida experimentalmente como o tempo que leva para o potencial de membrana se elevar a $1 - 1/e$, ou aproximadamente 63% do valor do estado estacionário

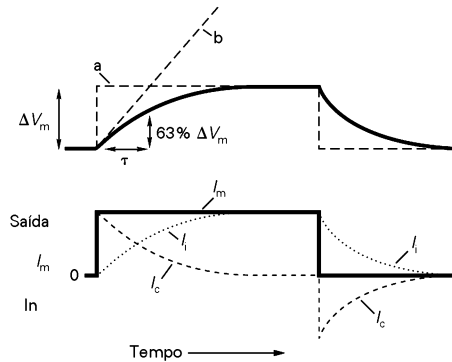



Figura 6-15 A velocidade de alteração do potencial de membrana é diminuída pela capacitância da membrana. O gráfico superior mostra a resposta do potencial de membrana (ΔV_m) a um pulso de corrente (I_m). O formato real da resposta de voltagem (**linha vermelha**) combina as propriedades do elemento puramente resistivo (**linha tracejada a**) e do elemento puramente capacitivo (**linha tracejada b**). O tempo gasto para atingir 63% do valor da voltagem final define a constante de tempo da membrana, τ. O gráfico inferior mostra os dois elementos da corrente total da membrana (I_m) durante o pulso de corrente: a corrente iônica (I_i) através dos elementos resistivos da membrana (canais iônicos) e a corrente capacitiva (I_c).

(Figura 6-15, gráfico superior). Os valores típicos de τ para neurônios variam de 20 a 50 ms. A constante de tempo é retomada no Capítulo 10, onde considera-se a somação temporal dos sinais de entrada sinápticos na célula.

A membrana e a resistência axoplasmáticas afetam a eficiência da condução do sinal

Até o momento foram considerados os efeitos das propriedades passivas dos neurônios sobre a sinalização somente no corpo celular. O efeito da distância sobre a propagação do sinal no soma do neurônio não é um fator importante, porque o corpo celular pode ser comparado a uma pequena esfera cuja voltagem da membrana é uniforme. No entanto, a amplitude de um sinal de voltagem subliminar conduzido ao longo de prolongamentos como dendritos, axônios e fibras musculares diminui com a distância a partir de seu local de início. Para entender como essa atenuação ocorre, será visto como a geometria do neurônio influencia a distribuição de corrente.

Se uma corrente é injetada em um ponto do dendrito, como o potencial de membrana irá mudar ao longo do comprimento do dendrito? Para simplificar, considera-se a variação do potencial de membrana com a distância após aplicação de um pulso de corrente com uma amplitude constante por um período de tempo ($t \gg \tau$). Nessas condições, a capacitância da membrana está completamente carregada, e, portanto, o potencial de membrana atinge um valor estável. A variação do potencial com a distância depende, então, somente dos valores relativos da *resistência da membrana* em uma unidade de comprimento do dendrito, r_m (em $\Omega \times$ cm), e da *resistência axial* por unidade de comprimento do dendrito, r_a (em Ω/cm). A alteração no potencial de membrana torna-se menor com a distância ao longo do dendrito longe do eletrodo de corrente (Figura 6-16A). Esse declínio com a distância é exponencial e expressado como:

$$\Delta V(x) = \Delta V_0 e^{-x/\lambda},$$

em que λ é a *constante de comprimento* da membrana, x é a distância do sítio de injeção de corrente, e ΔV_0 é a variação no potencial de membrana gerado pelo fluxo de corrente no sítio de injeção ($x = 0$). A constante de comprimento é a distância ao longo do dendrito desde o ponto de injeção de corrente até onde ΔV_m decai a $1/e$, ou 37% do seu valor inicial (Figura 6-16B). Ela é a medida da eficiência da condução eletrotônica, a distribuição passiva das alterações de voltagem ao longo do neurônio, e é determinada pelos valores das resistências da membrana e axial, como a seguir:

$$\lambda = \sqrt{(r_m/r_a)}.$$

Quanto melhor o isolamento da membrana (ou seja, quanto maior r_m) e melhores as propriedades condutoras do meio interno (quanto menor r_a), maior a constante de comprimento do dendrito. Isso porque a corrente é capaz de se distribuir para mais longe no meio interno condutor do dendrito antes de extravasar através da membrana em algum ponto x para alterar o potencial de membrana local:

$$\Delta V(x) = i(x) \times r_m.$$

A constante de comprimento é também uma função do diâmetro do processo neuronal. O diâmetro dos processos neuronais varia muito, desde 1 mm para o axônio gigante da lula a 1 μm para os ramos dendríticos finos

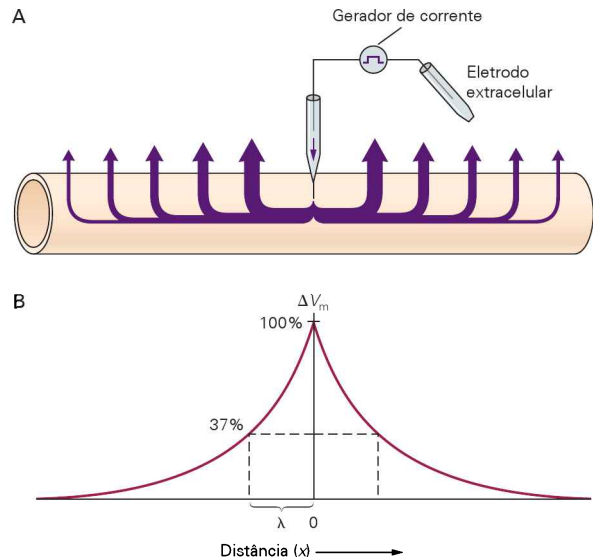



Figura 6-16 A variação do potencial de membrana ao longo de um processo neuronal durante a condução eletrotônica diminui com a distância.

A. A corrente injetada no processo neuronal por um microeletrodo segue a via de menor resistência ao eletrodo de retorno no fluido extracelular. (As espessuras das setas representam a magnitude da corrente da membrana).

B. A variação em V_m decai exponencialmente com a distância a partir do sítio de injeção de corrente. A distância na qual ΔV_m decai a 37% do seu valor do ponto de injeção de corrente é definido com a constante de comprimento, λ.

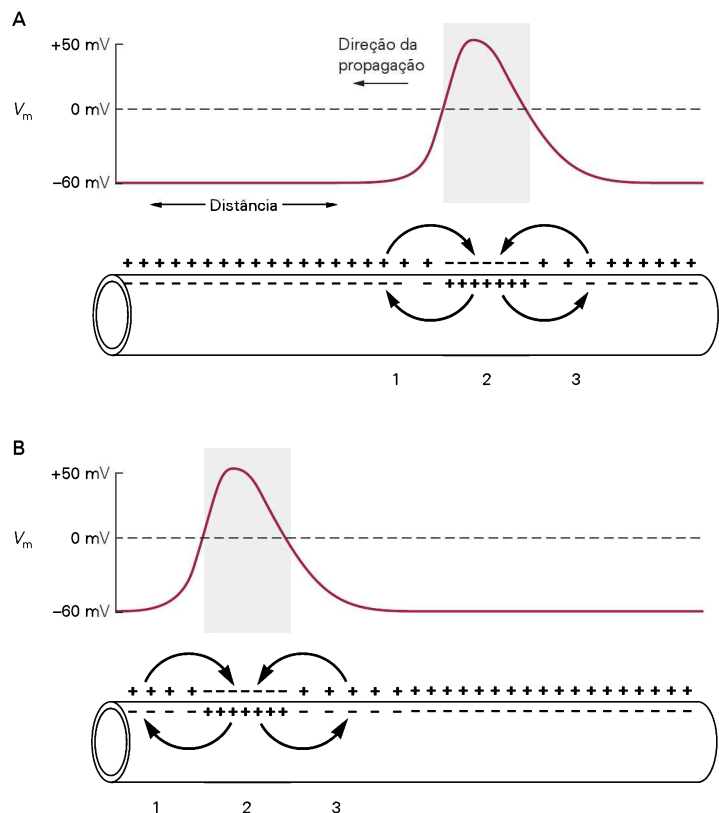
do encéfalo de mamíferos. Para processos neuronais com densidades de canais iônicos (número de canais por unidade de área de membrana) e composição citoplasmática semelhantes, quanto maior o diâmetro, maior é a constante de comprimento. Então, axônios e dendritos mais grossos possuem constantes de comprimento mais longas do que processos mais estreitos e, por consequência, podem conduzir sinais elétricos passivos por longas distâncias. Os valores típicos para constantes de comprimento neuronal variam de 0,1 a 1,0 mm.

Para entender como o diâmetro afeta a constante de comprimento, deve-se considerar como o diâmetro (ou o raio) de um processo afeta r_m e r_a. Ambos, r_m e r_a, são medidas da resistência para uma unidade de comprimento de processo neuronal com um determinado raio. A resistência axial r_a do processo depende inversamente do número de cargas transportadas (íons) em uma área transversal do processo. Portanto, dada a concentração fixa de íons no citoplasma, r_a depende inversamente da área transversal do processo, $1/(\pi \times \text{raio}^2)$. A resistência de uma unidade de comprimento da membrana r_m depende inversamente do número total de canais na unidade de comprimento do processo neuronal. A densidade de canal, o número de canais por μm^2 de membrana, é frequentemente semelhante entre processos de diferentes tamanhos. Como resultado, o número de canais por unidade de comprimento de um processo neuronal aumenta em proporção direta ao aumento da área da membrana, a qual depende da circunferência do processo multiplicado pelo valor de seu comprimento. Portanto, r_m varia como $1/(2 \times \pi \times \text{raio})$. Como r_m/r_a varia em proporção direta ao raio do processo, a constante de comprimento é proporcional à raiz quadrada do raio.

A eficiência da condução eletrotônica tem dois efeitos importantes sobre a função neuronal. Primeiro, influencia a somação espacial, processo pelo qual os potenciais sinápticos gerados em diferentes regiões do neurônio são somados na zona de gatilho no hilo do axônio (ver Capítulo 10). Segundo, a condução eletrotônica é um fator para a propagação do potencial de ação. Toda vez que a membrana em qualquer ponto ao longo do axônio é despolarizada acima do limiar, um potencial de ação é gerado naquela região. Essa despolarização local se espalha passivamente ao longo do axônio, fazendo sucessivas regiões adjacentes da membrana atingirem o limiar de despolarização para gerar o potencial de ação (Figura 6-17). Então, a despolarização se espalha ao longo do comprimento do axônio por uma corrente local impulsionada pela diferença de potencial entre as regiões ativa e em repouso da membrana do axônio. Nos axônios com longas constantes de comprimento, a corrente local se espalha a maiores distâncias ao longo do axônio, e, portanto, o potencial de ação se propaga mais rapidamente.

Axônios grandes são mais facilmente excitáveis do que os pequenos

A influência da geometria axonal na condução do potencial de ação tem um papel importante no exame neurológico. No exame de um paciente para avaliar doenças do sistema nervoso periférico, o nervo é frequentemente estimulado pela passagem de corrente entre um par de eletrodos cutâ-

Figura 6-17 A condução eletrotônica contribui para a propagação do potencial de ação.
A. Um potencial de ação propagando da direita para a esquerda causa uma diferença no potencial da membrana em duas regiões adjacentes do axônio. A diferença cria um circuito local que causa a condução passiva da despolarização. A corrente é conduzida de uma região ativa mais positiva (**2**) para uma região em repouso menos positiva tanto na frente (**1**) como atrás do potencial de ação (**3**). No entanto, como existe também um aumento na condutância da membrana ao K^+ na sequência do potencial de ação (ver Capítulo 7), o aumento de cargas positivas ao longo do lado interno da membrana na área 3 é mais do que equilibrado pelo efluxo local de K^+, permitindo que essa região da membrana se repolarize.
B. Em seguida, o potencial de ação avança ao longo do axônio, e o processo pode, então, ser recomeçado.

neos colocados sobre o nervo, e a população de potenciais de ação resultante (o *potencial de ação composto*) é registrada a uma certa distância ao longo do nervo por um segundo par de eletrodos cutâneos que registram a voltagem. Nessa situação, o número total de axônios que geram potenciais de ação varia com a amplitude do pulso de corrente.

Para levar a célula ao limiar, a corrente do eletrodo de estímulo (positivo) deve passar pela membrana da célula para dentro do axônio. Lá, a corrente é conduzida ao longo do axoplasma e eventualmente sai do axônio para o meio extracelular através da membrana até chegar ao segundo eletrodo. Entretanto, a maior parte da corrente de estímulo nem sequer entra no axônio, movendo-se, em vez disso, através dos axônios vizinhos ou através de vias de baixa resistência do fluido extracelular. Sendo assim, os axônios nos quais as correntes entram com mais facilidade são mais excitáveis.

Em geral, os axônios com diâmetros maiores possuem baixo limiar para excitação. Quanto maior o diâmetro do axônio, menor a resistência axial ao fluxo de corrente no axônio, porque o número de transportadores de cargas (íons) por unidade de comprimento do axônio é maior. Como mais corrente entra em um axônio mais largo, o axônio é despolarizado com mais eficiência do que o axônio menor. Por essa razão, grandes axônios são recrutados a baixos valores de corrente; axônios com diâmetros menores são recrutados somente a correntes relativamente altas.

O fato de que grandes axônios conduzem mais rapidamente e têm limiares de corrente de excitação mais baixos auxilia na interpretação dos testes clínicos de estimulação nervosa. Neurônios que transmitem diferentes tipos de informações (p. ex., sensorial *versus* motora) diferem frequentemente no diâmetro do axônio e, portanto, na velocidade de condução (ver Tabela 22-1). Além disso, uma doença específica pode preferencialmente afetar um subgrupo das classes funcionais de axônios. Então, a velocidade de condução como um critério para determinar quais classes de axônios apresentam alterações nas propriedades de condução pode ajudar a definir a base neuronal do déficit neurológico.

Propriedades passivas da membrana e o diâmetro do axônio afetam a velocidade de propagação do potencial de ação

A difusão passiva da despolarização durante a propagação do potencial de ação não é instantânea. Na verdade, a condução eletrotônica é o fator limitante da taxa de propagação do potencial de ação. Pode-se entender essa limitação considerando um circuito equivalente simplificado de dois segmentos adjacentes da membrana do axônio conectados por um segmento de axoplasma.

Um potencial de ação gerado em um segmento de membrana fornece a corrente despolarizante à membrana adjacente, despolarizando-a gradualmente em direção ao limiar (ver Figura 6-17). De acordo com a lei de Ohm, quanto maior a resistência axoplasmática, menor a corrente entre os segmentos de membrana adjacentes ($I = V/R$) e, portanto, mais tempo leva para alterar a carga na membrana do segmento adjacente.

Deve-se lembrar que, como $\Delta V = \Delta Q/C$, o potencial da membrana se altera lentamente se a corrente for baixa, porque ΔQ, igual à corrente multiplicada pelo tempo, altera-se lentamente. De forma similar, quanto maior a capacitância da membrana, mais cargas devem ser depositadas sobre ela para mudar o potencial através da membrana, de modo que a corrente deve fluir por períodos mais longos para produzir uma determinada despolarização. Portanto, o tempo que leva para a despolarização se difundir ao longo do axônio é determinado tanto pela resistência axial r_a como pela capacitância por unidade de comprimento do axônio c_m (unidade F/cm). A taxa de difusão passiva varia inversamente com o produto $r_a \times c_m$. Se esse produto é reduzido, essa taxa aumenta e o potencial de ação se propaga mais rapidamente.

A rápida propagação do potencial de ação é funcionalmente importante, e duas estratégias adaptativas foram desenvolvidas para aumentar essa rapidez. Uma delas é o aumento do diâmetro do centro do axônio. Como r_a diminui proporcionalmente ao quadrado do diâmetro do axônio, e a c_m aumenta diretamente proporcional ao diâmetro, o efeito resultante de um aumento de diâmetro é a diminuição em $r_a \times c_m$. Essa adaptação ocorre ao extremo no axônio gigante da lula, que pode alcançar um diâmetro de 1 mm. Axônios maiores que esse não evoluíram, presumivelmente pela necessidade de manter o tamanho neuronal pequeno para que muitas células possam ocupar um espaço limitado.

A segunda estratégia para aumentar a velocidade de condução é envolver o axônio com uma bainha de mielina (ver Capítulo 4). Esse processo é funcionalmente equivalente a aumentar 100 vezes a espessura da membrana axonal. Como a capacitância das placas paralelas do capacitor, por exemplo, a membrana, é inversamente proporcional à espessura do material isolante (ver Apêndice A), a mielinização diminui c_m e, portanto, $r_a \times c_m$. A mielinização resulta em um decréscimo proporcionalmente muito maior em $r_a \times c_m$ do que o produzido por um aumento similar do diâmetro do centro do axônio. Isso porque muitas camadas de membranas envoltas na bainha de mielina produzem um grande decréscimo em c_m. Por essa razão, a condução em axônios mielinizados é mais rápida do que os não mielinizados com o mesmo diâmetro.

Em um neurônio com axônio mielinizado, o potencial de ação é gerado na membrana do segmento inicial não mielinizado logo distal ao hilo do axônio. A corrente de entrada que flui através dessa região da membrana está disponível para descarregar a capacitância no axônio mielinizado mais à frente. Mesmo que a capacitância do axônio seja pequena (pelo isolamento de mielina), a quantidade de corrente no centro do axônio vinda da zona de gatilho não é suficiente para descarregar a capacitância ao longo *de todo* o comprimento do axônio mielinizado.

Para prevenir que o potencial de ação seja dissipado, a bainha de mielina é interrompida a cada 1 a 2 mm por porções sem mielina de 1 μm de comprimento, os nodos de Ranvier (ver Capítulo 4). Embora a área de membrana em cada nodo seja pequena, a membrana nodal é rica em canais de Na^+ dependentes de voltagem e pode, então, gerar uma intensa corrente de Na^+ despolarizante em resposta a difusão passiva da despolarização ao longo do axônio. Esses nodos regularmente distribuídos aumentam, assim, periodicamente a amplitude do potencial de ação, prevenindo seu declínio com a distância.

O potencial de ação que se propaga rapidamente ao longo do internodo devido à baixa capacitância da bainha de mielina tem sua velocidade diminuída ao passar pela região de alta capacitância de cada nodo sem mielina. Por consequência, à medida que o potencial de ação avança no axônio ele salta rapidamente de nodo para nodo (Figura 6-18A). Por essa razão, o movimento do potencial de ação em um axônio mielinizado é chamado de *condução saltatória*. Devido à corrente iônica da membrana fluir somente nos nodos nas fibras mielinizadas, a condução saltatória é favorável também do ponto de vista metabólico. Menos energia precisa ser gasta pela bomba Na^+-K^+ para restaurar os gradientes de concentração dos íons Na^+ e K^+ que tendem a diminuir à medida que o potencial de ação é propagado.

Várias doenças do sistema nervoso são causadas por desmielinização, como a esclerose múltipla e a síndrome de Guillain-Barré. Como o potencial de ação vai de uma região mielinizada para uma região desmielinizada do axônio, ele encontra uma região com uma c_m relativamente alta e uma r_m relativamente baixa. A corrente que flui para dentro da célula gerada no nodo logo antes do segmento desmielinizado pode ser muito pequena para fornecer uma corrente capacitiva necessária para despolarizar o segmento de membrana desmielinizado ao nível do limiar. Além disso, essa corrente de circuito local não se difunde como normalmente deveria, porque ela flui para um segmento do axônio que tem uma constante de comprimento pequena devido à baixa r_m (Figura 6-18B). Esses dois fatores juntos podem retardar e, em alguns casos, bloquear a propagação do potencial de ação, causando efeitos devastadores no comportamento (ver Capítulo 7).

Visão geral

A bicamada lipídica, que é praticamente impermeável aos íons, é um isolante que separa duas soluções condutoras, o citoplasma e o fluido extracelular. Os íons podem atravessar a bicamada lipídica apenas se passarem pelos canais iônicos na membrana celular. Quando a célula encontra-se em repouso, os fluxos iônicos passivos para dentro e para fora da célula estão equilibrados, de modo que a separação das cargas através da membrana permanece constante e o potencial de membrana é mantido no seu valor de repouso.

O valor do potencial de repouso da membrana nas células nervosas é determinado principalmente pelos canais de repouso que conduzem K^+, Cl^- e Na^+. Em geral, o potencial de membrana está próximo do potencial de equilíbrio (Nernst) do íon (ou dos íons) com maior permeabilidade através da membrana. A permeabilidade da membrana celular para uma espécie de íon é proporcional ao número de canais abertos que permitem a passagem daquele íon.

O potencial de repouso da membrana se aproxima do potencial de Nernst para o K^+, o íon para o qual a membrana é mais permeável. A membrana também tem alguma permeabilidade ao Na^+, por conseguinte, um influxo de Na^+ desloca o potencial da membrana para um valor levemente mais positivo do que o potencial de Nernst do K^+. Nesse potencial, ambas as forças motrizes, elétrica e química, que agem sobre o K^+ não estão mais em equilíbrio, então o K^+ se difunde para fora da célula. Os fluxos passivos de K^+ e de Na^+ são cada um contrabalançados pelos fluxos ativos impulsionados pela bomba Na^+-K^+.

O íon cloreto é ativamente transportado para fora em muitos, mas não em todos, os neurônios no sistema nervoso adulto. Quando ele não é transportado ativamente, é distribuído de forma passiva, estabelecendo um equilíbrio dentro e fora da célula. Na maioria das condições fisiológi-

Figura 6-18 Potenciais de ação em nervos mielinizados são regenerados nos nodos de Ranvier.

A. As densidades das correntes, iônica e capacitiva, da membrana (corrente de membrana por unidade de área da membrana) são muito maiores nos nodos de Ranvier do que nas regiões internodais. (Na figura, a densidade da corrente da membrana em qualquer ponto ao longo do axônio está representado pela espessura das flechas.) Devido à alta capacitância da membrana dos axônios nos nodos, a velocidade do potencial de ação diminui à medida que se aproxima de cada nodo, parecendo pular rapidamente de nodo a nodo enquanto se propaga da esquerda para a direita.

B. Em regiões do axônio com perda de mielina, a velocidade de propagação do potencial de ação diminui ou é bloqueada. As correntes locais devem descarregar uma maior capacitância de membrana e, devido à baixa constante de comprimento (causada pela baixa resistência de membrana nos espaços desmielinizados do axônio), não se difundem adequadamente ao longo do axônio.

cas, as concentrações intra e extracelulares dos íons Na^+, K^+ e Cl^- são constantes. Mudanças no potencial de membrana que geram sinais neuronais (potenciais de ação, sinápticos e de receptores) são causadas por alterações substanciais na permeabilidade relativa da membrana a esses três íons. Essas alterações na permeabilidade, causadas pela abertura de canais iônicos com portão, alteram a separação de cargas líquida (resultante) através da membrana, porém produzem apenas mudanças negligenciáveis na concentração total dos íons.

Dois requisitos concorrentes determinam a estrutura funcional dos neurônios. Primeiro, para maximizar a capacidade computacional do sistema nervoso, os neurônios devem ser pequenos, de modo que um grande número de células possa ser acomodado no encéfalo e na medula espinal. Segundo, para maximizar a capacidade do animal em responder a variações de seu ambiente, os neurônios devem conduzir os sinais rapidamente. Essas duas características adaptativas são limitadas à composição dos neurônios.

Como a membrana das células nervosas é fina e rodeada por dois meios condutores, ela possui alta capacitância. Além disso, as correntes que alteram as cargas da capacitância da membrana ao longo dos axônios e dos dendritos fluem através de um meio relativamente pouco condutor – uma delgada coluna de citoplasma. Esses dois fatores em conjunto diminuem a condução dos sinais de voltagem. Ainda, os vários canais iônicos que permanecem abertos durante o repouso e que geram o potencial de repouso também degradam a função de sinalização dos neurônios. Isso porque eles fazem a célula perder íons, limitando a distância de condução passiva do sinal.

Para compensar essas limitações físicas, os neurônios utilizam os canais dependentes de voltagem para gerar potenciais de ação. O potencial de ação é continuamente regenerado ao longo do axônio e, assim, propagado sem atenuação. Em vias onde a rapidez da sinalização é particularmente importante, a propagação do potencial de ação é aumentada pela mielinização do axônio ou pelo aumento do seu diâmetro, ou por ambos os fatores.

John Koester
Steven A. Siegelbaum

Leituras selecionadas

Finkelstein A, Mauro A. 1977. Physical principles and formalisms of electrical excitability. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 1, pp. 161–213. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes,* 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance and Design.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Hodgkin AL. 1964. Saltatory conduction in myelinated nerve. In: *The Conduction of the Nervous Impulse. The Sherrington Lecture, VII,* pp. 47–55. Liverpool: Liverpool University Press.

Jack JB, Noble D, Tsien RW. 1975. Chapters 1, 5, 7, and 9. In: *Electric Current Flow in Excitable Cells,* pp. 1–4, 83–97, 131–224, 276–277. Oxford: Clarendon.

Johnston D, Wu M-S. 1995. Functional properties of dendrites. In: *Foundations of Cellular Neurophysiology,* pp. 55–120. Cambridge, MA: MIT Press.

Koch C. 1999. *Biophysics of Computation,* pp. 25–48. New York: Oxford Univ. Press.

Moore JW, Joyner RW, Brill MH, Waxman SD, Najar-Joa M. 1978. Simulations of conduction in uniform myelinated fibers: relative sensitivity to changes in nodal and internodal parameters. Biophys J 21:147–160.

Rall W. 1977. Core conductor theory and cable properties of neurons. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts,* Sect. 1. *The Nervous System,* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 1, pp. 39–97. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Referências

Bernstein J. [1902] 1979. Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents. Pflügers Arch 92:521–562. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport,* pp. 184–210. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

De Koninck Y. 2007. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target. Curr Opin Pharmacol 7:93-99.

Gadsby DC. 2009. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. Nat Rev Mol Cell Biol 10:344–352.

Goldman DE. 1943. Potential, impedance, and rectification in membranes. J Gen Physiol 27:37–60.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 108:37–77.

Hodgkin AL, Rushton WAH. 1946. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond Ser B 133:444–479.

Huxley AF, Stämpfli R. 1949. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. J Physiol 108:315–339.

Jorgensen PL, Hakansson KO, Karlish SJ. 2003. Structure and mechanism of Na,K-ATPase: functional sites and their interactions. Annu Rev Physiol 65:817–849.

Lytton J. 2007. Na^+/Ca^{2+} exchangers: three mammalian gene families control Ca^{2+} transport. Biochem J 406:365–382.

Nernst W. [1888] 1979. Zur Kinetik der in Lösung befindlichen Körper. [On the kinetics of substances in solution.] Z Physik Chem 2:613–622, 634–637. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport,* pp. 174–183. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

Orkand RK. 1977. Glial cells. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts,* Sect. 1, *The Nervous System,* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 2 pp. 855–875. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW (eds). 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects,* 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Stokes DL, Green NM. 2003. Structure and function of the calcium pump. Annu Rev Biophys Biomol Struct 32:445–468.

7

Propagação de sinal: o potencial de ação

O potencial de ação é gerado pelo fluxo de íons através dos canais dependentes de voltagem

Correntes de sódio e de potássio através dos canais dependentes de voltagem são registradas pela técnica de fixação de voltagem

As condutâncias dos canais de sódio e de potássio dependentes de voltagem são calculadas a partir de suas correntes

O potencial de ação pode ser reconstruído a partir das propriedades dos canais de sódio e de potássio

As variações nas propriedades dos canais iônicos dependentes de voltagem aumentam a capacidade de sinalização dos neurônios

O sistema nervoso expressa uma ampla variedade de canais iônicos dependentes de voltagem

A abertura e o fechamento dos canais iônicos dependentes de voltagem podem ser influenciados por vários fatores citoplasmáticos

As propriedades de excitabilidade variam entre as regiões do neurônio

As propriedades de excitabilidade variam entre os tipos de neurônio

Os mecanismos de dependência de voltagem e a permeação dos íons são inferidos por medidas eletrofisiológicas

Os canais de sódio dependentes de voltagem abrem e fecham em resposta à redistribuição de cargas dentro do canal

Os canais de sódio dependentes de voltagem são seletivos para o sódio em função do tamanho, da carga e da energia de hidratação do íon

Os canais de potássio, sódio e cálcio dependentes de voltagem originam-se de um ancestral em comum e possuem estruturas semelhantes

A análise das estruturas dos canais dependentes de voltagem por cristalografia de raios X fornece informações sobre os mecanismos de abertura e fechamento desses canais

A diversidade dos tipos de canais dependentes de voltagem é gerada por vários mecanismos genéticos

Visão geral

As células nervosas são capazes de conduzir sinais elétricos a longas distâncias porque o potencial de ação, um sinal de longa distância, é continuamente regenerado e, portanto, não atenua à medida que avança no axônio. No Capítulo 6, foi visto como o potencial de ação é gerado de uma sequência de alterações na permeabilidade da membrana aos íons Na^+ e K^+. Foi visto também como as propriedades passivas da membrana influenciam a velocidade na qual os potenciais de ação são propagados. Neste capítulo, o foco está nos canais iônicos dependentes de voltagem, que são críticos para gerar e propagar potenciais de ação, e também como esses canais são responsáveis por muitas características importantes da excitabilidade elétrica dos neurônios.

Os potenciais de ação possuem quatro propriedades importantes para a sinalização neuronal. Primeiro, eles possuem um limiar para iniciação. Como visto no Capítulo 6, em muitas células nervosas a membrana comporta-se como um simples resistor em resposta a pequenos pulsos de corrente hiperpolarizante ou despolarizante. A voltagem da membrana varia gradualmente em função do tamanho da corrente de acordo com a lei de Ohm, $\Delta V = \Delta I \times R$ (em condutância, $\Delta V = \Delta I/G$). Entretanto, à medida que o tamanho da corrente despolarizante aumenta, eventualmente o limiar de voltagem é atingido, ao redor de –50 mV, quando então o potencial de ação é gerado (ver Figura 6-2C). Segundo, o potencial de ação é um evento tudo-ou-nada. O tamanho e a forma de um potencial de ação iniciado por uma grande corrente despolarizante são os mesmos que os de um potencial de ação evocado por uma corrente que levemente ultrapassa o limiar[1]. Terceiro, o potencial de ação é propagado sem decremento. Ele possui características autorregenerativas que mantêm a amplitude constante, mesmo quando propagado a longas distâncias. Quarto, o potencial de ação é seguido por um

[1] A propriedade tudo-ou-nada descreve um potencial de ação que é gerado sob um conjunto específico de condições. O tamanho e a forma do potencial de ação podem ser afetados por alterações nas propriedades da membrana, nas concentrações iônicas, na temperatura e outras, conforme discutido mais adiante no capítulo.

período refratário. Por um breve período após a geração do potencial de ação, a capacidade do neurônio em disparar um segundo potencial de ação é suprimida. O período refratário limita a frequência na qual o nervo pode disparar um potencial de ação limitando, assim, a capacidade do axônio em conduzir informação.

Essas quatro propriedades do potencial de ação – limiar de iniciação, natureza tudo-ou-nada, propagação sem decremento e período refratário – não são comuns para processos biológicos, que geralmente respondem de uma forma gradual a alterações do ambiente. Biólogos ficaram intrigados com essas propriedades por quase cem anos, desde a primeira vez em que o potencial de ação foi medido, na metade dos anos 1800. Finalmente, no final da década de 1940 e início da década de 1950, estudos das propriedades da membrana do axônio gigante da lula feitos por Alan Hodgkin, Andrew Huxley e Bernard Katz forneceram as primeiras informações quantitativas acerca dos mecanismos envolvidos no potencial de ação.

O potencial de ação é gerado pelo fluxo de íons através dos canais dependentes de voltagem

Uma importante informação sobre como os potenciais de ação são gerados veio de estudos realizados por Kenneth Cole e Howard Curtis. Enquanto registravam a atividade do axônio gigante da lula, eles observaram que a condutância de íons através da membrana aumentava drasticamente durante o potencial de ação (Figura 7-1). Essa descoberta forneceu a primeira evidência de que o potencial de ação resulta de alterações no fluxo de íons através dos canais da membrana. Isso também fez surgir duas questões centrais: Quais os íons responsáveis pelo potencial de ação? Como a condutância da membrana é regulada?

A informação-chave para esse problema foi fornecida por Alan Hodgkin e Bernard Katz, que descobriram que a amplitude do potencial de ação é reduzida quando a concentração externa do Na^+ diminui, indicando que o influxo de Na^+ é responsável pela fase de subida do potencial de ação. Eles propuseram que a despolarização da membrana celular acima do limiar causa um breve aumento da permeabilidade da membrana ao Na^+. Essa permeabilidade se sobrepõe à permeabilidade dominante da membrana celular ao K^+ durante o repouso. Isso leva o potencial de membrana em direção ao E_{Na}. Seus dados também sugeriram que a fase de declínio do potencial de ação era causada pelo aumento tardio da permeabilidade ao K^+.

Figura 7-1 O potencial de ação resulta de um aumento da condutância iônica da membrana do axônio. Este registro histórico de um experimento conduzido em 1939 por Kenneth Cole e Howard Curtis mostra o registro no osciloscópio de um potencial de ação sobreposto ao registro simultâneo da condutância da membrana.

Correntes de sódio e de potássio através dos canais dependentes de voltagem são registradas pela técnica de fixação de voltagem

Essa informação, fornecida por Alan Hodgkin e Bernard Katz, fez surgir outro questionamento. Qual o mecanismo responsável pela regulação das permeabilidades da membrana ao Na^+ e ao K^+? Hodgkin e Andrew Huxley diziam que as permeabilidades aos íons Na^+ e K^+ eram reguladas diretamente pela voltagem da membrana. Para testar essa hipótese, eles variaram sistematicamente o potencial de membrana no axônio gigante da lula e mediram as alterações resultantes na condutância dos canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem. Para isso, usaram um – até então – novo aparato que permitia a fixação da voltagem (*voltage-clamp*), desenvolvido por Kenneth Cole.

Antes da disponibilidade dessa técnica de fixação de voltagem, as tentativas de medir as condutâncias de Na^+ e de K^+ em função do potencial de membrana eram limitadas pela grande interdependência entre potencial de membrana e abertura e fechamento de canais de Na^+ e de K^+. Por exemplo, se a membrana for suficientemente despolarizada para abrir alguns dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, o influxo de Na^+ através desses canais aumentará a despolarização. Essa despolarização adicional causará a abertura de mais canais de Na^+ e, por consequência, uma maior corrente de Na^+ para dentro da célula:

Despolarização → Abertura dos canais de Na^+ → I_{Na} para dentro → Despolarização

Esse ciclo de retroalimentação positiva, que por fim levará o potencial de membrana ao pico de potencial de ação, torna impossível chegar a um potencial de membrana estável. Um acoplamento semelhante entre a corrente e o potencial de membrana dificulta o estudo dos canais de K^+ dependentes de voltagem.

A técnica de fixação de voltagem interrompe a interação entre o potencial de membrana e a abertura e o fechamento dos canais iônicos dependentes de voltagem. O princípio de seu funcionamento consiste em adicionar ou retirar do axônio uma corrente igual à corrente que flui através dos canais dependentes de voltagem na membrana. Dessa maneira, a fixação de voltagem previne que o potencial de membrana se altere. A intensidade de corrente que deve ser gerada pela fixação de voltagem para manter o potencial de membrana constante fornece uma medida direta da corrente que flui através da membrana (Quadro 7-1). Utilizando a técnica de fixação de voltagem, Hodgkin e Huxley forneceram a primeira descrição completa dos mecanismos iônicos envolvidos no potencial de ação.

Uma vantagem da técnica de fixação de voltagem é que ela permite rapidamente que os componentes capaci-

Quadro 7-1 Técnica de fixação de voltagem

A técnica de fixação de voltagem foi desenvolvida por Kenneth Cole, em 1949, para estabilizar o potencial de membrana dos neurônios para fins experimentais. Foi utilizada por Alan Hodgkin e Andrew Huxley no início da década de 1950, em uma série de experimentos que revelaram os mecanismos iônicos envolvidos no potencial de ação.

A técnica de fixação de voltagem permite que o experimentador "fixe" o potencial de membrana em níveis predeterminados, evitando que alterações na corrente influenciem o potencial de membrana. Controlando o potencial de membrana pode-se medir o efeito das suas variações sobre a condutância da membrana a uma espécie iônica.

A técnica de fixação de voltagem consiste em um par de eletrodos, um intra e outro extracelular, utilizado para medir o potencial de membrana, e outro par de eletrodos, intra e extracelulares, utilizado para passar corrente através da membrana (Figura 7-2). Por meio de um amplificador de retroalimentação negativa, a fixação de voltagem é capaz de passar a intensidade correta de corrente através da membrana da célula para mudar rapidamente a membrana para um potencial constante predeterminado.

A despolarização abre os canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem, iniciando o movimento dos íons Na^+ e K^+ através da membrana. Essa alteração na corrente da membrana normalmente alteraria o potencial de membrana, porém a fixação de voltagem mantém o potencial de membrana em um nível predeterminado (comandado).

Quando os canais de Na^+ se abrem em resposta a um pulso de voltagem despolarizante de intensidade moderada, uma corrente iônica para dentro da célula se desenvolve, porque os íons Na^+ são impulsionados através desses canais pela sua força motriz eletroquímica. Esse influxo de Na^+ normalmente despolarizaria a membrana pelo aumento de carga positiva do lado interno da membrana e pela redução da carga positiva do lado externo.

A fixação de voltagem intervém nesse processo retirando simultaneamente as cargas positivas da célula e depositando-as no meio externo. Gerando uma corrente que é igual e oposta à corrente iônica através da membrana, o circuito de fixação de voltagem automaticamente previne que a corrente iônica altere o potencial de membrana a partir de seu valor de comando. Assim, a quantidade *resultante* de cargas separadas pela membrana não se altera e, portanto, não ocorrem significativas mudanças na V_m.

A fixação de voltagem é um sistema de retroalimentação negativa. Esse é um sistema no qual o valor de saída do sistema (V_m neste caso) é retroalimentado na entrada do sistema e comparado a um valor de referência (sinal de comando). Qualquer diferença entre o sinal de comando e o sinal de saída ativa um "controlador" (o amplificador de retroalimentação, neste caso) que automaticamente reduz a diferença. Então o potencial de membrana real se ajusta ao potencial de comando de forma automática e precisa.

2. Compara V_m ao potencial desejado (de comando)
Amplificador de retroalimentação
3. Quando V_m e o potencial de comando diferem, uma corrente é injetada ou retirada do axônio
Potencial de comando
Gerador de sinal
1. Mede o potencial de membrana (V_m)
4. Mede a corrente compensatória
Amplificador de potencial de membrana
Axônio

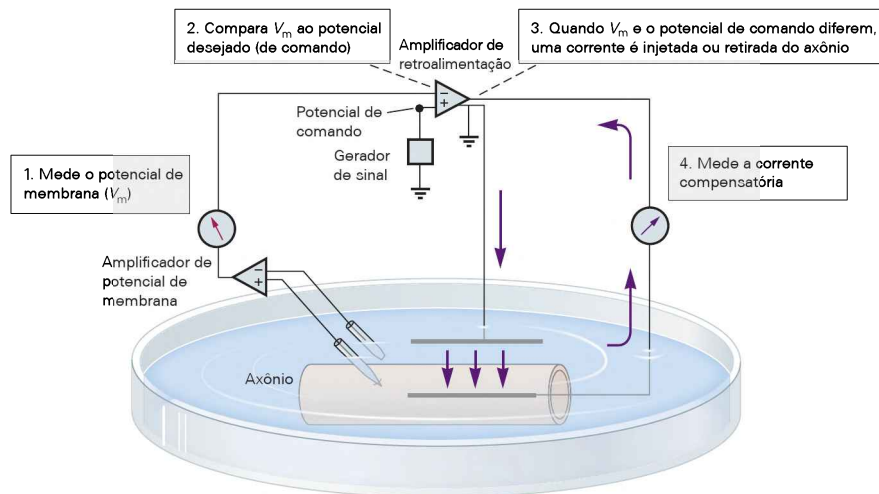



Figura 7-2 Mecanismo de retroalimentação negativa da fixação de voltagem. O potencial de membrana (V_m) é medido por um amplificador conectado a um eletrodo intracelular e um eletrodo extracelular no banho. O sinal do potencial de membrana é mostrado em um osciloscópio e é também aplicado no terminal do amplificador de retroalimentação de fixação de voltagem. O potencial de comando, que é selecionado pelo pesquisador e que pode ser de qualquer amplitude e forma desejada, é aplicado no terminal positivo do amplificador de retroalimentação. Esse amplificador de retroalimentação subtrai o potencial de membrana do potencial de comando e amplifica qualquer diferença entre esses dois sinais. A saída de voltagem do amplificador é conectada a um eletrodo interno de corrente, um fio fino que percorre a extensão do centro do axônio. A retroalimentação negativa assegura que a saída da voltagem do amplificador impulsione a corrente através da resistência do eletrodo de corrente, que altera a voltagem da membrana para minimizar qualquer diferença entre V_m e o potencial de comando. Para medir com precisão a relação entre corrente e voltagem da membrana celular, o potencial de membrana deve ser uniforme ao longo de toda a superfície do axônio. Isso é possível pela alta condutividade do eletrodo de corrente intracelular, que causa um curto-circuito na resistência axoplasmática, reduzindo a resistência axial a zero (ver Capítulo 6). Essa via de baixa resistência elimina todas as variações no potencial elétrico ao longo do centro do axônio.

Continua

Quadro 7-1 *Continuação*

Por exemplo, assume-se que uma corrente de Na^+ para dentro da célula através dos canais de Na^+ dependentes de voltagem ordinariamente faça o potencial de membrana tornar-se mais positivo do que o potencial de comando. A entrada no amplificador de retroalimentação é igual a ($V_{comando} - V_m$). O amplificador gera uma saída de voltagem igual a esse sinal de erro multiplicado pelo ganho do amplificador. Então, ambas as voltagens de entrada e de saída resultantes no amplificador de retroalimentação serão negativas.

Essa voltagem de saída negativa tornará negativo o eletrodo de corrente intracelular, removendo cargas positivas de forma líquida da célula através do circuito de fixação de voltagem. Como a corrente flui ao redor do circuito, uma quantidade igual de cargas positivas resultantes será depositada no meio externo através do outro eletrodo de corrente.

Um refinamento da técnica de fixação de voltagem, a técnica de fixação de membrana (*patch clamp*), permite analisar as propriedades funcionais de um único canal iônico (ver Quadro 5-1).

tivos e iônicos da corrente da membrana sejam analisados de modo individual. Como descrito no Capítulo 6, o potencial de membrana V_m é proporcional à carga Q_m para uma capacitância da membrana C_m. Quando V_m não se altera, Q_m é constante, e não existe fluxo de corrente capacitiva ($\Delta Q_m/\Delta t$). A corrente capacitiva flui *somente* quando V_m é alterada. Portanto, quando o potencial de membrana é alterado em resposta a um pulso muito rápido de potencial, a corrente capacitiva flui somente no início e no final do pulso. Como a corrente capacitiva é essencialmente instantânea, a corrente iônica que flui subsequentemente através dos canais dependentes de voltagem pode ser analisada de modo individual.

A medida dessas correntes iônicas pode ser utilizada para calcular como as variações da condutância da membrana causadas pela abertura e pelo fechamento dos canais de Na^+ e de K^+ dependem da voltagem e do tempo. Essas informações fornecem bases para o entendimento das propriedades desses dois tipos de canais.

Um experimento de fixação de voltagem típico começa com a fixação da voltagem da membrana no seu valor de repouso. Quando um pulso despolarizante de 10 mV é aplicado, uma corrente muito breve instantaneamente descarrega a capacitância da membrana em um valor correspondente a 10 mV de despolarização. Essa corrente capacitiva (I_c) é seguida de uma pequena corrente que flui para fora e persiste durante o pulso de voltagem. Essa corrente iônica estável flui através dos canais iônicos de repouso abertos na membrana, os quais são referidos como *canais de vazamento* (ver Quadro 6-2). A corrente através desses canais é chamada de *corrente de vazamento*, I_l (do inglês, *leakage current*). A condutância total dessa população de canais é chamada de *condutância de vazamento* (g_l). No final do pulso, uma breve corrente capacitiva flui para dentro repolarizando a membrana para sua voltagem inicial, e a corrente total na membrana retorna a zero (Figura 7-3A).

Se um pulso despolarizante de maior intensidade for imposto, o registro de corrente torna-se mais complicado. A amplitude de ambas as correntes capacitiva e de vazamento aumenta. Além disso, imediatamente após o final da corrente capacitiva e o início da corrente de vazamento, ocorre uma corrente que flui para dentro (negativa); ela atinge um pico após poucos milissegundos, decai e origina uma corrente que flui para fora. Essa corrente que flui para fora atinge um platô que se mantém durante o pulso de voltagem (Figura 7-3B).

Uma interpretação simples desses resultados é que o pulso de voltagem despolarizante ativa sequencialmente dois tipos de canais dependentes de voltagem que são seletivos para dois íons diferentes. Um tipo de canal conduz íons que geram uma corrente que flui para dentro, ao passo que o outro conduz íons que geram uma corrente que flui para fora. Como esses dois tipos de correntes em direções opostas se sobrepõem parcialmente no tempo, a grande dificuldade na análise dos experimentos de fixação de voltagem é discriminar o curso de tempo de cada corrente de maneira individual.

Hodgkin e Huxley realizaram essa separação alterando a composição iônica do meio extracelular. Substituindo o íon Na^+ por um cátion maior e impermeável (colina $\times$ H^+), eles eliminaram a corrente de Na^+ que flui para dentro. Posteriormente, essa tarefa de separar as correntes que fluem para dentro e para fora foi facilitada pela descoberta de substâncias e toxinas que bloqueiam seletivamente diferentes classes de canais iônicos dependentes de voltagem (Figura 7-4). A tetrodotoxina, um veneno de um peixe do Pacífico conhecido como baiacu, bloqueia o canal de Na^+ dependente de voltagem com elevada potência em concentração na ordem de nanomolar. (A ingestão de poucos miligramas de tetrodotoxina do peixe baiacu que tenha sido preparado inadequadamente para ser consumido como *sushi*, uma iguaria japonesa chamada de *fugu*, pode ser fatal). O cátion tetraetilamônio bloqueia especificamente o canal de K^+ dependente de voltagem do axônio da lula.

Quando o tetraetilamônio é aplicado no axônio para bloquear os canais de K^+ dependentes de voltagem, a corrente total da membrana (I_m) consiste em I_c, I_l e I_{Na}. A condutância de vazamento g_l é constante, não variando com a V_m nem com o tempo. Portanto, a corrente de vazamento I_l pode ser calculada e subtraída de I_m, restando I_{Na} e I_c. Como I_c só ocorre brevemente no início e no final do pulso, ela é facilmente isolada por análise visual do registro, deixando apenas a I_{Na} pura. De modo semelhante, I_K pode ser medida quando os canais de Na^+ forem bloqueados por tetrodotoxina (Figura 7-3B).

Aplicando uma ampla variedade de pulsos de voltagem na membrana, Hodgkin e Huxley foram capazes de medir as correntes de Na^+ e de K^+ durante todo o período do potencial de ação (Figura 7-5). Eles observaram que as correntes de Na^+ e de K^+ variavam gradativamente em função do potencial da membrana. Quanto mais positiva a voltagem da membrana, maior a corrente de saída de

Figura 7-3 Um experimento de fixação de voltagem mostrando a sequência de ativação de dois tipos de canais dependentes de voltagem.

A. Um pequeno pulso de despolarização (10 mV) produz as correntes capacitiva e de vazamento (I_c e I_l, respectivamente), que são os componentes da corrente total da membrana (I_m).

B. Um pulso de despolarização com intensidade mais alta (60 mV) resulta em maiores correntes, capacitiva e de vazamento, além de correntes iônicas dependentes do tempo, uma que flui para dentro seguida de outra que flui para fora.

Parte superior: A corrente (resultante) total de em resposta à despolarização. **Meio**: As correntes individuais de Na^+ e de K^+. Despolarização da célula em presença de tetrodotoxina (TTX), que bloqueia a corrente de Na^+, ou em presença de tetraetilamônio (TEA), que bloqueia a corrente de K^+, discrimina as correntes puras de K^+ e de Na^+ (I_K e I_{Na}, respectivamente), após a subtração de I_c e I_l. **Parte inferior**: Pulso de voltagem.

Figura 7-4 Substâncias que bloqueiam os canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem

A. Tanto a tetrodotoxina como a saxitoxina se ligam com alta afinidade aos canais de Na^+. A tetrodotoxina é produzida por certos tipos de baiacu, salamandras e rãs. A saxitoxina é sintetizada pelo dinoflagelado *Gonyaulax*, que é responsável pelas marés vermelhas. O consumo de mariscos ou outros crustáceos que tenham se alimentado de dinoflagelados durante uma maré vermelha causa envenenamento por consumo de crustáceo com paralisia.

B. O tetraetilamônio é um cátion que bloqueia com relativa baixa afinidade certos tipos de canais de K^+ dependentes de voltagem. O sinal positivo indica a carga positiva. A 4-aminopiridina é outro bloqueador dos canais de K^+. Ela é utilizada para melhorar a condução do impulso nervoso em pacientes com esclerose múltipla.

K^+. A corrente de entrada do Na^+ também aumenta com o incremento da despolarização até certo ponto. Entretanto, quanto mais positiva se torna a voltagem, a amplitude da corrente de Na^+ eventualmente começa a declinar. Quando o potencial de membrana chega a +55 mV, a corrente de Na^+ é zero. Em potenciais mais positivos que +55 mV, a corrente de Na^+ reverte e dirige-se para fora.

Hodgkin e Huxley explicaram esse comportamento por meio de um modelo muito simples, no qual o tamanho das correntes de Na^+ e de K^+ é determinado por dois fatores. O primeiro é a magnitude da condutância de Na^+ ou de K^+, g_{Na} ou g_K, a qual reflete o número de canais de Na^+ e de K^+ abertos a qualquer momento (ver Capítulo 6). O segundo é a força motriz eletroquímica sobre os íons Na^+ ($V_m - E_{Na}$) ou K^+ ($V_m - E_K$). O modelo é expresso como:

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na})$$

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K).$$

De acordo com esse modelo, as amplitudes de I_{Na} e de I_K são alteradas à medida que a voltagem torna-se mais positiva, porque há um aumento na g_{Na} e na g_K. As condutâncias de Na^+ e de K^+ aumentam porque a abertura dos canais de Na^+ e de K^+ é dependente de voltagem. As correntes também se alteram em resposta a alterações das forças motrizes eletroquímicas.

Ambas as correntes, I_{Na} e I_K, aumentam em amplitude inicialmente à medida que a voltagem da membrana fica mais positiva, isso porque g_{Na} e g_K aumentam abruptamente com a voltagem. Entretanto, quando o potencial de membrana aproxima-se do E_{Na} (+55 mV), apesar da grande g_{Na}, a I_{Na} decai devido à diminuição da força motriz que impulsiona os íons Na^+ para dentro. Isto é, a voltagem po-

Figura 7-5 A magnitude e a polaridade das correntes de Na^+ e de K^+ variam com a amplitude da despolarização da membrana. À esquerda: Com a progressiva despolarização da membrana produzida pela fixação de voltagem, as correntes de K^+ aumentam monotonicamente, porque tanto a g_K como a $(V_m - E_K)$, a força motriz para o K^+, aumentam com o aumento da despolarização. A voltagem durante a despolarização está indicada à esquerda. A direção e a magnitude das forças motrizes, química (E_K) e elétrica, sobre o K^+, bem como a força motriz resultante, estão identificadas pelas setas à direita de cada traçado. (Setas para cima = força para fora; setas para baixo = força para dentro.) **À direita:** Primeiro, o fluxo de corrente de Na^+ para dentro aumenta com o aumento da despolarização devido ao aumento na g_{Na}. Entretanto, à medida que o potencial de membrana se aproxima do E_{Na} (+55 mV), a magnitude da corrente de Na^+ para dentro começa a diminuir devido ao decréscimo da força motriz que impulsiona os íons Na^+ para dentro $(V_m - E_{Na})$. No final, I_{Na} fica igual a zero quanto o potencial da membrana atinge o E_{Na}. Em níveis de despolarização mais positivos que E_{Na}, o sinal de $(V_m - E_{Na})$ reverte, e a I_{Na} flui para fora. As setas no lado direito de cada traçado mostram as forças motrizes, química (E_{Na}), elétrica e resultante, sobre o Na^+.

sitiva da membrana se opõe ao influxo de Na^+ a favor de seu gradiente de concentração química. A +55 mV, as forças motrizes química e elétrica estão balanceadas e não há fluxo resultante de I_{Na}, mesmo que a g_{Na} seja muito grande. Quando a voltagem da membrana torna-se mais positiva em relação ao E_{Na}, a força motriz sobre os íons Na^+ torna-se positiva. Ou seja, a força motriz elétrica que impulsiona os íons Na^+ para fora se torna maior que a força motriz química que impulsiona os íons Na^+ para dentro, por isso o fluxo de I_{Na} se dirige para fora. O comportamento da I_K é mais simples; em razão de o E_K ser muito negativo (–75 mV), tanto a g_K como a força motriz que impulsiona os íons K^+ para fora se tornam maiores à medida que a membrana fica mais positiva, aumentando, assim, o fluxo da corrente de K^+ para fora.

As condutâncias dos canais de sódio e de potássio dependentes de voltagem são calculadas a partir de suas correntes

A partir das duas equações anteriores, Hodgkin e Huxley foram capazes de calcular g_{Na} e g_K dividindo as correntes de Na^+ e de K^+ medidas através do valor conhecido das forças motrizes eletroquímicas para o Na^+ e o K^+. Seus resultados forneceram informações diretas sobre como a voltagem da membrana controla a abertura dos canais, porque os valores de g_{Na} e g_K refletem o número de canais abertos de Na^+ e de K^+ (Quadro 7-2).

As medidas de g_{Na} e g_K em vários níveis de potencial de membrana mostram duas similaridades e duas diferenças funcionais entre os canais de Na^+ e de K^+. Ambos os tipos de canais abrem em resposta à despolarização. Também, à medida que o tamanho da despolarização aumenta, a probabilidade e a taxa de abertura aumentam para ambos os tipos de canais. Entretanto, os canais de Na^+ e de K^+ diferem na taxa de abertura e na resposta à despolarização prolongada. Em todos os níveis de despolarização, os canais de Na^+ se abrem mais rapidamente do que os canais de K^+ (Figura 7-7). Quando a despolarização é mantida por algum tempo, os canais de Na^+ começam a se fechar, levando à diminuição da corrente que flui para dentro. O processo pelo qual os canais de Na^+ se fecham durante a despolarização prolongada é chamado de *inativação*.

Então, a despolarização faz os canais de Na^+ mudarem entre três estados – repouso, ativado ou inativado –,

Quadro 7-2 Cálculo da condutância da membrana por fixação de voltagem

As condutâncias das membranas podem ser calculadas por correntes geradas por fixação de voltagem, utilizando equações derivadas de um circuito equivalente (Figura 7-6) que incluem a capacitância da membrana (C_m); a condutância de vazamento (g_l), representando a condutância de todos os canais de repouso (abertos) de K^+, Na^+ e Cl^- (ver Capítulo 6); e g_{Na} e g_K, as condutâncias dos canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem.

Em um circuito equivalente, a bateria iônica de um canal de vazamento, E_l, é igual ao potencial de repouso da membrana, e g_{Na} e g_K estão em série com suas próprias baterias iônicas.

A corrente através de cada classe de canal dependente de voltagem pode ser calculada por uma versão modificada da lei de Ohm que leva em consideração as forças motrizes, elétrica (V_m) e química (E_{Na} ou E_K) sobre os íons Na^+ e K^+:

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$

e

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}).$$

Reorganizando e resolvendo a equação para g, chega-se a duas outras equações que podem ser utilizadas para computar as condutâncias das populações ativas de canais de Na^+ e de K^+:

$$g_K = \frac{I_K}{(V_m - E_K)}$$

e

$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{(V_m - E_{Na})}.$$

Nessas equações, a variável independente V_m é determinada pelo pesquisador. As variáveis dependentes I_K e I_{Na} podem ser calculadas dos registros obtidos dos experimentos de fixação de voltagem (ver Figura 7-5). Os parâmetros E_K e E_{Na} podem ser determinados empiricamente, achando os valores de V_m nos quais I_K e I_{Na} revertem suas polaridades, ou seja, seus *potenciais de reversão*.

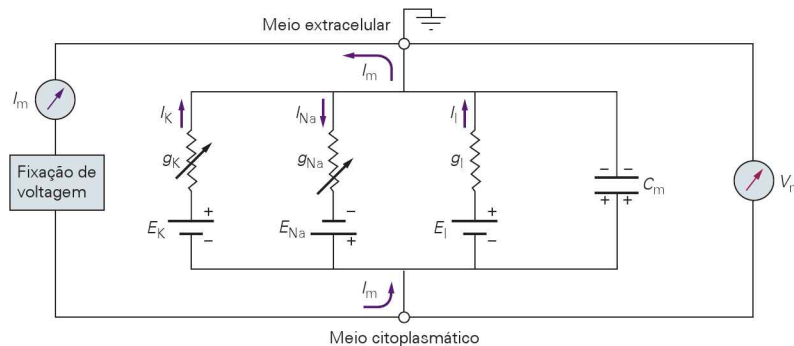



Figura 7-6 O circuito equivalente de fixação de voltagem de um neurônio. As condutâncias de vias dependentes de voltagem (g_K e g_{Na}) estão representadas pelo símbolo para condutância variável – um condutor (resistor) com uma seta atravessada. A condutância é variável porque depende do tempo e da voltagem. Essas condutâncias estão em série, com as baterias representando os gradientes químicos para os íons Na^+ e K^+. Além disso, existem vias paralelas para a corrente de vazamento (g_l e E_l) e a corrente capacitiva (C_m). As setas indicam o fluxo de corrente durante o pulso despolarizante que ativa g_K e g_{Na}.

os quais representam três diferentes conformações da proteína do canal de Na^+ (ver Figura 5-7). Em contrapartida, os canais de K^+ do axônio gigante da lula não se inativam. Eles permanecem abertos durante toda a despolarização da membrana, pelo menos durante a despolarização provocada por uma fixação de voltagem de até dezenas de milissegundos (Figura 7-7).

No estado inativado, os canais de Na^+ não podem ser abertos por despolarização adicional. A inativação pode ser revertida somente pela repolarizaçâo da membrana ao seu valor negativo de potencial de repouso, no qual o canal muda para o estado de repouso. Essa mudança leva algum tempo, porque os canais deixam o estado inativado de modo relativamente lento (Figura 7-8).

Esses efeitos variáveis e dependentes do tempo da despolarização sobre a g_{Na} são determinadas pela cinética de dois mecanismos de abertura e fechamento dos canais de Na^+. Cada canal de Na^+ tem *uma comporta de ativação* que está fechada enquanto o potencial de membrana está no repouso e que é aberta pela despolarização. Uma *comporta de inativação* está aberta durante o potencial de repouso e se fecha depois que o canal se abre em resposta à despolarização. O canal conduz Na^+ por um breve período durante a despolarização, quando as *duas* comportas estão abertas (Figura 7-9). A repolarização reverte os dois processos, fechando a comporta de ativação e abrindo a de inativação.

O potencial de ação pode ser reconstruído a partir das propriedades dos canais de sódio e de potássio

Hodgkin e Huxley foram capazes de ajustar suas medidas da condutância da membrana a uma série de equações empíricas que descrevem completamente as condutâncias de Na^+ e de K^+ em função do potencial de membrana e do tempo. Utilizando essas equações e valores medidos para as propriedades passivas do axônio, eles calcularem a forma e a velocidade de condução do potencial de ação.

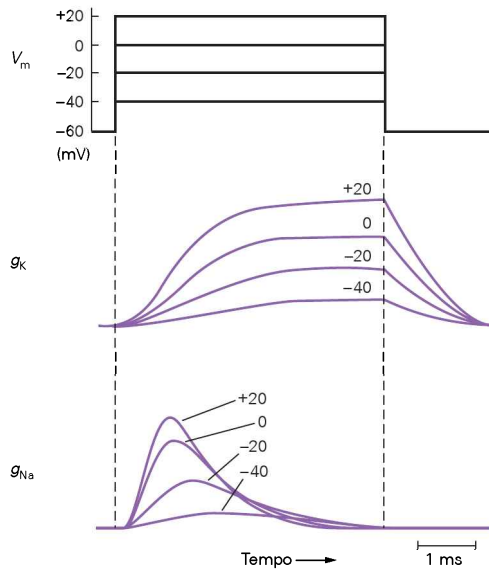



Figura 7-7 Respostas dos canais de K^+ e Na^+ à despolarização prolongada. Aumentos na despolarização provocam aumentos graduais nas condutâncias de K^+ e de Na^+ (g_K e g_{Na}), o que reflete a proporcional abertura de milhares de canais de K^+ e de Na^+ dependentes de voltagem. Os canais de Na^+ abrem mais rapidamente que os canais de K^+. Enquanto a despolarização é mantida, os canais de Na^+ se fecham após sua abertura em razão do fechamento da comporta de inativação. Os canais de K^+ permanecem abertos porque eles não possuem o rápido processo de inativação.

Figura 7-8 Canais de sódio se mantêm inativados por poucos milissegundos após uma corrente despolarizante. Se o intervalo (Δt) entre dois pulsos despolarizantes (P_1 e P_2) é breve, o segundo pulso produz um menor aumento em g_{Na}, porque muitos dos canais de Na^+ permanecem inativados após o primeiro pulso. Quanto maior o intervalo entre os pulsos, maior o aumento na g_{Na} durante o segundo pulso, porque grande parte dos canais se recupera da inativação durante o período de repolarização e retorna ao estado de repouso quando o segundo pulso inicia. O curso de tempo de recuperação a partir da inativação seguida da repolarização contribui para determinação do curso de tempo do período refratário do potencial de ação.

A forma do potencial de ação calculada teoricamente foi quase idêntica à forma registrada no axônio sem fixação de voltagem. Essa estreita concordância indica que o modelo matemático desenvolvido por Hodgkin e Huxley descreve de modo preciso as propriedades dos canais essenciais para a geração e propagação do potencial de ação. Mais de meio século depois, o modelo de Hodgkin-Huxley se mantém como o modelo quantitativo de maior sucesso em neurociência, se não em toda a biologia.

De acordo com o modelo de Hodgkin-Huxley, um potencial de ação envolve a seguinte sequência de eventos: a despolarização da membrana causa a abertura rápida dos canais de Na^+ (um aumento da g_{Na}), resultando em um fluxo de corrente de Na^+ para dentro. Essa corrente, ao descarregar a capacitância da membrana, causa despolarização adicional, levando à abertura de mais canais de Na^+, resultando em um aumento ainda maior do fluxo de corrente para dentro. Esse processo regenerativo leva o potencial de membrana em direção ao E_{Na}, causando a fase ascendente do potencial de ação[2]. A despolarização limita a duração do potencial de ação de duas formas: (1) gradualmente inativa os canais de Na^+ dependentes de voltagem, reduzindo, portanto, a g_{Na}, e (2) abre, com algum retardo, os canais de K^+ dependentes de voltagem, aumentando, assim, a g_K. Por consequência, a corrente de Na^+ que flui para dentro é seguida por uma corrente de K^+ que flui para fora e tende a repolarizar a membrana (Figura 7-10).

Na maioria das células nervosas, o potencial de ação é seguido por um *pós-potencial* hiperpolarizante, uma mudança transitória do potencial de membrana para valores mais negativos do que o potencial de repouso. Essas alterações breves no V_m ocorrem porque os canais de K^+ que abrem durante a fase de repolarização do potencial de ação permanecem abertos por algum período após o retorno do V_m ao seu valor de repouso. Alguns milissegundos se passam até que todos os canais de K^+ se fechem. Durante esse período, quando a permeabilidade da membrana ao K^+ é maior do que a do estado de repouso, o V_m é um pouco maior (mais negativo) do que o valor normal do repouso, ficando mais próximo ao valor do E_K (Figura 7-10).

O efeito combinado desse aumento transitório na condutância de K^+ e a inativação residual dos canais de Na^+ (ver Figura 7-10) são a base do *período refratário absoluto*, um breve período que segue o potencial de ação onde é impossível gerar outro potencial de ação. À medida que os

[2] À primeira vista, parece inconsistente dizer que a corrente flui *para fora* através da membrana quando a célula é despolarizada experimentalmente (ver Figura 6-2C), enquanto se atribui a despolarização durante o início da geração do potencial de ação à corrente de Na^+ que flui *para dentro*. Na verdade, em ambos os casos, a corrente através da capacitância da membrana (C_m) flui para fora. Simplesmente por convenção, descreve-se a direção da corrente injetada através do microeletrodo como a direção em que a corrente deixa a célula através da capacitância da membrana, ao passo que a direção da corrente iônica da membrana é descrita como a direção do movimento das cargas através dos canais.

Figura 7-9 Os canais de Na^+ dependentes de voltagem apresentam duas comportas que respondem de maneira oposta à despolarização. Durante o repouso, a comporta de ativação permanece fechada, e a de inativação, aberta (**1**). Um estímulo despolarizante leva à abertura da comporta de ativação, permitindo o influxo de íons Na^+ através do canal, seguida pelo fechamento da comporta de inativação (**2**). Com o fechamento da comporta de inativação, o canal entra no estado inativado (**3**). Durante a repolarização, a comporta de inativação se abre, e a de ativação se fecha, enquanto o canal retorna ao estado de repouso (**1**). O canal só está aberto durante um breve período, quando ambas as comportas, de ativação e de inativação, estão abertas (**2**).

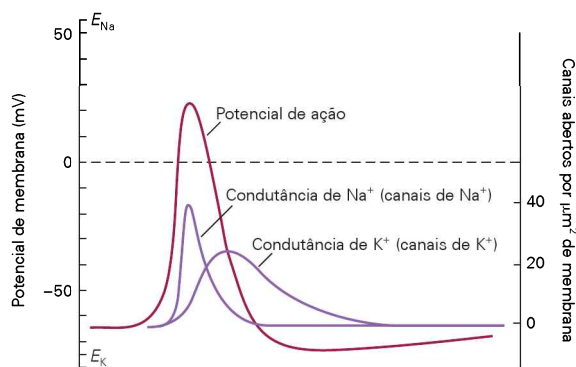
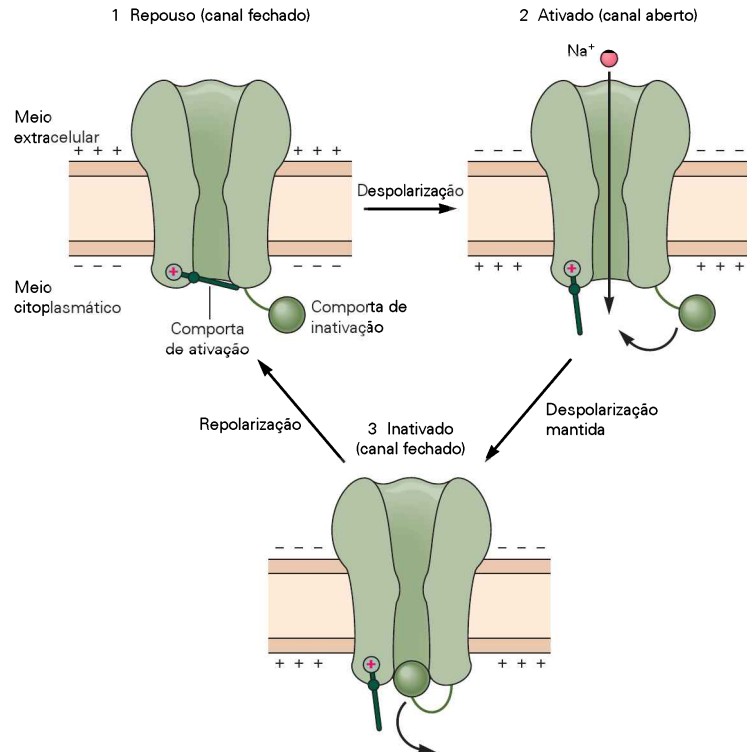



Figura 7-10 A abertura sequencial dos canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem gera o potencial de ação. Uma das maiores conquistas de Hodgkin e Huxley foi dissecar as alterações da condutância durante o potencial de ação em componentes separados atribuídos à abertura dos canais de Na^+ e de K^+. A forma do potencial de ação e as alterações de condutâncias envolvidas podem ser calculadas a partir das propriedades dos canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem. (Adaptada, com permissão, de Hodgkin e Huxley, 1952.)

canais de K^+ começam a se fechar e alguns canais de Na^+ se recuperam do estado de inativação, a membrana entra no *período refratário relativo*, durante o qual é possível gerar um potencial de ação, porém somente se for aplicado um estímulo mais forte do que o normalmente utilizado para atingir o limiar. Juntos, esses períodos refratários costumam durar apenas 5-10 ms.

As duas características do potencial de ação previstas pelo modelo de Hodgkin-Huxley foram seu limiar e seu comportamento tudo-ou-nada. Uma fração de um milivolt pode ser a diferença entre um estímulo subliminar e um estímulo que gera o potencial de ação. Esse fenômeno de tudo-ou-nada pode parecer surpreendente se for considerado que a g_{Na} aumenta de uma forma estritamente *gradual* com o aumento de despolarização (ver Figura 7-7). Cada incremento de despolarização eleva o número de canais de Na^+ dependentes de voltagem que se abrem, aumentando, assim, gradualmente, a I_{Na}. Como, então, pode haver um discreto limiar para gerar um potencial de ação?

Embora uma pequena despolarização subliminar eleve o fluxo de I_{Na} para dentro, ela também aumenta duas correntes que fluem *para fora*, I_K e I_l, pelo aumento da força motriz eletroquímica agindo sobre os íons K^+ e Cl^-. Além disso, a despolarização eleva a g_K ao abrir gradualmente mais canais de K^+ dependentes de voltagem (Figura 7-7). Como as correntes I_K e I_l, que fluem para fora, aumentam com a despolarização, elas repolarizam a membrana e resistem à ação despolarizante do influxo de Na^+. Entretanto, devido à alta sensibilidade à voltagem e à rápida cinética de ativação dos canais de Na^+, a despolarização, por fim, atinge um ponto em que o aumento do fluxo de I_{Na} para dentro excede o aumento do fluxo de I_K e I_l para fora. Nesse ponto, existe uma resultante de fluxo de corrente iônica para dentro. Isso produz despolarização adicional, abrindo ainda mais canais de Na^+, de modo que a despolarização se torna regenerativa, levando o potencial de membrana ao pico máximo do potencial de ação. O valor específico do V_m no qual a resultante de corrente iônica ($I_{Na} + I_K + I_l$) muda de direção de fluxo de fora para dentro, depositando uma carga resultante positiva no lado interno da capacitância de membrana, é o limiar.

As variações nas propriedades dos canais iônicos dependentes de voltagem aumentam a capacidade de sinalização dos neurônios

O mecanismo básico da excitabilidade elétrica identificado por Hodgkin e Huxley no axônio gigante da lula parece ser universal em todas as células excitáveis: canais dependentes de voltagem conduzem corrente de Na^+ para dentro, seguida de corrente de K^+ para fora. Entretanto, agora sabe-se que existem muitos tipos de canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem codificados por subfamílias de genes relacionados que são expressos em diferentes células nervosas e musculares.

As propriedades biofísicas de vários canais de Na^+ e de K^+ podem diferir tanto qualitativa como quantitativamente dos canais caracterizados por Hodgkin e Huxley. Outras famílias de genes codificam canais dependentes de voltagem que são seletivos para os íons Ca^{2+} ou que possuem permeabilidade mista para os íons Na^+ e K^+. Além disso, a distribuição desses canais pode variar entre diferentes tipos de neurônios ou mesmo em função do local em um único neurônio. Essas diferenças no padrão de expressão do canal iônico têm consequências importantes na excitabilidade da membrana, como será discutido a seguir.

O sistema nervoso expressa uma ampla variedade de canais iônicos dependentes de voltagem

Canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem semelhantes aos descritos por Hodgkin e Huxley têm sido encontrados em quase todos os tipos de neurônios examinados. Além disso, a maioria dos neurônios possui os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem que abrem em resposta à despolarização da membrana. Um forte gradiente eletroquímico impulsiona os íons Ca^{2+} para dentro da célula, então esses canais originam um fluxo I_{Ca} *para* dentro que auxilia na despolarização da célula.

Algumas células nervosas e musculares possuem canais de Cl^- dependentes de voltagem que contribuem para a repolarização da membrana. Muitos neurônios possuem canais de cátion que são ativados lentamente por hiperpolarização (em vez da despolarização usual). Esses canais de cátion ativados por hiperpolarização (ou HCN) são permeáveis tanto aos íons K^+ como aos Na^+ e têm o potencial de reversão ao redor de –40 a –30 mV. Como resultado, eles originam um fluxo de corrente despolarizante para dentro, chamado de I_h, quando a membrana repolariza ao potencial negativo de repouso ou fica hiperpolarizada durante a inibição sináptica.

Cada tipo básico de canal iônico tem muitas variantes. Por exemplo, vários tipos de canais de K^+ dependentes de voltagem diferem em sua cinética de ativação, variação de voltagem de ativação e sensibilidade a vários ligantes. Quatro dessas variantes são particularmente importantes no sistema nervoso. (1) O canal de K^+ ativado lentamente, descrito por Hodgkin e Huxley, é chamado de *retificador de corrente tardio.* (2) O *canal de K^+ ativado por cálcio é* ativado pelo aumento intracelular de Ca^{2+} quando canais de Ca^{2+} próximos dependentes de voltagem se abrem em resposta à despolarização. Uma subclasse de canais de K^+ ativado por cálcio é dependente de voltagem. Entretanto, na ausência de Ca^{2+}, o canal necessita de uma despolarização muito grande e não fisiológica para abrir. A ligação do Ca^{2+} a um sítio na superfície citoplasmática do canal muda a voltagem com que o canal abriria para permitir que ele se abra a um potencial mais negativo. (3) O *canal de K^+ tipo A* é ativado rapidamente pela despolarização, quase tão rápido quanto o canal de Na^+. De modo semelhante ao canal de Na^+, ele é inativado rapidamente se a despolarização for prolongada. (4) O *canal de K^+ tipo M* requer somente uma pequena despolarização a partir do potencial de repouso para abrir. Entretanto, ele é ativado muito lentamente, necessitando dezenas de milissegundos para abrir. Uma característica do canal tipo M é que ele é *fechado* por um neurotransmissor, a acetilcolina.

De forma semelhante, pelo menos cinco tipos principais de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e oito tipos de canais de Na^+ dependentes de voltagem são expressos no sistema nervoso. Cada um desses subtipos principais é codificado por um gene diferente e possui muitas variantes estruturais e funcionais que são geradas por meio de corte-junção *(splicing)* alternativo ou pela combinação da subunidade α formadora do poro com diferentes tipos de subunidades auxiliares.

O axônio da lula pode gerar potencial de ação com apenas dois tipos de canais dependentes de voltagem. Por que, então, existem tantos tipos de canais dependentes de voltagem no sistema nervoso? A resposta é que neurônios com maior variedade de canais dependentes de voltagem possuem muito mais capacidade de processar informações complexas do que aqueles com somente dois tipos de canais. Abaixo estão descritas algumas formas pelas quais vários canais dependentes de voltagem influenciam a função neuronal.

A abertura e o fechamento dos canais iônicos dependentes de voltagem podem ser influenciados por vários fatores citoplasmáticos

Em um típico neurônio, a abertura e o fechamento de certos canais dependentes de voltagem podem ser modulados por vários fatores citoplasmáticos, proporcionando, assim, maior flexibilidade às propriedades de excitabilidade dos neurônios. Alterações nos níveis desses fatores citoplasmáticos podem ocorrer pela atividade do próprio neurônio ou por influência de outros neurônios.

A concentração de cálcio é um importante fator citoplasmático que modula a atividade do canal iônico. A corrente iônica através dos canais de membrana durante o potencial de ação geralmente não resulta em alterações apreciáveis das concentrações intracelulares da maioria das espécies iônicas. O íon cálcio é uma notável exceção a essa regra. A concentração de Ca^{2+} livre no citoplasma de célula em repouso é extremamente baixa, cerca de 10^{-7} M, várias ordens de magnitude abaixo da concentração de Ca^{2+} extracelular, que é aproximadamente de 2 mM. Por essa razão, a concentração de Ca^{2+} intracelular pode aumentar muitas vezes acima de seu valor de repouso como resultado do influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O aumento transitório na concentração de Ca^{2+} no lado de dentro da membrana aumenta a probabilidade de abertura dos canais de K^+ ativados por cálcio sensíveis à voltagem. Alguns canais de Ca^{2+} são eles

próprios sensíveis aos níveis intracelulares de Ca^{2+}, tornando-se inativados quando os íons Ca^{2+} que entram se ligam a sua superfície intracelular. Alterações nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} podem também influenciar uma variedade de processos metabólicos celulares, incluindo a liberação de neurotransmissores e a expressão gênica.

A atividade dos canais dependentes de voltagem pode também ser regulada pela ação dos neurotransmissores por meio do recrutamento de vias de segundo mensageiro (ver Capítulo 11). Essas vias podem alterar a atividade do canal por meio de vários mecanismos, incluindo a fosforilação direta de domínios intracelulares do canal ou por ligação direta de nucleotídeos cíclicos ou fosfolipídeos de membrana a domínios especializados em certos tipos de canais. Como é o caso dos efeitos das ligações de Ca^{2+}, essas vias afetam a cinética ou a sensibilidade do canal a variações de voltagem, ao invés de afetarem a permeabilidade dos canais abertos ao íon. A importância do Ca^{2+} citoplasmático e de outros segundos mensageiros no controle da atividade neuronal será vista em muitos contextos ao longo deste livro.

As propriedades de excitabilidade variam entre as regiões do neurônio

Diferentes regiões de um neurônio têm diferentes tipos de canais iônicos responsáveis por funções especializadas de cada região. O axônio, por exemplo, é especializado em conduzir sinais de forma fidedigna a longas distâncias; como tal, ele funciona como uma linha de retransmissão relativamente simples. Em contrapartida, as regiões de entrada, integração e saída de informação de um neurônio (ver Figura 2-9) realizam um processamento mais complexo da informação que recebem antes de passá-la adiante.

Os dendritos de muitos tipos de neurônios possuem canais iônicos dependentes de voltagem, incluindo canais de Ca^{2+}, K^+, HCN e Na^+. Quando ativados, esses canais ajudam na modulação da amplitude, curso de tempo e propagação dos potenciais sinápticos para o corpo celular. Em alguns neurônios, o potencial de ação pode ser propagado a partir da zona de gatilho no segmento inicial do axônio em direção retrógrada para os dendritos, influenciando, assim, a integração sináptica nos dendritos. Em outros neurônios, a densidade dos canais dependentes de voltagem nos dendritos é suficiente para gerar potencial de ação local, que pode, então, ser conduzido através do corpo celular para o segmento inicial do axônio.

A zona de gatilho no segmento inicial do axônio tem o menor limiar para a geração de potencial de ação, em parte porque possui uma concentração excepcionalmente alta de canais de Na^+ dependentes de voltagem. Além disso, essa zona tem canais iônicos dependentes de voltagem que são sensíveis a variações relativamente pequenas no potencial de repouso. Esses canais, portanto, possuem um papel crítico na transformação de potenciais sinápticos ou potenciais de receptores graduados em potenciais do tipo tudo-ou-nada. Exemplos incluem canais de K^+ tipo M e certos canais de K^+ tipo A, e uma classe de canais de Ca^{2+} ativados por baixa voltagem (ver a seguir).

A propagação do potencial de ação pelo axônio é mediada principalmente pelos canais de Na^+ e de K^+ dependentes de voltagem que funcionam de forma semelhante aos do axônio da lula. Nos axônios periféricos mielinizados, o mecanismo de repolarização do potencial de ação nos nodos de Ranvier é particularmente simples – o potencial de ação é terminado pela rápida inativação dos canais de Na^+ combinada com uma grande corrente de vazamento de K^+ para fora. Os canais de K^+ dependentes de voltagem têm um papel relativamente pequeno na repolarização do potencial de ação nesses axônios periféricos. Em contrapartida, alguns axônios mielinizados centrais possuem um número significante de canais de K^+ dependentes de voltagem importantes para a repolarização nos seus nodos. Além disso, ambos os axônios mielinizados, central e periférico, têm uma densidade apreciavelmente alta de canais de K^+ sob a bainha de mielina perto das duas extremidades de cada segmento internodal. A função normal desses canais de K^+ é suprimir qualquer potencial de ação que possa ser gerado pela membrana do axônio sob a bainha de mielina. Em doenças desmielinizantes, esses canais tornam-se expostos, inibindo a capacidade do axônio desmielinizado em conduzir potenciais de ação (ver Capítulo 6).

Terminais pré-sinápticos nas sinapses químicas comumente possuem alta densidade de canais Ca^{2+} dependentes de voltagem. A chegada do potencial de ação no terminal abre esses canais, causando um influxo de Ca^{2+} que desencadeia a liberação de neurotransmissores (Capítulo 12).

As propriedades de excitabilidade variam entre os tipos de neurônio

Por meio da expressão de distintos complementos de canais iônicos, as propriedades elétricas do neurônio podem ser ajustadas para corresponder à demanda dinâmica da informação que é processada. Então, embora a função do neurônio seja definida em grande parte pelas aferências e eferências sinápticas a outros neurônios, as propriedades de excitabilidade da célula também são um fator crítico na função celular.

Dois aspectos na excitabilidade são importantes: (1) controle da forma do potencial de ação e (2) codificação do potencial de ação, processo pelo qual os potenciais de receptores ou potenciais sinápticos são convertidos em padrões temporais de potenciais de ação. Essas duas características variam amplamente entre diferentes tipos de neurônios. Dos canais dependentes de voltagem, os canais de K^+ exibem a maior diversidade funcional. Diferenças na expressão dos canais de K^+ são fatores-chave na determinação de distintas propriedades de excitabilidade de diferentes classes de neurônios.

É a proporção dos diferentes tipos de canais dependentes de voltagem nas regiões de entrada e de integração de informações da célula que determina como neurônios respondem às aferências sinápticas. Por exemplo, células com diferentes combinações de canais respondem de forma diferente a uma aferência excitatória constante. Algumas células respondem com um único potencial de ação, outras com uma sucessão de potenciais de ação com uma frequência de disparos constante, e ainda outras com sucessão de disparos de potencial de ação tanto em aceleração como em desaceleração. A presença combinada de certos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e canais HCN gera um mar-

ca-passo de corrente que permite alguns neurônios dispararem espontaneamente na ausência de qualquer aferência externa (Figura 7-11D).

A frequência de disparos da maioria dos neurônios satura à medida que a força da aferência sináptica aumenta, atingindo uma frequência máxima que não é particularmente alta. Entretanto, certas classes de neurônios têm uma dinâmica excepcionalmente ampla e são capazes de disparar potenciais da ação a uma frequência muito alta devido a um período refratário incomumente breve. Essa alta frequência de disparos é de particular importância no sistema auditivo, onde os neurônios devem responder às ondas sonoras de frequências muito altas. O curto período refratário é causado, em parte, pela expressão nos neurônios auditivos de canais de K^+ dependentes de voltagem do tipo K_v3, que se fecham de modo extremamente rápido após a repolarização, resultando em um pós-potencial hiperpolarizante muito curto.

Alguns tipos de aferências sinápticas ao neurônio modulam a função dos canais dependentes de voltagem e, portanto, modulam a resposta da célula a outras informações aferentes. Por exemplo, em alguns neurônios, uma aferência sináptica hiperpolarizante estável torna a célula menos excitável pela redução da inativação dos canais de K^+ tipo A, que ocorre normalmente durante o potencial de repouso da célula. Em outros neurônios, essa hiperpolarização estável torna a célula *mais* excitável, porque reduz a inativação de uma classe particular de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. As propriedades de disparo dos neurônios podem também ser moduladas por alteração na função de certos canais iônicos dependentes de voltagem, como os canais de K^+ tipo M, por meio de ativação sináptica por segundos mensageiros (Figura 7-11A-C).

Embora potenciais de ação em neurônios em condições constantes apresentem forma constante, a duração e a amplitude do potencial de ação podem variar, dependendo da atividade neuronal intrínseca e das aferências sinápticas extrínsecas. Tais alterações podem ser particularmente proeminentes em regiões de aferência e de eferência do neurônio. Quanto maior a duração do potencial de ação, maior o tempo de abertura dos canais iônicos dependentes de voltagem e, portanto, maior o influxo de íons Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Alterações na duração do potencial de ação, portanto, podem ter um papel importante em influenciar eventos que são sensíveis aos níveis citoplasmáticos de Ca^{2+}, como abertura e fechamento de canais iônicos, liberação de neurotransmissores, alteração de longa duração da força sináptica, e expressão gênica.

Aferências sinápticas extrínsecas podem modular a forma do potencial de ação, ativando vias de segundos mensageiros que modulam a atividade de certos canais iônicos dependentes de voltagem (ver Capítulo 11). A modulação intrínseca mais comum ocorre durante os disparos de alta frequência, onde há um crescimento progressivo de inativação dos canais de K^+ dependentes de voltagem, que leva ao progressivo aumento da duração dos últimos potenciais de ação da salva. Algumas das implicações funcionais dessas alterações na forma do potencial de ação são consideradas em capítulos posteriores.

Os mecanismos de dependência de voltagem e a permeação dos íons são inferidos por medidas eletrofisiológicas

As equações empíricas derivadas por Hodgkin e Huxley descreveram com bastante sucesso como o fluxo de íons através dos canais de Na^+ e de K^+ é capaz de gerar o potencial de ação. Entretanto, essas equações descrevem o processo de excitação principalmente em termos de alterações em condutância e corrente da membrana. Elas dizem pouco sobre os mecanismos que ativam e inativam os canais em resposta a mudanças no potencial de membrana ou sobre a seletividade a íons específicos.

O conhecimento sobre as propriedades das moléculas dos canais iônicos foi muito aprimorado pelos estudos das correntes através de canais únicos pela técnica de fixação de membrana (*patch-clamp*) (ver Quadro 5-1). Os experimentos de fixação de membrana mostram que os canais dependentes de voltagem geralmente possuem apenas dois estados de condutância, aberto e fechado. Registros unitários de canais de Na^+ dependentes de voltagem mostram que, em resposta à despolarização, um canal se abre em um padrão tudo-ou--nada, conduzindo breves pulsos de correntes de amplitude constante, porém de duração variável (Figura 7-12). Enquanto a despolarização é mantida, o estado aberto do canal é rapidamente terminado pela inativação. As condutâncias típicas de canais únicos de Na^+, K^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem variam de 1 a 20 pS, dependendo do tipo de canal. Uma classe de canal de K^+ ativado por Ca^{2+} tem uma condutância extraordinariamente alta de cerca de 200 pS.

Os canais de sódio dependentes de voltagem abrem e fecham em resposta à redistribuição de cargas dentro do canal

Nos estudos originais com o axônio da lula, Hodgkin e Huxley sugeriram que um canal dependente de voltagem tem uma corrente resultante, *carga de abertura e de fechamento (gating charge – carga de comporta)*, em algum lugar na membrana. Eles postularam que mudanças no potencial de membrana causam o movimento dessa carga através do campo elétrico da membrana, resultando em mudanças conformacionais que abrem e fecham o canal.

Eles ainda anteciparam que o movimento das cargas poderiam ser medido. Por exemplo, eles postularam que a despolarização moveria as cargas positivas de perto da superfície interna em direção à superfície externa da membrana, devido à interação da carga com o campo elétrico da membrana. Esse movimento reduziria a resultante de separação das cargas através da membrana e assim tenderia a hiperpolarizar a membrana. Para manter a membrana com um potencial constante durante o experimento de fixação de voltagem, um pequeno componente extra de fluxo de corrente capacitiva para fora, *a corrente de comporta (gating current)*, deveria ser gerada pela fixação de voltagem para neutralizar esse rearranjo de cargas dentro da membrana.

Essas previsões de Hodgkin e Huxley foram posteriormente confirmadas por meio do exame da corrente da membrana utilizando técnicas muito sensíveis. Foi mostrado que a corrente de comporta flui no início e no final dos pulsos despolarizantes de fixação de voltagem antes da abertura e do fechamento dos canais de Na^+ (Figura 7-13).

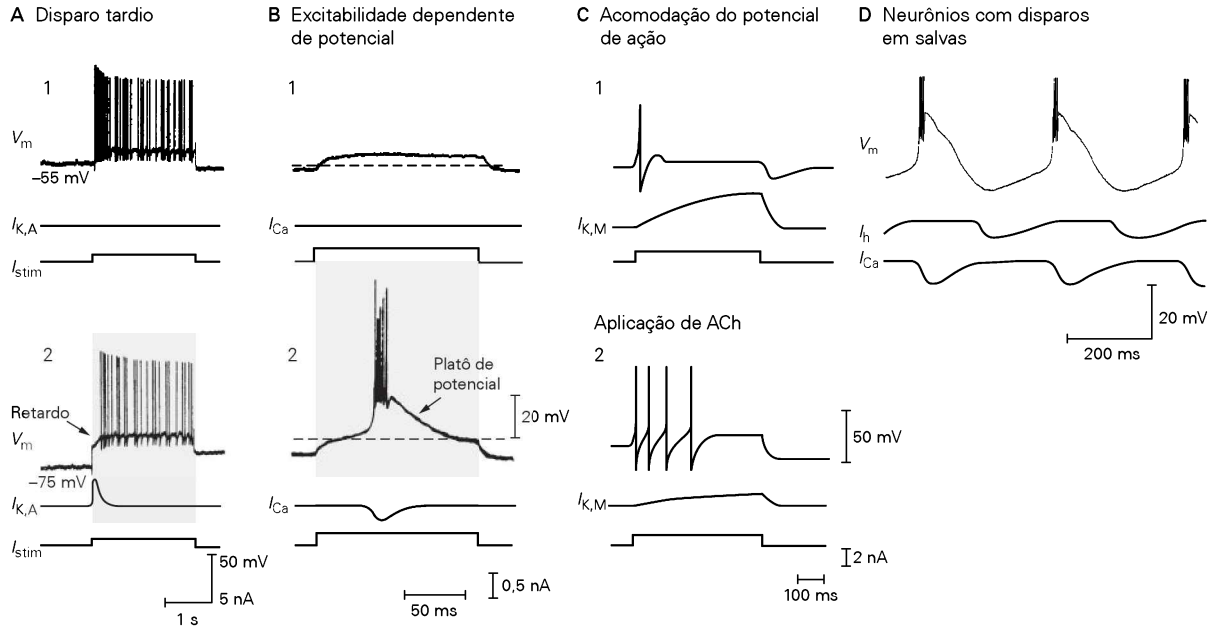



Figura 7-11 A resposta de um neurônio à aferência sináptica é determinada por seus canais iônicos dependentes de voltagem. A forma dos traçados das correntes iônicas na figura reflete a ativação e a inativação das condutâncias envolvidas durante as mudanças subliminares lentas no potencial da membrana. Na realidade, as correntes também mostram as rápidas alterações durante qualquer disparo de potencial de ação devido a grandes e rápidas mudanças na força motriz.

A. A injeção de um pulso de corrente despolarizante (I_{stim}) em um neurônio do núcleo do trato solitário normalmente gera uma imediata sucessão de potenciais de ação (**1**). Se a célula for, em um primeiro momento, fixada a um potencial de membrana hiperpolarizante, a sucessão de disparos é atrasada (**2**). Esse atraso é causado pelos canais de K^+ tipo A, que são ativados por aferências sinápticas despolarizantes. A abertura desses canais gera um fluxo de corrente de K^+ transitória para fora, I_{KA}, que leva brevemente o V_m para longe do limiar. Esses canais são inativados no potencial de repouso (–55 mV), mas a hiperpolarização estável remove a inativação. (Reproduzida, com permissão, de Dekin e Getting, 1987.)

B. Um pequeno pulso de corrente despolarizante injetada em um neurônio talâmico durante o repouso gera uma despolarização subliminar (**1**). Se o potencial de membrana for fixado em um nível hiperpolarizado, o mesmo pulso de corrente gera potenciais de ação em salva (**2**). A efetividade do pulso de corrente é aumentada devido à hiperpolarização, que causa a recuperação do estado de inativação de um tipo de canal de Ca^{2+} dependente de voltagem. O fluxo de corrente despolarizante para dentro através dos canais de Ca^{2+} (I_{Ca}) gera um platô de potencial de aproximadamente 20 mV que desencadeia uma salva de potenciais de ação. As linhas tracejadas indicam o nível normal do potencial de repouso. (Reproduzida, com permissão, de Llinás e Jahnsen, 1982.)

Os dados das partes A e B demonstram que a hiperpolarização estável, como pode ser produzida por aferência sináptica inibitória a um neurônio, pode afetar profundamente o padrão de disparos de potencial de ação do neurônio. Esse efeito varia enormemente entre tipos celulares e depende da presença ou ausência de tipos particulares de canais de Ca^{2+} e K^+ dependentes de voltagem.

C. As propriedades de disparos de potencial de ação dos neurônios do gânglio simpático são reguladas por neurotransmissores. (**1**) Uma corrente despolarizante prolongada normalmente resulta em um único potencial de ação. A despolarização ativa a corrente de K^+ que é ativada lentamente, a corrente M (I_{KM}). A cinética lenta de ativação dos canais tipo M permite que célula dispare um potencial de ação antes que o efluxo de K^+ através dos canais tipo M se torne suficiente para alterar o potencial de membrana a voltagens mais negativas, prevenindo a célula de disparar mais potenciais de ação (um processo chamado *acomodação*). (**2**) A liberação sináptica do neurotransmissor acetilcolina (ACh) nesse neurônio ativa uma via de segundo mensageiro que fecha os canais tipo M, permitindo que a célula dispare muitos potenciais de ação em resposta ao mesmo estímulo. (Ver também Figura 11-11.) (Reproduzida, com permissão, de Jones e Adams, 1987.)

D. Na ausência de aferência sináptica, os neurônios de relé do tálamo podem disparar espontaneamente em breves salvas de potenciais de ação. Essas salvas são produzidas pela corrente através de dois tipos de canais iônicos dependentes de voltagem. A despolarização gradual que leva ao disparo em salvas é provocada pelo fluxo de corrente para dentro através dos canais HCN (I_h), que possuem uma propriedade incomum de abrir em resposta a pulsos de voltagem hiperpolarizante. O disparo em salvas é gerado pelo fluxo de corrente de Ca^{2+} para dentro através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, que são ativados em níveis de despolarização relativamente baixos. Esse influxo de Ca^{2+} gera uma despolarização suficiente para atingir o limiar e gerar uma breve salva de potencias de ação dependentes de Na^+. A intensa despolarização durante a salva causa o fechamento dos canais HCN e a inativação dos canais de Ca^{2+}, permitindo, assim, o desenvolvimento da hiperpolarização entre as salvas de disparos. Essa hiperpolarização, por sua vez, abre os canais HCN, iniciando o próximo ciclo no ritmo. (Reproduzida, com permissão, de McCormick e Huguenard, 1992.)

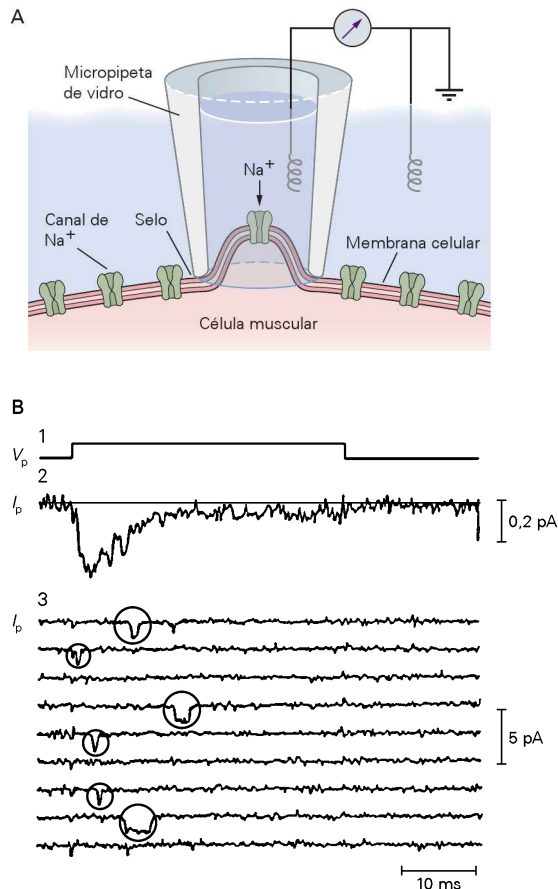



Figura 7-12 Canais iônicos individuais dependentes de voltagem abrem-se de maneira tudo-ou-nada.

A. Um pequeno fragmento de membrana contendo um único canal de Na^+ dependente de voltagem é eletricamente isolado do resto da célula por um eletrodo. A corrente de Na^+ que entra na célula através do canal é registrada pelo monitor de corrente conectado ao eletrodo na membrana (ver Quadro 5-1).

B. Registros de canais de Na^+ unitários de células musculares de ratos em culturas. (**1**) Curso temporal de um pulso de voltagem despolarizante de 10 mV aplicado através de um fragmento isolado de membrana (V_p = diferença de potencial através do fragmento – do inglês: *patch*). (**2**) A soma do fluxo de corrente para fora através do canal de Na^+ no fragmento durante 300 registros (I_p = corrente através do fragmento). O traçado foi obtido bloqueando os canais de K^+ com tetraetilamônio e subtraindo as correntes de vazamento e capacitiva eletronicamente. (**3**) Nove dos 300 registros, mostrando seis períodos de abertura de canal (**círculos**). Esses dados mostram que a corrente de Na^+ total registrada pela técnica convencional de fixação de voltagem (ver Figura 7-3B) pode ser explicada pela abertura e fechamento, de modo tudo-ou-nada, de um grande número de canais de Na^+. (Reproduzida, com permissão, de Sigworth e Neher, 1980.)

Uma análise dessa corrente proporcionou informações adicionais para os mecanismos de abertura e fechamento dependentes de voltagem. Por exemplo, revelou-se que a ativação e a inativação dos canais de Na^+ são processos acoplados. Durante um pulso despolarizante curto, o movimento resultante para fora da carga de abertura e de fechamento, dentro da membrana no início do pulso, é equilibrado por um movimento igual e oposto a essa carga no final do pulso. Entretanto, se o pulso for longo o suficiente para inativar os canais de Na^+, o movimento dessa carga de volta através da membrana no final do pulso será adiado. Algumas dessas cargas são então temporariamente imobilizadas; somente quando os canais de Na^+ se recuperam da inativação é que a carga fica livre para mover-se de volta através da membrana. Essa imobilização de carga indica que algumas das cargas de abertura e de fechamento não podem mover-se enquanto a comporta de inativação estiver fechada.

Para explicar esse fenômeno de imobilização, Clay Armstrong e Francisco Bezanilla propuseram que a inativação do canal de Na^+ ocorre quando o canal aberto (ativado) é bloqueado por um plugue amarrado (mecanismo de bola e corrente), prevenindo, assim, o fechamento da comporta de ativação (Figura 7-13B). Em apoio a essa ideia, a exposição do lado interno do axônio a enzimas proteolíticas seletivamente elimina a inativação e seu efeito sobre a carga de abertura e de fechamento. Os canais de Na^+ permanecem abertos durante a despolarização, e a imobilização da carga de abertura e de fechamento no final do pulso é eliminada – supostamente porque as enzimas clivam a "bola" de inativação.

Os canais de sódio dependentes de voltagem são seletivos para o sódio em função do tamanho, da carga e da energia de hidratação do íon

No Capítulo 5, foi visto como a estrutura do poro dos canais de K^+ pode explicar de que modo esses canais são capazes de selecionar os íons K^+ sobre os Na^+. O diâmetro estreito do filtro de seletividade do canal de K^+ (em torno de 0,3 nm) requer que um íon K^+ ou Na^+ seja desprovido de quase todas as suas águas de hidratação para entrar no canal, um evento energeticamente desfavorável.

O custo energético da desidratação do íon K^+ é bem compensado por sua estreita interação com os átomos de oxigênio eletronegativos dos grupos carbonila providos pelo suporte peptídico das quatro subunidades do filtro de seletividade do canal de K^+. Devido ao seu raio pequeno, um íon Na^+ tem um campo elétrico local maior do que o do íon K^+ e, portanto, interage mais fortemente com suas águas de hidratação do que o K^+. Por outro lado, o pequeno diâmetro do íon Na^+ impede a interação com os átomos de oxigênio eletronegativos dos grupos carbonila no filtro de seletividade. Assim, o alto custo energético resultante para desidratar o íon Na^+ o impede de entrar no canal.

Então, como o filtro de seletividade do canal de Na^+ seleciona os íons Na^+ sobre os K^+? Bertil Hille foi capaz de deduzir um modelo para o mecanismo de seletividade dos canais de Na^+ medindo a permeabilidade relativa do canal a vários tipos de cátions orgânicos e inorgânicos diferentes entre si em tamanho e ligação ao hidrogênio. Como estudado no Capítulo 5, o canal comporta-se como se tivesse um filtro ou um sítio de reconhecimento que seleciona parcialmente com base no tamanho, agindo, então, como um crivo molecular (ver Figura 5-1). Baseando-se no tamanho do maior cátion orgânico que pode permear prontamente o canal, Hille deduziu que o filtro de seletividade tem di-

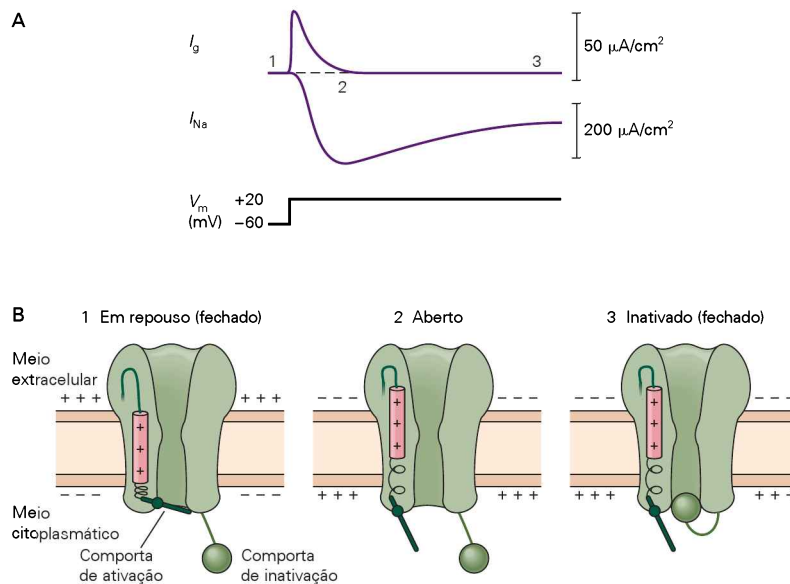



Figura 7-13 Alterações na distribuição da carga no canal de Na^+ estão associadas à abertura e ao fechamento do canal.

A. Quando a membrana é despolarizada, a corrente de Na^+ (I_{Na}) é ativada e, a seguir, inativada. A ativação da corrente de Na^+ é precedida por um breve fluxo de corrente para fora (I_g), refletindo o movimento de cargas positivas para fora através dos canais de Na^+, movimento associado com a abertura das comportas de ativação. Para detectar essas pequenas correntes de abertura e fechamento, é necessário bloquear o fluxo de corrente iônica através dos canais de Na^+ e de K^+ e subtrair matematicamente a corrente capacitiva devida à carga da bicamada lipídica. (Adaptada, com permissão, de Armstrong e Gilly, 1979).

B. Redistribuição da carga de abertura e fechamento e posições de comportas de ativação e de inativação quando um canal está em repouso, aberto e inativado. O **cilindro cor-de-rosa** representa uma região positivamente carregada contendo a carga de abertura e fechamento, que parece mover-se através do campo elétrico da membrana em resposta a alterações de voltagem. A despolarização a partir do estado de repouso causa a movimentação da carga de abertura e fechamento para fora, abrindo a comporta de ativação. A inativação fecha o canal, imobilizando essa carga.

mensões retangulares de 0,3 × 0,5 nm, grande o suficiente para acomodar um íon Na^+ em contato com uma molécula de água. Cátions com diâmetros maiores não podem passar pelo poro. Cátions menores que esse tamanho crítico passam através do poro, mas só depois de perderem a maior parte de suas águas de hidratação é que normalmente carregam em solução.

A facilidade com que os cátions orgânicos com boa capacidade de ligação com hidrogênio passam através do canal sugere que a parte da parede interna do canal é formada por resíduos de aminoácidos negativamente polarizados ou carregados que podem substituir as águas de hidratação do íon. Ao se diminuir o pH do líquido ao redor da célula, reduz-se a condutância do canal aberto, consistente com a titulação de um importante resíduo de ácido carboxílico carregado negativamente.

Com base nesses achados, Hille propôs que os canais de Na^+ selecionam íons por meio do seguinte mecanismo: grupos de ácido carboxílico de resíduos de glutamato ou de aspartato carregados negativamente na abertura externa do poro realizam o primeiro passo no processo de seleção, atraindo os cátions e repelindo os ânions. Os grupos negativos de ácido carboxílico, bem como outros átomos de oxigênio que revestem o poro, podem substituir as águas de hidratação, mas o grau de efetividade dessa substituição varia entre as espécies de íons. Por exemplo, a carga negativa de um ácido carboxílico é capaz de formar uma interação coulômbica mais forte com íons Na^+ menores do que com íons K^+ maiores. Como o canal de Na^+ é grande o suficiente para acomodar um cátion em contato com várias moléculas de água, o custo energético da desidratação não é tão grande quanto o custo para um canal de K^+. Como resultado dessas duas características, o canal de Na^+ é também capaz de selecionar íons Na^+ sobre os íons K^+. Recentemente, uma análise por cristalografia de raios X da estrutura de um canal de Na^+ dependente de voltagem de bactéria confirmou muitas das características-chave do modelo de Hille.

Os canais de potássio, sódio e cálcio dependentes de voltagem originam-se de um ancestral em comum e possuem estruturas semelhantes

Estudos moleculares detalhados revelaram que todos os canais de cátion dependentes de voltagem – os permeáveis aos íons K^+, Na^+ e Ca^{2+} – possuem uma arquitetura similar. De fato, a partir de estudos com bactérias, plantas, invertebrados e vertebrados, existem atualmente fortes evidências de que a maioria dos canais de cátion dependentes de voltagem origina-se de um ancestral em comum – talvez um canal de K^+ – que pode ser rastreado até um organismo unicelular que viveu há mais de 1,4 bilhão de anos, antes da evolução dos reinos animal e vegetal. A sequência de aminoácidos que se conservou durante a evolução ajuda a identificar os domínios que são essenciais para a função nos canais de cátion contemporâneos dependentes de voltagem.

Os canais de cátion dependentes de voltagem são compostos por subunidades α formadoras de poro, cada uma contendo um motivo que consiste em seis segmentos transmembrana (S1-S6). Uma sétima região hidrofóbica, a região P, conecta os segmentos S5 e S6. Ela forma uma alça no meio extracelular da membrana, que entra e sai da membrana e forma o filtro de seletividade do canal. Todos os canais de K^+ dependentes de voltagem consistem em quatro subunidades formadoras de poro, das quais cada uma contribui para uma região P do poro do canal completo. Os canais de Na^+ e de Ca^{2+} dependentes de voltagem consistem em uma grande subunidade formadora de poro contendo quatro repetições desse motivo básico (Figura 7-14). A sequência de aminoácidos da região S5-P-S6 dos canais de K^+ dependentes de voltagem é homóloga a dos canais de K^+ bacterianos com dois segmentos transmembrana.

Parece que o segmento S4 tem um papel particularmente importante na abertura e fechamento dependentes de voltagem. Esse segmento transmembrana contém um padrão distinto de aminoácidos, no qual cada terceira posição contém um resíduo de arginina ou lisina carregado positivamente. A presença de muitas cargas positivas dentro de um único segmento transmembrana é altamente incomum. Devido a esse padrão de cargas positivas estar presente em todos os canais dependentes de voltagem, mas ausente em canais que não são dependentes de voltagem, acredita-se que essa região possa ser um sensor de voltagem – aquela parte da proteína que transforma a des-

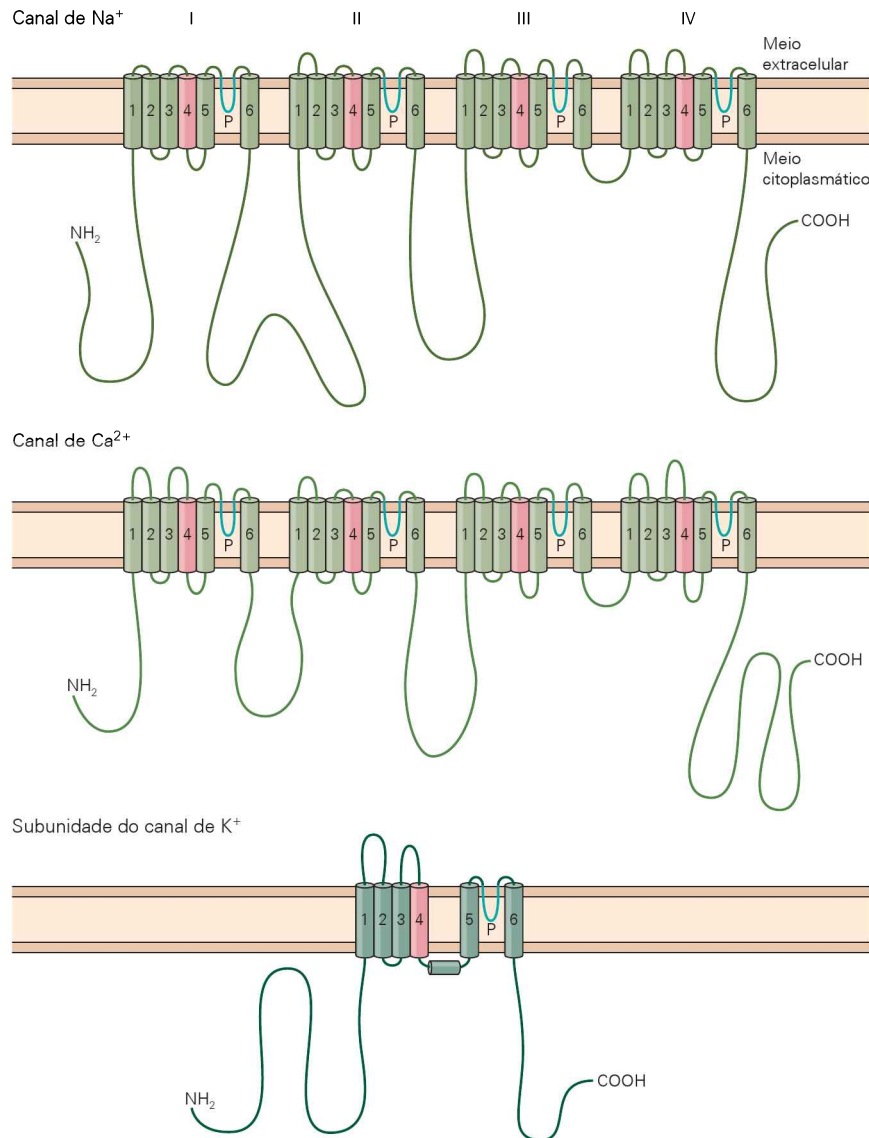



Figura 7-14 Os canais de cátion dependentes de voltagem possuem domínios homólogos na subunidade α. A subunidade α dos canais de Na^+ e de Ca^{2+} consiste em uma única cadeia polipeptídica com quatro repetições homólogas (I-IV) de um motivo básico que contém seis α-hélices transmembrana (S1-S6). A região P entre as α-hélices 5 e 6 que vai para dentro e para fora da membrana forma o filtro de seletividade. O segmento S4 tem carga líquida positiva. Em contrapartida, a subunidade α do canal de K^+ tem somente um domínio com seis α-hélices e uma região P; quatro subunidades α do canal de K^+ são agregadas para formar o canal completo (ver Figura 5-12A). (Adaptada, com permissão, de Catterall, 1988; Stevens, 1991.)

polarização da membrana celular em uma alteração conformacional que abre o canal. Essa ideia, corroborada por experimentos que usam mutagênese puntual, mostra que a neutralização das cargas positivas em S4 diminui a corrente de abertura e fechamento do canal e a sensibilidade à voltagem de ativação do canal.

A análise das estruturas dos canais dependentes de voltagem por cristalografia de raios X fornece informações sobre os mecanismos de abertura e fechamento desses canais

Como as cargas positivas em S4 se movem através do campo elétrico da membrana durante a abertura e o fechamento do canal? Como esse movimento em S4 é acoplado à abertura e ao fechamento do canal? Qual a relação entre a região sensível à voltagem e a região formadora do poro do canal? Informações para ajudar a responder a essas questões foram fornecidas por recentes estudos de estruturas por cristalografia de raios X dos canais de K^+ dependentes de voltagem do tipo retificador de corrente tardio de mamíferos, realizados por Rod MacKinnon e seus colaboradores, bem como por vários estudos utilizando mutagênese e outras abordagens biofísicas.

As estruturas do canal Kv1.2 e da quimera Kv1.2-2.1 obtidas por cristalografia de raios X mostram que a subunidade do canal de K^+ é composta por dois domínios. Os segmentos S1-S4 formam o domínio sensível à voltagem na periferia do canal, ao passo que a região S5-P-S6 forma o domínio do poro no eixo central do canal (Figura 7-15). A ideia de que o sensor de voltagem S1-S4 é um domínio separado é consistente com recentes achados que mostram que certas proteínas bacterianas contêm domínios S1-S4, mas não o domínio de poro. Uma dessas proteínas é a fosfatase sensível à voltagem, e uma segunda proteína forma o canal de próton dependente de voltagem.

No canal de K^+ bacteriano com dois segmentos transmembrana, as quatro hélices transmembrana internas, que correspondem às hélices S6 dos canais de K^+ dependentes de voltagem, formam um feixe tenso, que atravessa o terminal citoplasmático para formar a comporta do canal (ver Figura 5-16). No estado aberto, os terminais internos dessas hélices deslocam-se para fora para abrir a comporta, flexionando-se na dobra flexível de glicina. A estrutura da quimera Kv1.2-2.1 indica que a hélice S6 também se inclina nessa dobra conservada de glicina, de modo que o canal adota uma conformação aberta. Não é surpreendente que o canal Kv esteja no estado aberto, porque não há gradiente de voltagem através do canal nos cristais. Essa é uma situação semelhante à da membrana despolarizada a 0 mV, uma voltagem na qual os canais estão normalmente abertos.

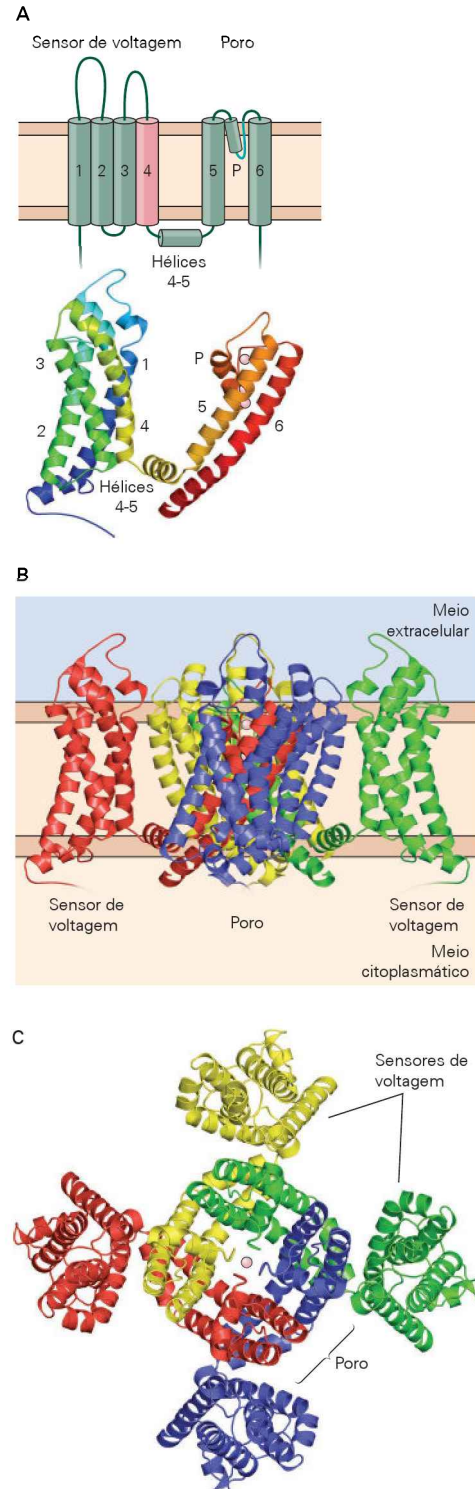



Figura 7-15 Estrutura cristalina usando raios X de um canal de K^+ dependente de voltagem. (Adaptada, com permissão, de Long, et al. 2007.)

A. Parte superior: Além das seis α-hélices transmembrana (S1-S6), uma subunidade do canal de K^+ dependente de voltagem contém uma pequena α-hélice (a hélice P) que faz parte da região P do filtro de seletividade, bem como uma α-hélice no meio citoplasmático da membrana que conecta as hélices transmembrana S5-P-S6 (4-5). **Parte inferior:** Um modelo de estrutura de raios X de uma única subunidade mostra as posições de seis hélices transmembrana, a hélice P, e a hélice ligante 4-5. Nota-se como a região S1-S4 com sensores de voltagem e a região S5-S6 formadora do poro estão localizadas em domínios separados. Dois íons K^+ ligados ao poro estão mostrados em **cor-de-rosa**.

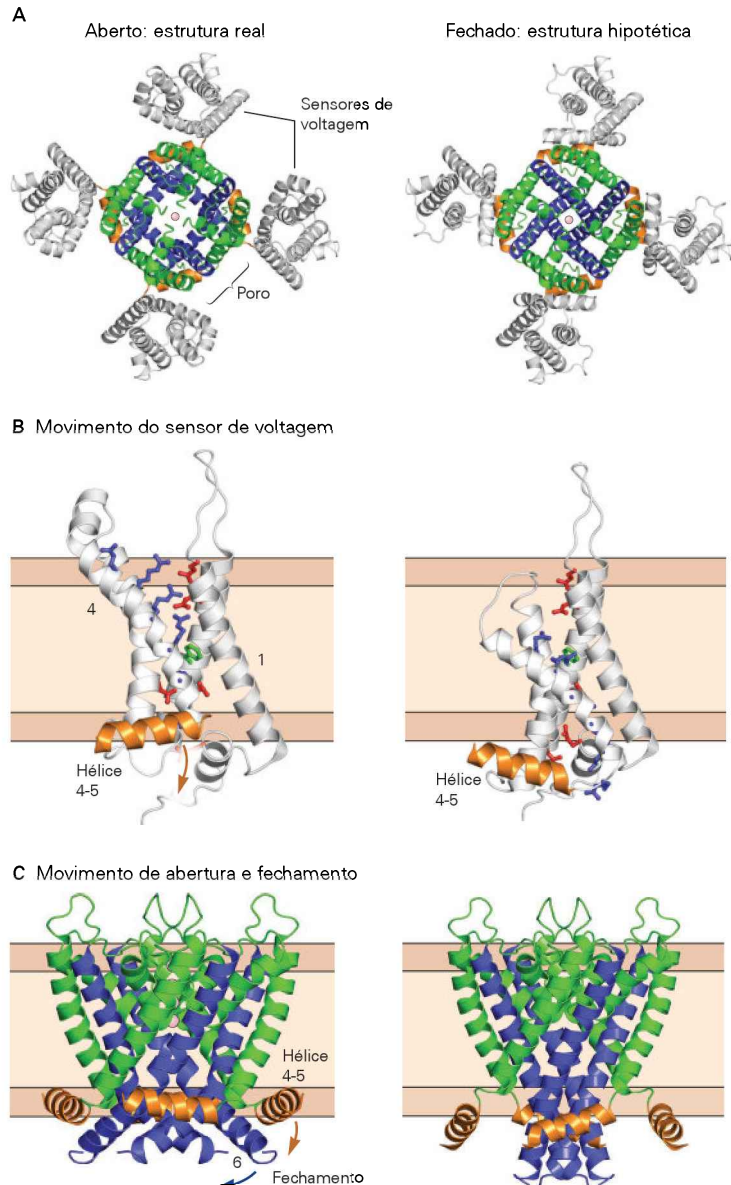
B. Visão lateral do canal de K^+ tetramérico dependente de voltagem. Cada subunidade individual é assinalada por cores diferentes. A subunidade vermelha está na mesma orientação da subunidade mostrada acima em A. A posição aproximada da bicamada lipídica está indicada (**cores em tons de bege**).

C. Visão de cima do lado externo do canal tetramérico. Os quatro sensores de voltagem (S1-S4) estão localizados na periferia, e a região formadora do poro do canal S5-P-S6 está no centro. Um íon potássio é mostrado no centro do poro (**cor-de-rosa**). (Adaptada, com permissão, de Long et al., 2007.)

Figura 7-16 Modelo de fechamento e abertura dependente de voltagem baseado em estruturas cristalinas usando raios X de dois canais de K⁺. Os desenhos à esquerda mostram a estrutura real de um canal de K^+ dependente de voltagem aberto (da estrutura de cristal mostrada na Figura 7-15). Os desenhos à direita mostram uma estrutura hipotética do canal de K^+ dependente de voltagem fechado, baseada em parte na estrutura da região do poro do canal de K^+ bacteriano KcsA contendo dois segmentos transmembrana no estado fechado. (Adaptada por Yu-hang Chen, com permissão, de Long et al., 2007.)

A. Visão de cima do lado externo do canal aberto e fechado. Nota-se como o poro central é constrito no estado fechado. Essa constrição previne o fluxo dos íons K^+ através do canal.

B. Visão lateral, paralela ao plano da membrana, do domínio S1-S4 sensor de voltagem. Resíduos de S4 carregados positivamente são mostrados como **bastões azuis**. No estado aberto, quando a membrana é despolarizada, quatro cargas positivas na hélice estão localizadas na metade externa da membrana, viradas para a solução externa. As cargas positivas no interior da membrana são estabilizadas por interações com resíduos carregados negativamente em S1 e S2 (**bastões vermelhos**). No estado fechado, quando o potencial de membrana é mais negativo, a região S4 se move para dentro, de modo que suas cargas positivas ficam na metade interna da membrana. O movimento de S4 para dentro leva a hélice de acoplamento S4-S5 no meio citoplasmático a mover-se para baixo.

C. Uma suposta alteração conformacional no poro do canal dependente de voltagem. Uma visão lateral da região tetramérica do poro do canal S5-P-S6 mostra a hélice acoplada S4-S5. A repolarização da membrana causa um movimento para baixo da hélice S4-S5, que força a hélice S6 interna do poro. Isso faz a hélice S6 flexionar na dobra de glicina, fechando; assim, a comporta do canal.

Uma questão de longa data no estudo de canais dependentes de voltagem é como as cargas no sensor de voltagem superam a mudança de energia desfavorável associada ao seu posicionamento dentro da membrana apolar, onde elas devem detectar o campo elétrico. A estrutura de cristal fornece algumas respostas para essa questão. Estudos de mutagênese indicam que quatro resíduos de arginina carregados positivamente na metade externa do segmento S4 provavelmente levam a maioria das cargas de abertura e de fechamento (cargas de comporta). No estado aberto, as quatro cargas positivas estão viradas para fora em direção ao meio extracelular da membrana, onde elas podem ser submetidas a interações energeticamente favoráveis com a água ou com os grupos carregados negativamente da bicamada de fosfolipídeos. As cargas positivas dos outros resíduos de S4 que estão na parte mais profunda dentro da bicamada lipídica são estabilizadas pelas interações com resíduos acídicos carregados negativamente nas hélices transmembrana S1-S3.

No momento, ainda não se tem estrutura de cristal para canais no estado fechado. Entretanto, McKinnon e colaboradores propuseram um modelo plausível para a abertura e o fechamento dependente de voltagem baseado na estrutura aberta do canal de K^+ dependente de voltagem e na estrutura fechada do canal de K^+ bacteriano de dois segmentos transmembrana (Figura 7-16). De acordo com esse modelo, a voltagem negativa dentro da célula exerce uma força sobre a hélice S4 carregada positivamente, fazendo-a mover-se 1,0 a 1,5 nm para dentro. Como resultado, os quatro resíduos em S4 carregados positivamente, que no estado despolarizado estão virados para o meio externo e detectam o potencial extracelular, agora se viram para o meio citoplasmático da membrana e detectam o potencial intracelular. Dessa forma, o movimento de cada segmento S4 deslocará 3-4 cargas eletrotônicas através do campo elétrico da membrana à medida que o canal transita entre os estados fechado e aberto, para que se mova um total de 12-16 car-

gas por canal tetramérico. Esse número é muito similar ao movimento total de cargas determinado pelas medidas das correntes de abertura e fechamento (*correntes de comporta*).

Como os movimentos de S4 são acoplados à comporta do canal? De acordo com esse modelo, o movimento do segmento S4 para dentro quando a voltagem da membrana torna-se negativa exerce uma força para baixo sobre a α-hélice que acopla os segmentos transmembrana S4 e S5. Essa hélice acoplada de S4-S5 fica aproximadamente paralela à membrana na sua superfície citoplasmática. No estado aberto, a hélice S4-S5 fica na extremidade interna da hélice de comporta S6. Como resultado, o movimento para baixo da hélice força S6, fechando a comporta. Sendo assim, acredita-se que o mecanismo de abertura e fechamento dependentes de voltagem baseie-se no acoplamento eletromecânico entre o domínio sensor de voltagem e o domínio do poro do canal. Embora esse modelo de acoplamento eletromecânico forneça uma explicação muito satisfatória de como mudanças na voltagem da membrana podem levar à abertura e ao fechamento do canal, para se ter uma resposta definitiva a esse problema-chave será necessária uma resolução da estrutura do estado fechado do canal dependente de voltagem.

A diversidade dos tipos de canais dependentes de voltagem é gerada por vários mecanismos genéticos

O mecanismo de conservação pelo qual a evolução procede – criando novas estruturas ou entidades funcionais pela duplicação, modificação, mistura e recombinação das sequências dos genes existentes – é ilustrado pelo desenho modular dos membros da extensa família de genes que codificam os canais de Na^+, K^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem. Esta família também inclui genes que codificam canais de K^+ ativados por cálcio, os canais HCN ativados por hiperpolarização, e um canal de cátion independente de voltagem e dependente de nucleotídeo cíclico importante para a fototransdução e para o olfato.

As diferenças funcionais entre esses canais são causadas por diferenças na sequência de aminoácidos no centro dos domínios transmembrana, bem como pela adição de domínios regulatórios à extremidade C-terminal citoplasmática das proteínas. Alguns desses domínios citoplasmáticos ligam Ca^{2+} ou nucleotídeos cíclicos, possibilitando que esses agentes regulem o fechamento e a abertura do canal (Figura 7-17).

Como visto no Capítulo 5, as quatro subunidades que compõem os canais de K^+ retificadores de corrente são ver-

Figura 7-17 Uma grande família gênica de canais dependentes de voltagem produz variantes de uma estrutura molecular em comum.
A. A topologia básica transmembrana de uma subunidade α de um canal de K^+ dependente de voltagem.
B. Muitos canais de K^+ que são primeiro ativados e depois inativados por despolarização prolongada possuem o segmento "bola e corrente" na sua porção N-terminal, que inativa o canal pelo fechamento da abertura interna.
C. Alguns canais de K^+ que requerem ambas, a despolarização e um aumento intracelular de Ca^{2+}, para serem ativados possuem um sítio de ligação para o Ca^{2+} na sua porção C-terminal.
D. Canais de cátions ativados por nucleotídeos cíclicos possuem um domínio de ligação para o nucleotídeo cíclico na sua porção C-terminal. Uma dessas classes de canais inclui os canais independentes de voltagem e ativados por nucleotídeo cíclico importantes para a transdução dos sinais sensoriais olfatórios e visuais. Outra subclasse consiste nos canais ativados por hiperpolarização (HCN) importantes para a atividade de marca-passo (ver Figura 7-11D). As alças P nestes canais não possuem os resíduos de aminoácidos-chave necessários para a seletividade aos íons K^+. Como resultado, esses canais não apresentam alto grau de discriminação entre Na^+ e K^+.
E. Os canais de K^+ retificadores de corrente, que são fechados por partículas bloqueadoras disponíveis no citoplasma, são formados por uma versão truncada de seu elemento básico estrutural, com somente duas regiões transmembrana e uma região P.

A Canal de K^+ ativado por despolarização e que não é inativado
Determinante de seletividade
Meio extracelular
Meio citoplasmático
NH_2
COOH
B Canal de K^+ ativado e inativado por despolarização
NH_2
COOH
C Canal de K^+ ativado por despolarização e por Ca^{2+}
NH_2
Local de ligação para o Ca^{2+}
COOH
D Canal de cátion ativado por nucleotídeo cíclico
NH_2
Local de ligação para nucleotídeo cíclico
COOH
E Canal de K^+ retificador de corrente
Local de bloqueio por Mg^{2+}-poliamina
NH_2
COOH

sões truncadas de um motivo estrutural fundamental; eles possuem somente a região P e suas duas regiões transmembrana associadas. A evolução forneceu a muitos desses canais um mecanismo extrínseco de sensibilidade à voltagem por meio da adição de sítio de ligação catiônico interno. Quando a célula é despolarizada, o Mg^{2+} citoplasmático ou poliaminas carregadas positivamente (pequenas moléculas orgânicas constituintes normais do citoplasma) são eletrostaticamente levados a esse sítio de ligação a partir do citoplasma, fechando o canal.

A inativação dos canais iônicos dependentes de voltagem é também mediada por diferentes módulos moleculares. Por exemplo, a inativação rápida de ambos os canais, de K^+ tipo A e de Na^+ dependente de voltagem, é mediada por um plugue ancorado que se liga na abertura interna do canal quando a comporta de ativação se abre. No canal de K^+ tipo A, o plugue é formado pela porção N-terminal citoplasmática da proteína do canal, ao passo que, no canal de Na^+ dependente de voltagem, ele é formado pela alça citoplasmática que conecta os domínios III e IV da subunidade α.

A grande variedade das propriedades de disparos de potencial de ação de diferentes neurônios e a capacidade de um único neurônio de adaptar seus disparos a uma variedade de aferências sinápticas depende da grande diversidade de canais iônicos expressos em todo o sistema nervoso. Mesmo uma única espécie iônica, como o K, pode atravessar a membrana através de vários tipos de canais distintos, cada qual com suas próprias características cinéticas, dependência de voltagem e sensibilidade a diferentes moduladores. Para os canais dependentes de voltagem, cinco mecanismos diferentes são responsáveis por essa diversidade. (1) Mais de um gene pode codificar subunidades α relacionadas dentro de uma classe de canal. Por exemplo, oito genes diferentes que codificam as subunidades α do canal de Na^+ dependente de voltagem são expressos no sistema nervoso de mamíferos. (2) As quatro subunidades α que formam o canal de K^+ podem ser codificadas por diferentes genes. Após a tradução, as subunidades α são, em alguns casos, mescladas e recombinadas, formando, assim, diferentes subclasses de canais heteromultiméricos. (3) Um único produto gênico sofrer corte-junção (*splicing)* alternativo, resultando em variações nas moléculas de RNA mensageiro (mRNA) que codificam a subunidade α. (4) O RNA que codifica uma subunidade α pode ser editado por modificação química de um único nucleotídeo, alterando, assim, a composição de um único aminoácido na subunidade do canal. (5) Um tipo de subunidade α pode ser combinado com diferentes subunidades acessórias para formar tipos de canais funcionalmente diferentes.

Essas subunidades acessórias (com frequência chamadas de subunidades β, γ ou δ) podem ser tanto do tipo citoplasmática como transmembrana e podem produzir uma ampla variedade de efeitos na função do canal. Por exemplo, algumas subunidades β aumentam a eficácia com a qual o canal é levado até a membrana. Outras subunidades regulam a abertura e o fechamento do canal, tanto aumentando como inibindo o acoplamento da despolarização com a abertura do canal. Em alguns canais de K^+, a subunidade α não possui o plugue de inativação ancorado; a associação de tais subunidades α com as subunidades β que possuam seus próprios plugues na porção N-terminal pode conferir ao canal a habilidade de inativação rápida. Diferente das subunidades α, não existe homologia conhecida entre as subunidades β, γ, e δ das três principais subfamílias de canais dependentes de voltagem.

Essas várias fontes de diversidade de canal também variam amplamente entre diferentes áreas do sistema nervoso, entre diferentes tipos de neurônios e entre diferentes compartimentos subcelulares de um determinado neurônio. A consequência dessa diferenciação regional é que mutações ou mecanismos epigenéticos que alteram a função dos canais dependentes de voltagem podem ter efeitos muito seletivos sobre a função neuronal ou muscular. O resultado é uma grande variedade de doenças neurológicas chamadas de canalopatias (ver Capítulo 14).

Visão geral

O potencial de ação é produzido quando os íons se movem através da membrana celular pelos canais dependentes de voltagem, alterando, assim, a separação de cargas através da membrana. Um influxo de Na^+, e em alguns casos de Ca^{2+}, despolariza a membrana e inicia o potencial de ação. Um efluxo de K^+, então, repolariza a membrana, restaurando a separação inicial de cargas. Um conjunto particularmente importante de canais dependentes de voltagem se abre sobretudo quando o potencial de membrana se aproxima do limiar para o potencial de ação; esses canais exercem um efeito marcante sobre o padrão de respostas geradas por um neurônio.

O conhecimento sobre a função dos canais foi obtido por estudos utilizando variações da técnica de fixação de voltagem – esses estudos permitem "espionar" o canal em atividade. E, por meio de estudos bioquímicos, de biologia molecular e cristalografia de raios X, obtém-se muitas informações sobre a estrutura dos canais – sobre a sequência primária de aminoácidos das proteínas que formam o canal e como essas proteínas adotam suas estruturas secundária, terciária e quaternária na membrana.

Agora essas duas abordagens têm sido combinadas para o melhor entendimento da relação entre a estrutura e a função desses canais: como a detalhada estrutura tridimensional da molécula e as propriedades químicas e físicas de resíduos individuais dão origem às notáveis propriedades de abertura e fechamento e de permeação dos canais dependentes de voltagem. Assim, em breve será possível entender o mecanismo molecular para essa habilidade notável dos canais dependentes de voltagem em gerar o potencial de ação. Essas informações sobre a função do canal têm duas implicações práticas importantes: elas permitirão compreender melhor as bases moleculares de certas doenças genéticas que envolvem mutações em genes de canais iônicos e possibilitarão o desenvolvimento de fármacos mais seguros e mais efetivos para tratar uma variedade de doenças que envolvem distúrbios na sinalização elétrica (como epilepsia, esclerose múltipla, miotonia e ataxia).

John Koester
Steven A. Siegelbaum

Leituras selecionadas

Armstrong CM, Hille B. 1998. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20:371–380.

Bezanilla F. 2008. How membrane proteins sense voltage. Nat Rev Mol Cell Biol 9:323–332.

Hille B. 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes,* 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance & Design: Reminiscences of Science in Peace and War.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Jan LY, Jan YN. 1997. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. Annu Rev Neurosci 20:91–123.

Llinás RR. 1988. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science 242:1654–1664.

MacKinnon R. 2003. Potassium channels. FEBS Lett 555:62–65.

Rudy B, McBain C. 2001. Kv3 channels: voltage-gated K^+ channels designed for high-frequency repetitive firing. Trends Neurosci 24:517–526.

Smart T. 2004. The state of ion channel research in 2004. Nat Rev Drug Discov 3:239–278.

Yu FH, Catterall WA. 2003. Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol 4(3):207.

Referências

Armstrong CM, Bezanilla F. 1977. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. J Gen Physiol 70:567–590.

Armstrong CM, Gilly WF. 1979. Fast and slow steps in the activation of sodium channels. J Gen Physiol 59:388–400.

Catterall WA. 1988. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 242:50–61.

Cole KS, Curtis HJ. 1939. Electric impedance of the squid giant axon during activity. J Gen Physiol 22:649–670.

Dekin MS, Getting PA. 1987. In vitro characterization of neurons in the vertical part of the nucleus tractus solitarius. II. Ionic basis for repetitive firing patterns. J Neurophysiol 58:215–229.

Heinemann SH, Terlau H, Stühmer W, Imoto K, Numa S. 1992. Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. Nature 356:441–443.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117:500–544.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol 108:37--77.

Isom LL, DeJongh KS, Catterall WA. 1994. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. Neuron 12:1183–1194.

Jiang Y, Lee A, Chen J, Ruta V, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. 2003. X-ray structure of a voltage-dependent K^+ channel. Nature 423:33–41.

Jones SW. 1985. Muscarinic and peptidergic excitation of bull-frog sympathetic neurones. J Physiol 366:63–87.

Jones SW, Adams PR. 1987. The M-current and other potassium currents of vertebrate neurons. In: LK Kaczmarek, IB Levitan (eds). *Neuromodulation: The Biological Control of Neuronal Excitability*, pp. 159–178. New York: Oxford Univ. Press.

Llinás R, Jahnsen H. 1982. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones *in vitro.* Nature 297:406–408.

Long SB, Tao X, Campbell EB, MacKinnon R. 2007. Atomic structure of a voltage-dependent K^+ channel in a lipid membrane-like environment. Nature 450:376–382.

McCormick DA, Huguenard JR. 1992. A model of electro-physiological properties of thalamocortical relay neurons. J Neurophysiol 68:1384–1400.

Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, et al. 1984. Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. Nature 312:121–127.

Papazian DM, Schwarz TL, Tempel BL, Jan YN, Jan LY. 1987. Cloning of genomic and complementary DNA from *Shaker,* a putative potassium channel gene from *Drosophila.* Science 237:749–753.

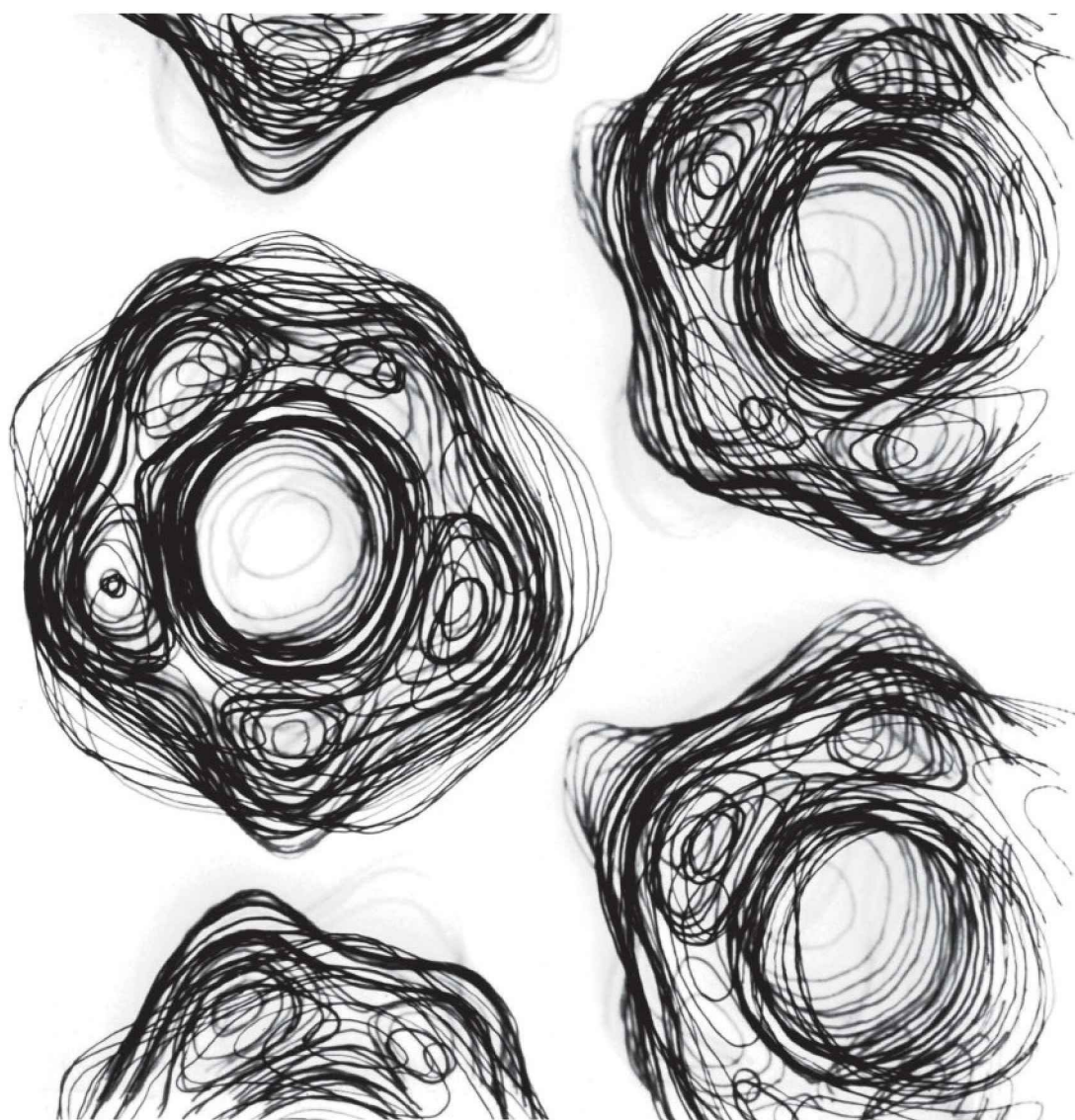
Payandeh J, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. 2011. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. Nature 475:353–59.

Sigworth FJ, Neher E. 1980. Single Na^+ channel currents observed in cultured rat muscle cells. Nature 287:447–449.

Stevens CF. 1991. Making a submicroscopic hole in one. Nature 349:657–658.

Vassilev PM, Scheuer T, Catterall WA. 1988. Identification of an intracellular peptide segment involved in sodium channel inactivation. Science 241:1658–1661.

Yang N, George AL Jr, Horn R. 1996. Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. Neuron 16:113–122.

Parte III

Página anterior

A estrutura dos canais/receptores colinérgicos nicotínicos é revelada pelas imagens de microscopia eletrônica. Essa reconstrução mostra o poro do canal e o contorno de suas cinco subunidades, como seriam vistos a partir da perspectiva da fenda sináptica. (Reproduzida, com permissão, de Nigel Unwin.)

A transmissão sináptica

III

NA PARTE II, FOI EXAMINADO COMO OS SINAIS ELÉTRICOS são iniciados e propagados dentro dos neurônios. A partir de agora será apresentada a transmissão sináptica, o processo pelo qual as células nervosas se comunicam. Um neurônio, em média, forma e recebe 1.000 a 10.000 conexões sinápticas, e o encéfalo humano contém, no mínimo, 10^{11} neurônios. Assim, 10^{14} a 10^{15} conexões sinápticas são formadas no encéfalo. Existem 1.000 vezes mais sinapses em um encéfalo do que os 100 bilhões de estrelas na galáxia. Felizmente, somente poucos mecanismos básicos constituem a base da transmissão sináptica nessas muitas conexões.

Com algumas exceções, a sinapse consiste em três componentes: (1) o terminal do axônio pré-sináptico, (2) o alvo na célula pós-sináptica e (3) a zona de aposição entre as células. Com base na estrutura da zona de aposição, as sinapses são classificadas em dois grupos principais: elétrica e química. Nas sinapses elétricas, o terminal pré-sináptico e a célula pós-sináptica estão em estreita aposição em regiões chamadas de *junções comunicantes*. A corrente gerada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico entra diretamente na célula pós-sináptica através de canais especializados que formam uma ponte entre as células, chamado de *canal de junção comunicante*, o qual conecta fisicamente os citoplasmas das células pré- e pós-sinápticas. Nas sinapses químicas, uma fenda (espaço) separa as duas células, de modo que elas não se comunicam através de canais comunicantes. Nestas sinapses, um potencial de ação na célula pré-sináptica leva à liberação de transmissores químicos do terminal nervoso. O transmissor difunde-se pela fenda sináptica e liga-se a moléculas receptoras na membrana pós-sináptica, de modo a regular a abertura ou o fechamento de canais iônicos na célula pós-sináptica. Isso leva a mudanças no potencial de membrana do neurônio pós-sináptico que podem excitar ou inibir o disparo de um potencial de ação.

Os receptores para transmissores podem ser classificados em dois grupos principais, dependendo de como eles controlam canais iônicos nas células pós-sinápticas. O primeiro tipo, o receptor ionotrópico, é um canal iônico que se abre quando o transmissor se liga a ele. O segundo tipo, o receptor metabotrópico, age indiretamente nos canais iônicos, ativando uma cascata bioquímica de segundos mensageiros dentro da célula pós-sináptica. Ambos os tipos de receptores podem causar excitação e inibição. A valência (excitação ou inibição) do sinal não depende da identidade do transmissor, mas sim das propriedades do receptor com o qual o transmissor interage. Um único transmissor pode produzir vários efeitos distintos por ativar diferentes tipos de receptores. Assim, a diversidade de receptores permite que um número relativamente pequeno de transmissores produza uma extensa variedade de ações sinápticas. Em sua maioria, os transmissores são moléculas de baixo peso molecular, mas alguns peptídeos também podem atuar como mensageiros nas sinapses. Técnicas de eletrofisiologia, bioquímica e biologia molecular têm sido utilizadas para caracterizar os receptores nas células pós-sinápticas que respondem a esses vários mensageiros químicos. Esses métodos também têm esclarecido a transdução de sinais intracelulares por vias de segundos mensageiros.

Nesta parte do livro, será considerada a transmissão sináptica em suas formas mais elementares. Primeiro, serão comparadas e contrastadas as duas classes principais de sinapses, químicas e elétricas (ver Capítulo 8). Em seguida, será apresentado um modelo de sinapse química no sistema nervoso periférico, a junção neuromuscular, com a sinapse entre o neurônio motor pré-sináptico e a fibra muscular esquelética pós-sináptica (ver Capítulo 9). Na sequência, serão examinados os princípios das sinapses químicas entre neurônios no sistema nervoso central, com foco na célula pós-sináptica e na integração de milhares de sinais sinápticos originados de múltiplos sinais pré-sinápticos, que en-

volvem tanto os sinais mediados por receptores ionotrópicos (ver Capítulo 10) quanto aqueles mediados por receptores metabotrópicos (ver Capítulo 11). Serão então considerados o terminal pré-sináptico e o mecanismo pelo qual neurônios liberam transmissores dos terminais pré-sinápticos, como a liberação do transmissor pode ser regulada pela atividade neuronal (ver Capítulo 12) e a natureza química dos neurotransmissores (ver Capítulo 13). Devido à complexidade da arquitetura molecular nas sinapses químicas, muitas doenças podem afetar a transmissão sináptica química (ver Capítulo 14). Um distúrbio considerado em detalhes nesta seção é a miastenia grave, uma doença que perturba a transmissão sináptica entre neurônios motores espinais e o músculo esquelético. A análise das anormalidades da transmissão sináptica associadas a doenças humanas é clinicamente importante. Ao mesmo tempo, estudos clínicos têm proporcionado uma visão crítica sobre os mecanismos subjacentes à função sináptica normal.

Parte III

8

Visão geral da transmissão sináptica

O QUE DÁ ÀS CÉLULAS NERVOSAS SUA HABILIDADE ESPECIAL para se comunicarem de modo tão rápido e com tamanha precisão? Foi visto anteriormente como os sinais são propagados *dentro* de um neurônio, de seus dendritos e do corpo celular para seu terminal axonal. Neste capítulo, é considerada a comunicação *entre* os neurônios, por meio do processo de transmissão sináptica.

O local especializado em que um neurônio se comunica com outro é chamado de *sinapse*, e a transmissão sináptica é fundamental para as funções neurais consideradas neste livro, como a percepção, os movimentos voluntários e o aprendizado.

Um neurônio médio forma vários milhares de conexões sinápticas e recebe um número similar. A célula de Purkinje do cerebelo, por exemplo, recebe até 100 mil sinapses. Embora muitas dessas conexões sejam altamente especializadas, todos os neurônios fazem uso de uma das duas formas básicas de transmissão sináptica: a elétrica ou a química. Além disso, a eficiência de ambas as formas pode ser aumentada ou diminuída pela atividade celular. Essa *plasticidade* sináptica é crucial para a memória e outras funções encefálicas superiores.

As sinapses elétricas são empregadas principalmente para enviar sinais de despolarização rápidos e estereotipados. Em contrapartida, as sinapses químicas são capazes de uma sinalização mais variável e, assim, podem produzir comportamentos mais complexos. Essas sinapses podem mediar tanto ações excitatórias quanto inibitórias nas células pós-sinápticas e produzem mudanças elétricas nas células pós-sinápticas que duram de milissegundos a muitos minutos. As sinapses químicas também servem para amplificar os sinais neuronais; assim, mesmo um pequeno terminal nervoso pré-sináptico pode alterar a resposta pós-sináptica de células grandes. Não é de surpreender que a maioria das sinapses no encéfalo seja química. Devido à transmissão sináptica química ter um papel central no entendimento do encéfalo e do comportamento, ela será examinada em detalhes nos próximos quatro capítulos.

As sinapses são elétricas ou químicas

O termo *sinapse* foi introduzido no início do século XX por Charles Sherrington para descrever a zona especializada de contato na qual um neurônio se comunica com outro. Esse local já tinha sido descrito histologicamente, com base na microscopia óptica, por Ramón y Cajal no final do século XIX.

Inicialmente, pensava-se que todas as sinapses operavam por meio da transmissão elétrica. Na década de 1920, contudo, Otto Loewi descobriu que o composto químico acetilcolina (ACh) transmite sinais do nervo vago para o coração. A descoberta de Loewi provocou um considerável debate na década de 1930, época em que era discutido se a sinalização química existia em outras sinapses, incluindo as sinapses entre o neurônio motor e o músculo esquelético, bem como as sinapses no encéfalo.

Duas correntes de pensamento emergiram, uma fisiológica e outra farmacológica. Cada uma defendia um único mecanismo para toda a transmissão sináptica. Liderados

por John Eccles (aluno de Sherrington), os fisiologistas argumentavam que a transmissão sináptica é elétrica, que o potencial de ação no neurônio pré-sináptico gera uma corrente que flui passivamente para a célula pós-sináptica. Os farmacologistas, liderados por Henry Dale, defendiam que a transmissão é química, que o potencial de ação no neurônio pré-sináptico leva à liberação de uma substância química que, por sua vez, inicia uma corrente na célula pós-sináptica. Com o avanço das técnicas fisiológicas e ultraestruturais, nas décadas de 1950 e 1960, tornou-se claro que ambas as formas de transmissão existem. Embora um transmissor químico seja usado na maioria das sinapses, algumas operam puramente por meio elétrico.

Quando a ultraestrutura das sinapses foi analisada com a utilização da microscopia eletrônica, foi possível identificar que as sinapses químicas e elétricas possuem estruturas diferentes. Nas sinapses químicas, os neurônios pré e pós-sinápticos são completamente separados por um espaço pequeno, chamado de fenda sináptica; não há continuidade entre o citoplasma de uma célula e o da célula seguinte. Em contrapartida, na sinapse elétrica, as células pré e pós-sinápticas comunicam-se por meio de canais especiais, os *canais de junção comunicante* (*gap-junction channels*), que diretamente conectam o citoplasma das duas células.

As propriedades funcionais principais desses dois tipos de sinapses estão resumidas na Tabela 8-1. A diferença mais importante pode ser observada ao se injetar uma corrente positiva na célula pré-sináptica para evocar uma despolarização. Em ambos os tipos de sinapses, a corrente na célula pré-sináptica deposita carga positiva no lado de dentro da membrana celular, despolarizando-a (ver Capítulo 6). Nas sinapses elétricas, uma parte da corrente entrará na célula pós-sináptica através do canal de junção comunicante, depositando carga positiva no interior da membrana e despolarizando-a. A corrente sai da célula pós-sináptica através da capacitância da membrana e pelos canais de repouso (Figura 8-1A). Se a despolarização exceder o limiar, canais iônicos dependentes de voltagem na célula pós-sináptica abrem-se e geram um potencial de ação. Ao contrário, nas sinapses químicas, não há uma via de baixa resistência direta entre as células pré e pós-sinápticas. Em vez disso, o potencial de ação no neurônio pré-sináptico inicia a liberação do transmissor químico, que se difunde pela fenda sináptica para interagir com os receptores na membrana da célula pós-sináptica (Figura 8-1B).

As sinapses elétricas proporcionam transmissão instantânea de sinais

Na transmissão sináptica excitatória das sinapses elétricas, os canais iônicos dependentes de voltagem nas células pré-sinápticas geram uma corrente que despolariza a célula pós-sináptica. Desse modo, esses canais não somente despolarizam a célula pré-sináptica acima do limiar para um potencial de ação, mas também geram uma corrente iônica suficiente para produzir uma mudança no potencial da célula pós-sináptica.

Para gerar uma corrente tão grande, o terminal pré-sináptico deve ser extenso o suficiente para que sua membrana contenha muitos canais iônicos. Ao mesmo tempo, a célula pós-sináptica deve ser relativamente pequena. Isso se deve ao fato de que uma célula pequena tem uma resistência de entrada mais alta (R_{in}) do que uma célula grande e, de acordo com a lei de Ohm ($\Delta V = I \times R_{in}$), sofre uma maior variação de voltagem (ΔV) em resposta a determinada corrente pré-sináptica (I).

A transmissão sináptica elétrica foi descrita pela primeira vez por Edwin Furshpan e David Potter na sinapse motora gigante do pitu (também chamado de lagostim, crustáceo de água doce), na qual a fibra pré-sináptica é muito maior que a fibra pós-sináptica (Figura 8-2A). Um potencial de ação gerado na fibra pré-sináptica produz um potencial pós-sináptico de despolarização, que com frequência excede o limiar para disparar um potencial de ação. Nas sinapses elétricas, o retardo sináptico – o tempo entre o potencial de ação pré-sináptico e o potencial pós-sináptico – é extremamente curto (Figura 8-2B).

Essa latência tão curta não é possível na transmissão química, que requer muitas etapas bioquímicas: a liberação de um transmissor pelo neurônio pré-sináptico, a difusão das moléculas do transmissor para a célula pós-sináptica, a ligação do transmissor a um receptor específico e a subsequente abertura ou o fechamento dos canais iônicos (todos descritos adiante neste capítulo). Dessa forma, apenas a corrente que flui diretamente de uma célula para a outra pode produzir a transmissão quase instantânea observada na sinapse motora gigante.

Outro aspecto da transmissão elétrica é que a mudança no potencial da célula pós-sináptica é diretamente relacionada ao tamanho e à forma da alteração do potencial da célula pré-sináptica. Mesmo quando uma corrente de despolarização subliminar é injetada no neurônio pré-sináptico, alguma corrente entra na célula pós-sináptica e a

Tabela 8-1 Propriedades que distinguem sinapses elétricas e químicas

Tipo de sinapse	Distância entre as membranas das células pré e pós-sinápticas	Continuidade citoplasmática entre as células pré e pós-sinápticas	Componentes ultraestruturais	Agente da transmissão	Retardo sináptico	Direção da transmissão
Elétrica	4 nm	Sim	Canais de junções comunicantes	Corrente iônica	Praticamente ausente	Normalmente bidirecional
Química	20–40 nm	Não	Vesículas pré-sinápticas e zonas ativas; receptores pós-sinápticos	Transmissor químico	Significativo: no mínimo 0,3 ms; geralmente, 1–5 ms ou mais	Unidirecional

A Fluxo de corrente em sinapses elétricas

B Fluxo de corrente em sinapses químicas

Pré-sináptico Pós-sináptico

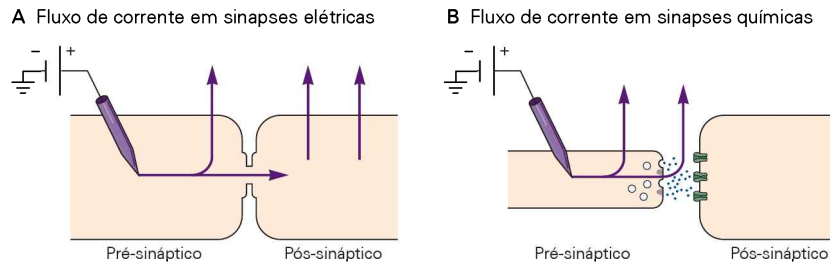



Figura 8-1 Propriedades funcionais das sinapses elétricas e químicas.

A. Em uma sinapse elétrica, parte da corrente injetada na célula pré-sináptica escapa por meio de canais iônicos de repouso (sem portão) na membrana celular. Entretanto, parte da corrente também flui para a célula pós-sináptica através de junções comunicantes, que conectam os citoplasmas das células pré e pós-sinápticas e proporcionam uma via de baixa resistência (alta condutância) para a corrente elétrica.

B. Nas sinapses químicas, toda a corrente injetada na célula pré-sináptica escapa para o fluido extracelular. Entretanto, a despolarização da membrana celular pré-sináptica resultante pode produzir um potencial de ação que resulta na liberação de moléculas neurotransmissoras que se ligam aos receptores na célula pós-sináptica. Essa ligação abre canais iônicos que iniciam uma mudança no potencial de membrana na célula pós-sináptica.

despolariza (Figura 8-3). Em contraste, nas sinapses químicas, a corrente na célula pré-sináptica deve atingir o limiar para iniciar um potencial de ação antes que possa liberar o transmissor e evocar uma resposta na célula pós-sináptica.

A maioria das sinapses elétricas pode transmitir tanto correntes de despolarização como de hiperpolarização. Um potencial de ação pré-sináptico que tem um pós-potencial de hiperpolarização grande produzirá uma mudança bifásica (despolarizadora-hiperpolarizadora) no potencial da célula pós-sináptica. A transmissão do sinal nas sinapses elétricas é similar à propagação passiva de um sinal elétrico subliminar ao longo dos axônios (ver Capítulo 6) e, portanto, é referida como *transmissão eletrotônica*. Em algumas junções comunicantes especializadas, os canais apresentam canais dependentes de voltagem que lhes permitem conduzir correntes de despolarização em uma só direção, da célula pré-sináptica para a célula pós-sináptica. Essas junções são chamadas de *sinapses retificadoras*. (A sinapse motora gigante do pitu é um exemplo.)

As células em uma sinapse elétrica são conectadas por canais de junção comunicante

A região de contato especializada entre dois neurônios em uma sinapse elétrica é chamada de junção comunicante (*gap junction*). Nessa sinapse, a separação (de 4 nm) entre dois neurônios é muito menor que o espaço normal, não

A Aparato experimental

Neurônio pré-sináptico: fibra gigante lateral

Sinapse elétrica

Neurônio pós-sináptico: fibra motora gigante

Injeção de corrente

Eletrodo pré-sináptico → Potencial pré-sináptico

Eletrodo pós-sináptico → Potencial pós-sináptico

Injeção de corrente

Pré Pós

B Transmissão sináptica elétrica

mV 100 50 0

Pulso de corrente para a fibra pré-sináptica

50 25 0

0 1 2 3 4 ms

Figura 8-2 A transmissão sináptica elétrica foi demonstrada pela primeira vez na sinapse motora gigante do pitu. (Adaptada, com permissão, de Furshpan e Potter, 1957 e 1959.)

A. A fibra gigante lateral que percorre o cordão nervoso é o neurônio pré-sináptico. A fibra motora gigante, que se projeta do corpo celular no gânglio para a periferia, é o neurônio pós-sináptico. Os eletrodos para a passagem da corrente e para o registro da voltagem estão posicionados dentro das células pré e pós-sinápticas, respectivamente.

B. A transmissão na sinapse elétrica é praticamente instantânea – a resposta pós-sináptica surge em uma fração de milissegundo após a estimulação pré-sináptica. A **linha tracejada** mostra como as respostas das duas células se correlacionam no tempo. Nas sinapses químicas, há um atraso (o retardo sináptico) entre os potenciais pré e pós-sinápticos (ver Figura 8-8).

Pulso de corrente na célula pré-sináptica

Registro de voltagem na célula pré-sináptica

Registro de voltagem na célula pós-sináptica

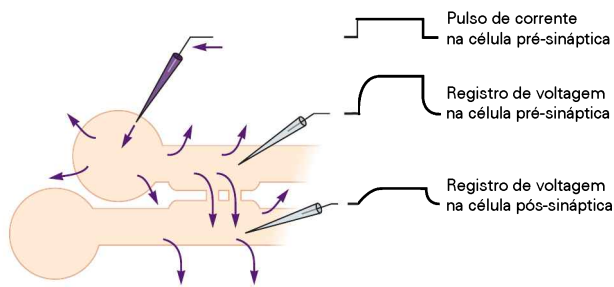



Figura 8-3 A transmissão elétrica é graduada e ocorre mesmo quando a corrente na célula pré-sináptica está abaixo do limiar para desencadear um potencial de ação. Isso pode ser demonstrado ao se despolarizar a célula pré-sináptica com um pulso de corrente pequeno por meio de um eletrodo, enquanto o potencial de membrana é registrado com um segundo eletrodo. Um estímulo de despolarização subliminar causa uma despolarização passiva nas células pré e pós-sinápticas. (Uma corrente para fora da célula, de despolarização, é indicada por uma deflexão para cima.)

sináptico, entre neurônios (de 20 nm). Esse espaço estreito é atravessado pelos canais de junção comunicante, que são estruturas proteicas especializadas que conduzem a corrente iônica da célula pré-sináptica para a célula pós-sináptica.

O canal de junção comunicante consiste em um par de *hemicanais*, ou conéxons, um na membrana da célula pré-sináptica e outro na membrana da célula pós-sináptica. Esses hemicanais formam, assim, uma ponte contínua que proporciona uma via de comunicação direta entre as duas células (Figura 8-4). O poro do canal tem um diâmetro largo, de cerca de 1,5 nm, o que permite que íons inorgânicos, moléculas orgânicas pequenas e marcadores experimentais, como corantes fluorescentes, passem de uma célula à outra.

Cada hemicanal ou conéxon é composto por seis subunidades idênticas, chamadas de *conexinas*. As conexinas de diferentes tecidos são codificadas por uma grande família de genes que contém mais de 20 membros. Todas as subunidades de conexinas possuem um N-terminal e um C-terminal intracelular com quatro α-hélices interpostas que atravessam a membrana celular (Figura 8-4C). Muitos canais de junção comunicante em tipos celulares diferentes são formados pelo produto de distintos genes de conexinas e, assim, respondem de modo diferente aos fatores moduladores que controlam sua abertura e seu fechamento. Por exemplo, embora muitos canais de junção comunicante se fechem em resposta ao pH citoplasmático baixo ou ao Ca^{2+} citoplasmático elevado, a sensibilidade a esses fatores varia muito em diferentes isoformas de canais. O fechamento dos canais dependente do pH e da concentração de Ca^{2+} tem um importante papel, pois dissocia as células danificadas daquelas saudáveis, já que células danificadas contêm elevado nível de Ca^{2+} e de prótons. Adicionalmente, os neurotransmissores liberados em sinapses químicas próximas podem modular a abertura dos canais de junção comunicante por meio de reações metabólicas intracelulares (ver Capítulo 11).

A estrutura tridimensional do canal de junção comunicante formado pela subunidade 26 da conexina humana foi determinada recentemente por cristalografia de raios X. Essa estrutura mostra em detalhes como as α-hélices atravessam a membrana e se juntam para formar um poro central do canal e como as alças extracelulares que conectam as hélices transmembrana se interdigitam para conectar os dois hemicanais (Figura 8-5). O poro é revestido com resíduos polares que facilitam os movimentos dos íons. Uma α-hélice N-terminal pode servir como um portão dependente de voltagem do canal de conexina 26, obstruindo a abertura citoplasmática do poro em estado fechado. Um portão separado do meio extracelular do canal, formado pela alça extracelular que conecta as duas primeiras hélices da membrana, tem sido sugerido por estudos funcionais. Parece que essa alça do portão serve para isolar hemicanais que não são ancorados a outro hemicanal na célula justaposta.

A transmissão elétrica permite disparos rápidos e sincrônicos entre as células interconectadas

Qual é a utilidade das sinapses elétricas? Como visto anteriormente, a transmissão por sinapses elétricas é extremamente rápida porque resulta na passagem direta de corrente entre as células. A velocidade de transmissão é importante nas respostas de fuga. Por exemplo, a resposta de sacudir a cauda do peixe-dourado é mediada por um neurônio gigante do tronco encefálico (conhecido como célula de Mauthner), que recebe aferências de neurônios sensoriais por meio de sinapses elétricas. Essas sinapses rapidamente despolarizam a célula de Mauthner, que, por sua vez, ativa os neurônios motores da cauda, permitindo ao peixe a fuga rápida de uma situação de perigo.

A transmissão elétrica também é útil para orquestrar as ações de um grande grupo de neurônios. Já que a corrente cruza a membrana de todas as células eletricamente acopladas ao mesmo tempo, diversas células pequenas podem agir de modo coordenado como uma grande célula. Além disso, por causa do acoplamento elétrico entre as células, a resistência efetiva da rede neuronal acoplada é menor que a resistência de uma célula individual. Assim, pela lei de Ohm, a corrente sináptica necessária para despolarizar células eletricamente acopladas é maior que a corrente necessária para despolarizar uma única célula. Isto é, células eletricamente acopladas possuem um limiar de disparo maior. Uma vez que esse limite alto é superado, contudo, células eletricamente acopladas disparam de modo sincrônico porque as correntes de Na^+ geradas pela alteração da voltagem em uma célula são rapidamente transmitidas às outras células.

Assim, um comportamento controlado por um grupo de células eletricamente acopladas tem uma vantagem adaptativa importante: é acionado de modo explosivo. Por exemplo: quando seriamente perturbada, a lesma marinha *Aplysia* libera nuvens compactas de tinta roxa que formam uma barreira protetora. Esse comportamento estereotipado é mediado por três células motoras acopladas eletricamente que inervam a glândula de tinta. Uma vez que o limiar para desencadear o potencial de ação é ultrapassado nessas três células, elas disparam de modo sincrônico (Figura 8-6). Em alguns peixes, o movimento rápido dos olhos (chamado de sacádico) também é mediado por neurônios motores acoplados eletricamente, que agem de modo sincrônico. Junções comunicantes também são importantes no encéfalo de mamíferos, no qual o disparo sincrônico de interneu-

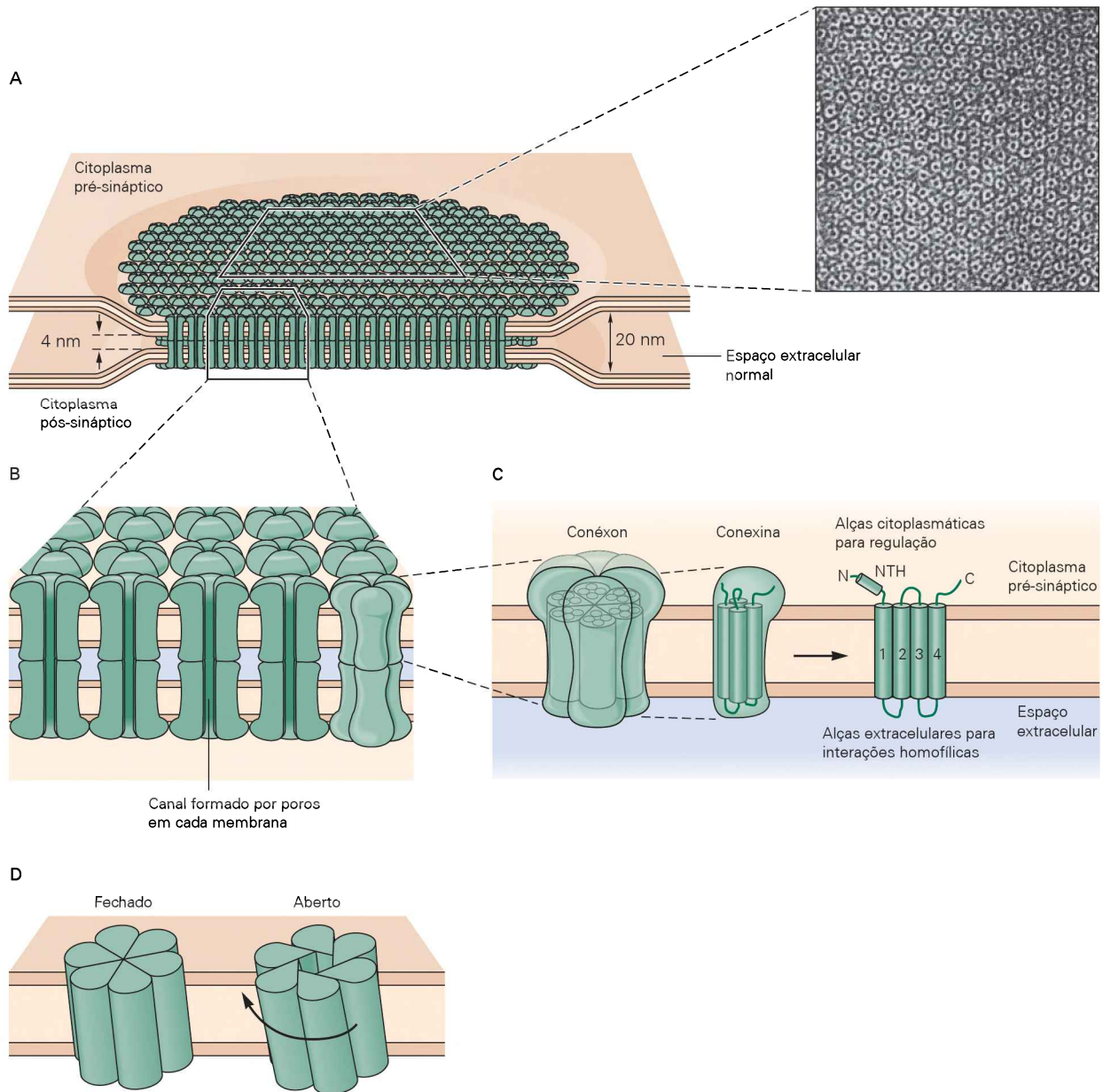



Figura 8-4 Um modelo tridimensional do canal de junção comunicante, com base em estudos de difração por raios X e eletrônica.

A. A sinapse elétrica, ou junção comunicante, é composta de numerosos canais especializados que atravessam a membrana de dois neurônios. Esses canais de junção comunicante permitem que a corrente passe diretamente de uma célula para outra. O arranjo dos canais mostrado na micrografia eletrônica foi isolado da membrana do fígado de rato. O tecido foi negativamente corado, uma técnica que escurece a área ao redor dos canais e dentro dos poros. Cada canal parece ter um contorno hexagonal. Aumento de 307.800 vezes. (Reproduzida, com permissão, de N. Gilula.)

B. O canal de junção comunicante é, na verdade, um par de hemicanais, um em cada célula, que conecta o citoplasma das duas células. (Adaptada, com permissão, de Makowski et al., 1977.)

C. Cada hemicanal, ou conéxon, é formado de seis subunidades proteicas idênticas, chamadas de conexinas. Cada conexina tem cerca de 7,5 nm de comprimento e atravessa a membrana celular. Toda conexina possui extremidades N-terminal e C-terminal intracelulares, incluindo uma pequena porção N-terminal em α-hélice (NTH) intracelular e quatro α-hélices (1 a 4) que atravessam a membrana. Existem regiões de similaridade nas sequências de aminoácidos das proteínas das junções comunicantes de muitos tipos de tecidos diferentes. Essas regiões incluem as hélices transmembrana e as regiões extracelulares, que são envolvidas no ajuste homofílico dos hemicanais apostos.

D. As conexinas são arranjadas de tal forma que um poro é formado no centro da estrutura. O conéxon resultante, com um poro de cerca de 1,5 a 2 nm de diâmetro, possui um contorno hexagonal característico, como mostrado na parte A. Em alguns canais de junção comunicante, o poro é aberto quando as subunidades rodam cerca de 0,9 nm na base citoplasmática, no sentido horário. (Reproduzida, com permissão, de Unwin e Zampighi, 1980.)

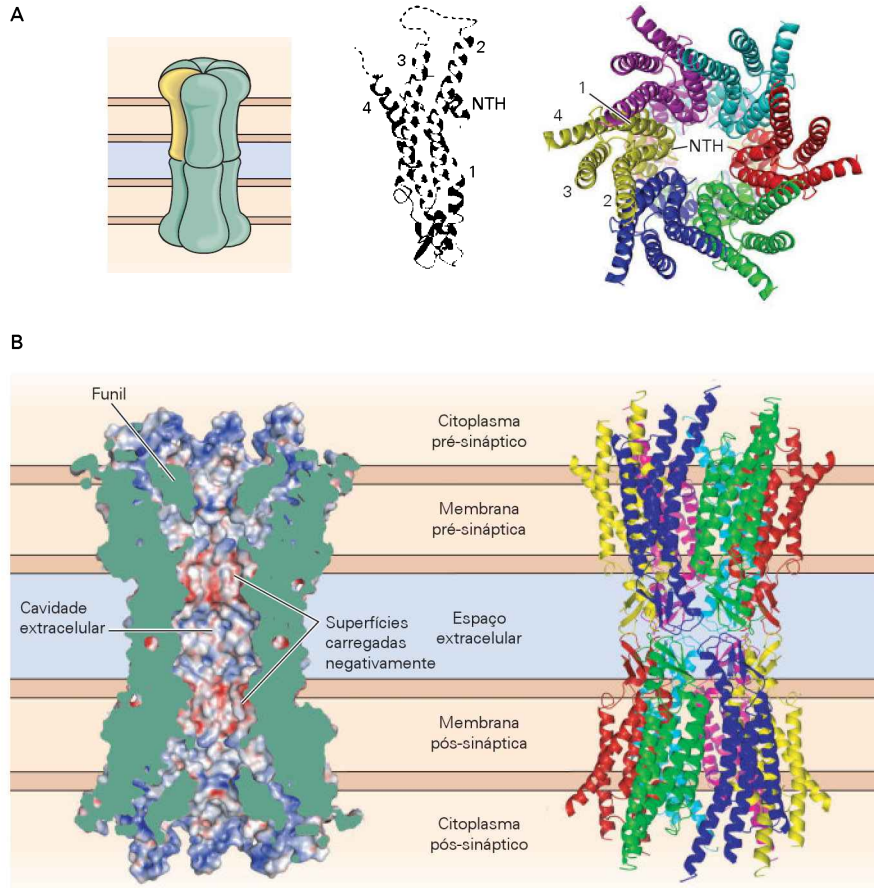



Figura 8-5 Estrutura tridimensional em alta resolução de um canal de junção comunicante. Todas as estruturas foram determinadas por cristalografia de raios X dos canais de junção comunicante formados pela subunidade 26 do conéxon humano. (Reproduzida, com permissão, de Maeda et al., 2009.)

A. **À esquerda**: Diagrama de um canal de junção comunicante intacto, mostrando o par de hemicanais justapostos nas células pré e pós-sinápticas. **No centro**: Estrutura em alta resolução de uma subunidade de conexina, mostrando a presença de quatro α-hélices transmembrana (1 a 4) e uma pequena porção de hélice N-terminal (NTH). A orientação da subunidade corresponde àquela da subunidade amarela no diagrama à esquerda. **À direita**: Visão de baixo para cima, olhando para dentro de um hemicanal, a partir do citoplasma. Cada uma das seis subunidades tem uma cor diferente. As hélices da subunidade amarela são numeradas. A orientação corresponde à do hemicanal amarelo no diagrama à esquerda após uma rotação de 90° em direção ao observador.

B. Visão dos dois lados do canal de junção comunicante no plano da membrana, mostrando os dois hemicanais apostos. A orientação é a mesma do painel da parte A. **À esquerda**: Secção transversal através do canal, mostrando a superfície interna do poro do canal. **Azul** indica superfícies carregadas positivamente, e **vermelho** indica superfícies carregadas negativamente. Acredita-se que a **massa verde** dentro do poro, na entrada citoplasmática (funil), represente um portão do canal, formado por uma hélice N-terminal. **À direita**: Visão lateral do canal, mostrando cada uma das seis subunidades de conexinas no mesmo esquema de cores da parte A. O canal de junção comunicante inteiro tem cerca de 9 nm de largura e 15 nm de altura.

rônios inibitórios eletricamente acoplados gera oscilações sincrônicas de alta frequência.

Além de proporcionarem velocidade e sincronismo à sinalização neuronal, as sinapses elétricas também podem transmitir sinais metabólicos entre as células. Isso ocorre porque os canais de junção comunicante são relativamente grandes e não seletivos, permitindo, assim, o fluxo de uma variedade de cátions e ânions inorgânicos, incluindo o segundo mensageiro Ca^{2+}, e permitindo também a passagem de compostos orgânicos de tamanho moderado (menos que 1.000 Da de peso molecular) – como os segundos mensageiros inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3), o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e mesmo peptídeos pequenos – que passam de uma célula para a próxima.

As junções comunicantes exercem um papel na função e nas doenças gliais

As junções comunicantes são encontradas entre as células gliais, bem como entre os neurônios. Na glia, essas junções medeiam comunicações tanto intercelulares como intracelulares. No encéfalo, astrócitos individuais são conectados uns aos outros por meio de junções comunicantes, que permitem a comunicação entre eles, formando uma rede celular glial. A estimulação elétrica de vias neuronais em fatias encefálicas causa a liberação de neurotransmissores que provocam um aumento no Ca^{2+} intracelular em alguns astrócitos. Isso produz uma onda de Ca^{2+} que se propaga a uma taxa de 1 μm/s, passando de astrócito para astrócito pela difusão através das junções comunicantes. Embora a

A Circuito neural da resposta de liberação da tinta

Registro
Registro
Registro
Estímulo
Cauda
Neurônio sensorial
Neurônios motores
Glândula de tinta

B Respostas das células motoras à estimulação da cauda

Liberação da tinta
A
B
C
Estímulo da cauda

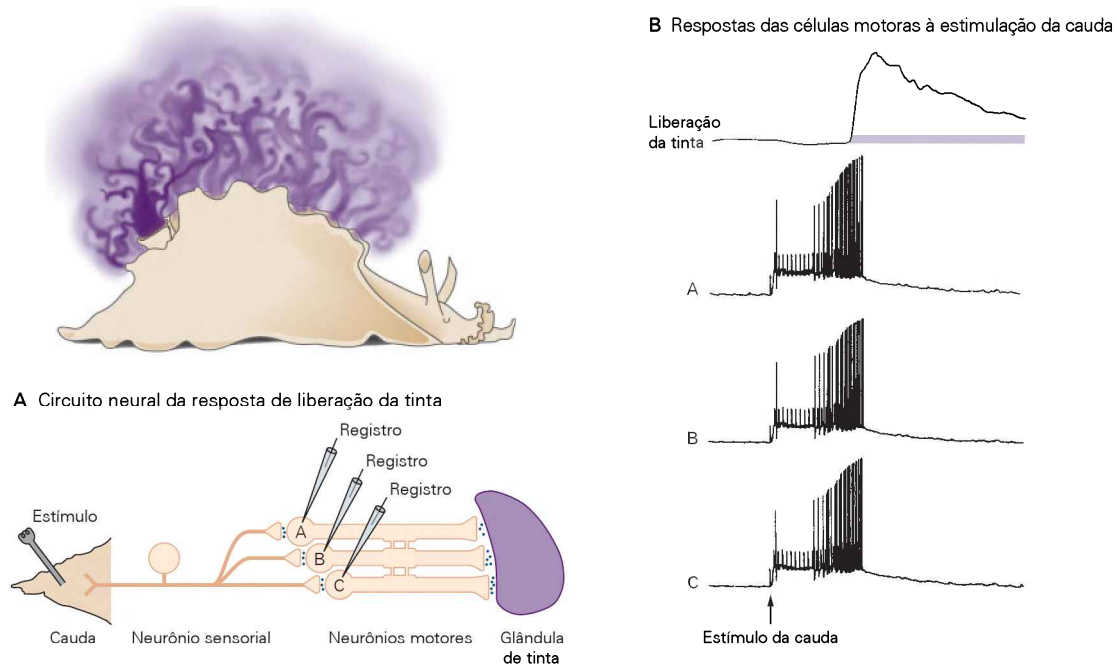



Figura 8-6 Neurônios motores acoplados eletricamente disparando juntos podem produzir comportamentos sincrônicos. (Adaptada, com permissão, de Carew e Kandel, 1976.)

A. Na lesma marinha *Aplysia*, os neurônios sensoriais do gânglio da cauda formam sinapses com três neurônios motores que inervam a glândula de tinta. Os neurônios motores são interconectados por sinapses elétricas.

B. Uma série de estímulos aplicados à cauda produz uma descarga sincronizada nos três neurônios motores, resultando em liberação da tinta.

função exata dessas ondas seja desconhecida, sua existência sugere que a glia possa ter um papel ativo na sinalização do encéfalo.

As junções comunicantes também aumentam a comunicação *dentro* de algumas células gliais, como as células de Schwann, que produzem a bainha de mielina dos axônios no sistema nervoso periférico. Camadas sucessivas de mielina formadas por uma única célula de Schwann são conectadas por junções comunicantes. Essas junções podem ajudar a manter as camadas de mielina unidas, além de promoverem a passagem de pequenos metabólitos e íons entre as muitas camadas de mielina. A importância das junções comunicantes nas células de Schwann torna-se evidente em algumas doenças genéticas. Por exemplo, a forma ligada ao cromossomo X da doença de Charcot-Marie-Tooth, uma doença desmielinizante, é causada por mutações em um gene de uma das conexinas (*conexina 32*) expresso nas células de Schwann; essa alteração impede a função das junções comunicantes. Outro exemplo são as mutações hereditárias que impedem a função de uma conexina expressa na cóclea (conexina 26), sendo responsáveis por até metade de todos os casos de surdez congênita. Essa conexina normalmente forma junções comunicantes que são importantes para a secreção de fluidos na orelha interna.

As sinapses químicas podem amplificar sinais

Em contrapartida às sinapses elétricas, nas sinapses químicas não há continuidade estrutural entre os neurônios pré e pós-sinápticos. Na verdade, na sinapse química, a separação entre as duas células, a fenda sináptica, costuma ser maior (20 a 40 nm) do que o espaço intercelular não sináptico (20 nm). A transmissão sináptica química depende da difusão do neurotransmissor na fenda sináptica. Um neurotransmissor é uma substância química que se liga aos receptores na membrana pós-sináptica da célula-alvo. Na maioria das sinapses químicas, o transmissor é liberado a partir de estruturas especializadas e alargadas do axônio, os terminais pré-sinápticos, que, em geral, contêm de 100 a 200 vesículas sinápticas, cada uma delas repleta com milhares de moléculas de neurotransmissor (Figura 8-7).

As vesículas sinápticas aglomeram-se em regiões especializadas da membrana pré-sináptica, chamadas de *zona ativa*, que são os locais de liberação dos neurotransmissores. Durante o potencial de ação pré-sináptico, abrem-se canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nas zonas ativas, permitindo a entrada de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. O aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular desencadeia uma reação bioquímica que leva as vesículas a se fundirem com a membrana pré-sináptica e a liberarem neurotransmissor na fenda sináptica, um processo denominado *exocitose*. As moléculas do transmissor então se difundem pela fenda sináptica e se ligam a seus receptores na membrana celular pós-sináptica. Isso, por sua vez, ativa os receptores, levando à abertura ou ao fechamento de canais iônicos. O fluxo iônico resultante altera a condutância da membrana e, assim, o potencial da célula pós-sináptica (Figura 8-8).

É devido a essas várias etapas que existe um retardo sináptico nas sinapses químicas, um atraso que pode ser tão curto quanto 0,3 ms, mas que costuma durar alguns milissegundos. Embora a sinapse química perca em

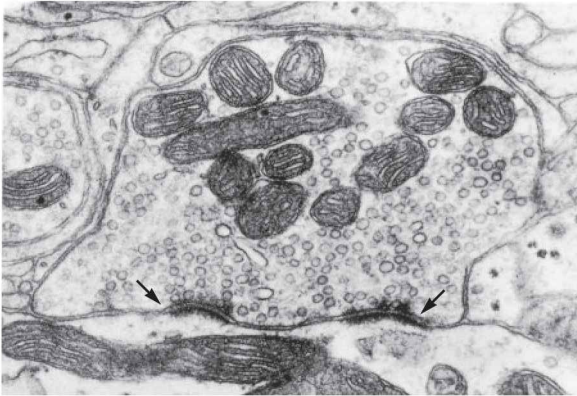



Figura 8-7 **Ultraestrutura de um terminal pré-sináptico.** Essa micrografia eletrônica mostra uma sinapse no cerebelo. As estruturas escuras e grandes são as mitocôndrias. Os muitos corpos redondos pequenos são as vesículas que contêm neurotransmissor. O espessamento escuro difuso ao longo da membrana pré-sináptica (**setas**) são as zonas ativas, áreas especializadas consideradas os locais nos quais há o ancoramento e a liberação das vesículas sinápticas. A fenda sináptica é um espaço do lado de fora do terminal pré-sináptico que separa as membranas pré e pós-sinápticas. (Reproduzida, com permissão, de J. E. Heuser e T. S. Reese.)

velocidade comparada às sinapses elétricas, ela possui a importante propriedade de *amplificação*. De apenas uma única vesícula sináptica são liberados vários milhares de moléculas de transmissor, que podem abrir milhares de canais iônicos na célula-alvo. Desse modo, um terminal nervoso pré-sináptico pequeno, que gera somente uma pequena corrente elétrica, pode despolarizar uma célula pós-sináptica grande.

Os neurotransmissores ligam-se aos receptores pós-sinápticos

A transmissão sináptica química pode ser dividida em duas etapas: a etapa de transmissão, na qual a célula pré-sináptica libera um mensageiro químico, e a etapa de recepção, na qual o transmissor se liga aos receptores e ativa-os na célula pós-sináptica. O processo de transmissão assemelha-se à liberação de hormônios endócrinos. Realmente, a transmissão sináptica química pode ser vista como uma forma modificada de secreção hormonal. Tanto glândulas endócrinas como terminais pré-sinápticos liberam um agente químico com uma função de sinalização, e ambos são exemplos de secreção regulada (Capítulo 4). De modo similar, tanto as glândulas endócrinas como os neurônios em geral estão a uma certa distância de suas células-alvo. Há, contudo, uma diferença importante entre a sinalização endócrina e a sináptica. Enquanto o hormônio liberado pela glândula se desloca pela corrente sanguínea até interagir com todas as células que contêm um receptor apropriado, um neurônio em geral comunica-se somente com as células com as quais ele forma sinapses. Devido ao potencial de ação pré-sináptico desencadear a liberação do transmissor químico em uma célula-alvo a uma distância de somente 20 nm, o sinal químico percorre apenas pequenas distâncias até seu alvo. Assim, a sinalização neuronal tem dois aspectos especiais: é direcionada de modo rápido e preciso.

Para realizar essa liberação altamente direcionada ou focalizada, a maioria dos neurônios possui uma maquinaria secretora especializada, as zonas ativas, que são diretamente justapostas aos receptores de neurotransmissores na célula pós-sináptica. Em neurônios sem zonas ativas, a distinção entre transmissão neuronal e hormonal não é muito clara. Por exemplo, os neurônios do sistema nervoso autônomo que

Figura 8-8 **A transmissão sináptica nas sinapses químicas envolve várias etapas.** O processo complexo da transmissão sináptica química é responsável pelo atraso entre o potencial de ação na célula pré-sináptica e o potencial sináptico na célula pós-sináptica, em comparação com a transmissão praticamente instantânea dos sinais nas sinapses elétricas (ver Figura 8-2B).

A. Um potencial de ação chegando ao terminal de um axônio pré-sináptico causa a abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem na zona ativa. Os **filamentos cinza** representam os locais de ancoramento e liberação na zona ativa.

B. A abertura dos canais de Ca^{2+} produz uma alta concentração de Ca^{2+} intracelular perto das zonas ativas, levando as vesículas contendo neurotransmissor a se fundirem com a membrana celular pré-sináptica e a liberarem seu conteúdo na fenda sináptica (processo chamado de *exocitose*).

C. As moléculas de neurotransmissor liberadas então se difundem através da fenda sináptica e se ligam a receptores específicos na membrana pós-sináptica. Esses receptores causam a abertura (ou o fechamento) de canais iônicos, mudando, assim, a condutância da membrana e o potencial de membrana da célula pós-sináptica.

inervam os músculos lisos estão a alguma distância de suas células pós-sinápticas e não possuem locais especializados de liberação em seus terminais. A transmissão sináptica entre essas células é mais lenta e se baseia em uma difusão mais disseminada do transmissor. Além disso, o mesmo transmissor pode ser liberado de modo diferente em células diferentes. Em uma célula, a substância pode ser liberada como um transmissor convencional, agindo diretamente nas células vizinhas. Em outras células, ela pode ser liberada de uma forma menos focalizada, como um modulador, produzindo uma ação mais difusa; e ainda, em outras células, pode ser liberada na corrente sanguínea e agir como um neuro-hormônio.

Embora uma variedade de substâncias químicas atue como neurotransmissores, incluindo tanto moléculas pequenas quanto peptídeos (ver Capítulo 13), a ação dos transmissores na célula pós-sináptica depende das propriedades dos receptores pós-sinápticos, que reconhecem e se ligam ao transmissor, e não das propriedades químicas do transmissor. Por exemplo, a ACh pode excitar algumas células pós-sinápticas e inibir outras, podendo, ainda, em outras células, produzir tanto excitação quanto inibição. É o receptor que determina a ação da ACh, incluindo se a sinapse colinérgica é excitatória ou inibitória.

Dentro de um grupo de animais filogeneticamente próximos, uma substância transmissora liga-se a famílias conservadas de receptores e com frequência pode ser associada a funções fisiológicas específicas. Em vertebrados, por exemplo, a ACh atua sobre receptores de ACh excitatórios em todas as junções neuromusculares para desencadear a contração muscular e age sobre receptores de ACh inibitórios para desacelerar o coração.

A noção de receptor foi introduzida no final do século XIX pelo bacteriologista alemão Paul Ehrlich para explicar a ação seletiva de toxinas e outros agentes farmacológicos, e a grande especificidade das reações imunológicas. Em 1900, Ehrlich escreveu:

"Substâncias químicas somente são capazes de exercer ação sobre os elementos do tecido com os quais elas podem estabelecer uma relação química íntima [...]. [Essa relação] deve ser específica. Os grupos [químicos] devem ser adaptados uns aos outros [...] como chave e fechadura."

Em 1906, o farmacologista inglês John Langley postulou que a sensibilidade do músculo esquelético ao curare ou à nicotina era causada por uma "molécula receptora". Uma teoria sobre a função do receptor foi mais tarde desenvolvida por discípulos de Langley (em particular, A. V. Hill e Henry Dale), com base nos estudos concomitantes de cinética enzimática e das interações cooperativas entre pequenas moléculas e proteínas. Como será visto no próximo capítulo, a "molécula receptora" de Langley foi posteriormente isolada e caracterizada como o receptor da ACh da junção neuromuscular.

Todos os receptores para os transmissores químicos possuem duas características bioquímicas em comum:

1. São proteínas que atravessam a membrana. A região exposta ao ambiente externo celular reconhece e liga-se ao transmissor liberado pela célula pré-sináptica.
2. Executam uma função efetora dentro da célula-alvo. Os receptores geralmente influenciam a abertura ou o fechamento de canais iônicos.

Os receptores pós-sinápticos abrem ou fecham canais iônicos de modo tanto direto quanto indireto

Os neurotransmissores controlam a abertura de canais iônicos na célula pós-sináptica de maneira direta ou indireta. Essas duas classes de ação de transmissores são mediadas por proteínas receptoras derivadas de diferentes famílias de genes.

Os receptores que abrem ou fecham canais iônicos de modo direto, como o receptor de ACh da junção neuromuscular, são compostos por quatro ou cinco subunidades que formam uma macromolécula única. Tais receptores contêm um domínio extracelular, que forma o local de ligação ao transmissor, e um domínio transmembrana, que forma um poro para a passagem de um íon (Figura 8-9A). Esse tipo de receptor com frequência é chamado de *ionotrópico*. Após a ligação do neurotransmissor, o receptor sofre uma mudança conformacional que abre o canal. As ações dos receptores ionotrópicos, também chamados de *canais receptores* ou *canais ativados por ligante*, serão discutidas em detalhes nos Capítulos 9 e 10.

Os receptores que abrem ou fecham canais iônicos de modo indireto, como muitos tipos de receptores de noradrenalina ou de dopamina em neurônios do córtex cerebral, normalmente são compostos de uma ou no máximo duas subunidades que são distintas dos canais iônicos que eles regulam. Esses receptores, que costumam possuir sete α-hélices que atravessam a membrana, agem alterando as reações metabólicas intracelulares e com frequência são chamados de *receptores metabotrópicos*. A ativação desses receptores frequentemente estimula a produção de segundos mensageiros, pequenos metabólitos intracelulares livremente difusíveis, como AMPc ou diacilglicerol*. Muitos desses segundos mensageiros ativam proteínas-quinase, enzimas que fosforilam diferentes substratos proteicos. Em muitos casos, as proteínas-quinase fosforilam canais iônicos de modo direto, levando a sua abertura ou a seu fechamento (Figura 8-9B). A ação dos receptores metabotrópicos será abordada em detalhes no Capítulo 11.

Os receptores ionotrópicos e metabotrópicos possuem funções diferentes. Os receptores ionotrópicos produzem ações sinápticas relativamente mais rápidas, de apenas milissegundos. Eles costumam ser encontrados nas sinapses dos circuitos neurais que medeiam comportamentos rápidos, como o reflexo de estiramento. Os receptores metabotrópicos produzem ações sinápticas mais lentas, que duram de segundos a minutos. Essas ações mais lentas podem modular comportamentos por alterarem a excitabilidade dos neurônios e a eficiência das conexões sinápticas dos circuitos neurais que medeiam tais comportamentos. Essas ações sinápticas moduladoras com frequência atuam como vias de reforço cruciais no processo de aprendizado.

Steven A. Siegelbaum
Eric R. Kandel

---

* N. de R.T. O diacilglicerol, ao contrário do AMPc, difunde-se na membrana plasmática, e não no citosol, pois é apolar.

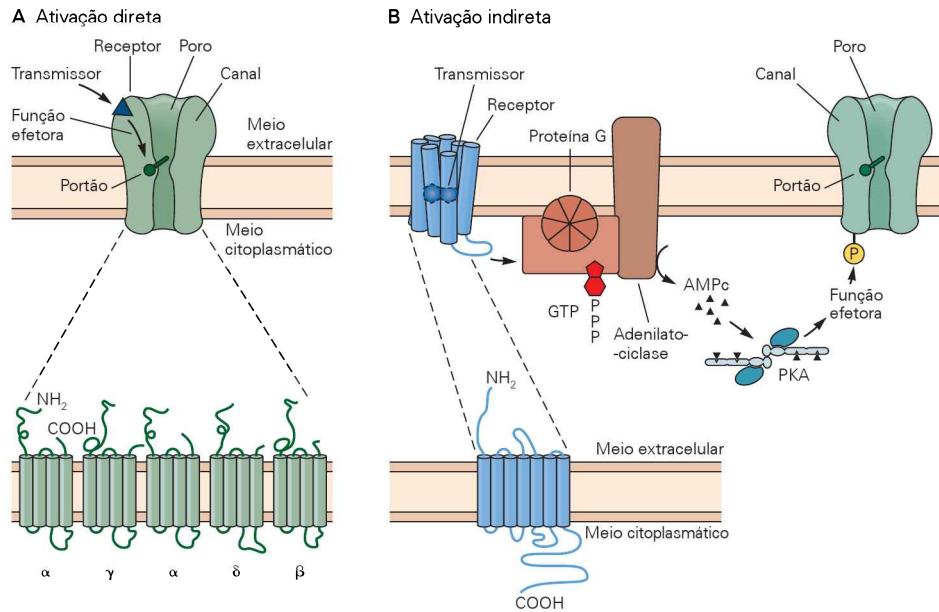



Figura 8-9 Os neurotransmissores abrem canais iônicos pós-sinápticos de modo direto ou indireto.

A. Um receptor que abre diretamente um canal iônico é uma parte integral de uma macromolécula que também forma um canal. Muitos desses canais ativados por ligante são compostos por cinco subunidades, e acredita-se que cada uma contenha quatro regiões α-hélice que atravessam a membrana.

B. Um receptor que abre indiretamente um canal iônico é uma macromolécula diferente, separada do canal que ela regula. Em uma ampla família desses receptores, os receptores são compostos de uma única subunidade com sete regiões α-hélice que atravessam a membrana e que se ligam ao ligante dentro do plano da membrana. Esses receptores ativam uma proteína ligadora de trifosfato de guanosina (GTP), chamada de proteína G, que, por sua vez, ativa uma cascata de segundos mensageiros que modula a atividade do canal. Na cascata ilustrada aqui, a proteína G estimula a adenilato-ciclase, que converte trifosfato de adenosina (ATP) em AMPc. O AMPc ativa a proteína-quinase dependente de AMPc (PKA, de *protein kinase A*), que fosforila o canal (P), levando a uma mudança na função.

Leituras selecionadas

Bennett MV, Zukin RS. 2004. Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. Neuron 19:495–511.

Colquhoun D, Sakmann B. 1998. From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. Neuron 20:381–387.

Cowan WM, Kandel ER. 2000. A brief history of synapses and synaptic transmission. In: MW Cowan, TC Südhof, CF Stevens (eds). *Synapses*, pp. 1–87. Baltimore and London: The Johns Hopkins Univ. Press.

Eccles JC. 1976. From electrical to chemical transmission in the central nervous system. The closing address of the Sir Henry Dale Centennial Symposium. Notes Rec R Soc Lond 30:219–230.

Furshpan EJ, Potter DD. 1959. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. J Physiol 145:289–325.

Goodenough DA, Paul DL. 2009. Gap junctions. Cold Spring Harb Perspect Biol 1:a002576.

Jessell TM, Kandel ER. 1993. Synaptic transmission: a bidirectional and a self-modifiable form of cell-cell communication. Cell 72:1–30.

Nakagawa S, Maeda S, Tsukihara T. 2010. Structural and functional studies of gap junction channels. Curr Opin Struct Biol 20:423–430

Referências

Beyer EC, Paul DL, Goodenough DA. 1987. Connexin 43: a protein from rat heart homologous to a gap junction protein from liver. J Cell Biol 105:2621–2629.

Bruzzone R, White TW, Scherer SS, Fischbeck KH, Paul DL. 1994. Null mutations of connexin 32 in patients with x-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 13:1253–1260.

Carew TJ, Kandel ER. 1976. Two functional effects of decreased conductance EPSP's: synaptic augmentation and increased electrotonic coupling. Science 192:150–153.

Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. 1990. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. Science 247:470–473.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve-endings. Proc R Soc Lond 28:319–332.

Eckert R. 1988. Propagation and transmission of signals. In: *Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations*, 3rd ed., pp. 134–176. New York: Freeman.

Ehrlich P. 1900. On immunity with special reference to cell life. Croonian Lect Proc R Soc Lond 66:424–448.

Furshpan EJ, Potter DD. 1957. Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish synapse. Nature 180:342–343.

Harris AL. 2009. Gating on the outside. J Gen Physiol 133:549–553.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1. *The Nervous System*, Vol. 1 *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Jaslove SW, Brink PR. 1986. The mechanism of rectification at the electrotonic motor giant synapse of the crayfish. Nature 323:63–65.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170–194.

Loewi O, Navratil E. 1926. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung: über das Schicksal des Vagusstoffs. Pflügers Arch 214:678–688; 1972. Translated in: On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication X. The fate of the vagus substance. In: I Cooke, M Lipkin Jr (eds). *Cellular Neurophysiology: A Source Book*, pp. 478–485. New York: Holt, Rinehart and Winston.

Maeda S, Nakagawa S, Suga M, Yamashita E, Oshima A, Fujiyoshi Y, Tsukihara T. 2009. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. Nature 458:597–602.

Makowski L, Caspar DL, Phillips WC, Goodenough DA. 1977. Gap junction structures. II. Analysis of the X-ray diffraction data. J Cell Biol 74:629–645.

Pappas GD, Waxman SG. 1972. Synaptic fine structure: morphological correlates of chemical and electronic transmission. In: GD Pappas, DP Purpura (eds). *Structure and Function of Synapses*, pp. 1–43. New York: Raven.

Ramón y Cajal S. 1894. La fine structure des centres nerveux. Proc R Soc Lond 55:444–468.

Ramón y Cajal S. 1911. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme & des Vertébrés*, Vol. 2. L Azoulay (transl). Paris: Maloine, 1955. Reprint. Madrid: Instituto Ramón y Cajal.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale Univ. Press.

Unwin PNT, Zampighi G. 1980. Structure of the junction between communicating cells. Nature 283:545–549.

Whittington MA, Traub RD. 2003. Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. Trends Neurosci 26:676–682.

9

Sinalização na sinapse neuromuscular: transmissão por ativação direta

A COMUNICAÇÃO ENTRE NEURÔNIOS no encéfalo depende principalmente de sinapses químicas. Muito da compreensão atual sobre a função dessas sinapses tem como base o estudo da transmissão sináptica na junção neuromuscular – a junção entre um neurônio motor e uma fibra muscular esquelética. A transmissão sináptica foi primeiro estudada nesse local, sendo, ainda hoje, a sinapse mais bem compreendida. Além disso, a junção neuromuscular é o local de uma série de patologias neurológicas hereditárias ou adquiridas. Assim, antes de se examinar as complexidades das sinapses no sistema nervoso central, serão examinadas as características básicas da transmissão sináptica química na junção neuromuscular.

A sinapse nervo-músculo é um local ideal para o estudo da sinalização química por ser relativamente simples e acessível à experimentação. As células musculares são grandes o suficiente para acomodar os dois ou mais microeletrodos necessários para a realização de medidas elétricas. Além disso, a célula muscular normalmente recebe sinais de apenas um axônio pré-sináptico, em contraste com as conexões convergentes observadas nos neurônios centrais. Ainda mais importante, a sinalização química na sinapse nervo-músculo envolve mecanismos relativamente simples: a liberação do neurotransmissor pelo nervo pré-sináptico abre diretamente um único tipo de canal iônico na membrana pós-sináptica.

A junção neuromuscular é um exemplo bem estudado de transmissão sináptica por ativação direta

O neurônio motor inerva o músculo em uma região especializada da membrana muscular chamada de *placa motora*, onde o axônio motor perde a bainha de mielina e se divide em diversos ramos finos. As terminações desses ramos formam múltiplas expansões ou varicosidades, chamadas de *botões sinápticos*, por onde o neurônio motor libera seus neurotransmissores. Cada botão é posicionado sobre uma região especializada da membrana muscular contendo profundas depressões, ou *dobras juncionais*, que contêm os receptores para os neurotransmissores (Figura 9-1). O transmissor liberado pelo terminal axonal motor é a acetilcolina (ACh), e o receptor colinérgico na membrana muscular é o receptor do tipo nicotínico.[1]

As membranas pré e pós-sinápticas são separadas por uma fenda sináptica de cerca de 100 nm de largura. Dentro dessa fenda há uma lâmina basal (ou membrana basal) composta por colágeno e outras proteínas de matriz ex-

[1] Há dois tipos básicos de receptores para acetilcolina: nicotínicos e muscarínicos, assim chamados em função da ligação específica dos alcaloides nicotina e muscarina, que ativam de forma exclusiva um ou outro tipo de receptor colinérgico. O receptor nicotínico é um receptor ionotrópico, enquanto o receptor muscarínico é metabotrópico (ver Capítulo 8). O estudo dos receptores colinérgicos muscarínicos será feito no Capítulo 11.

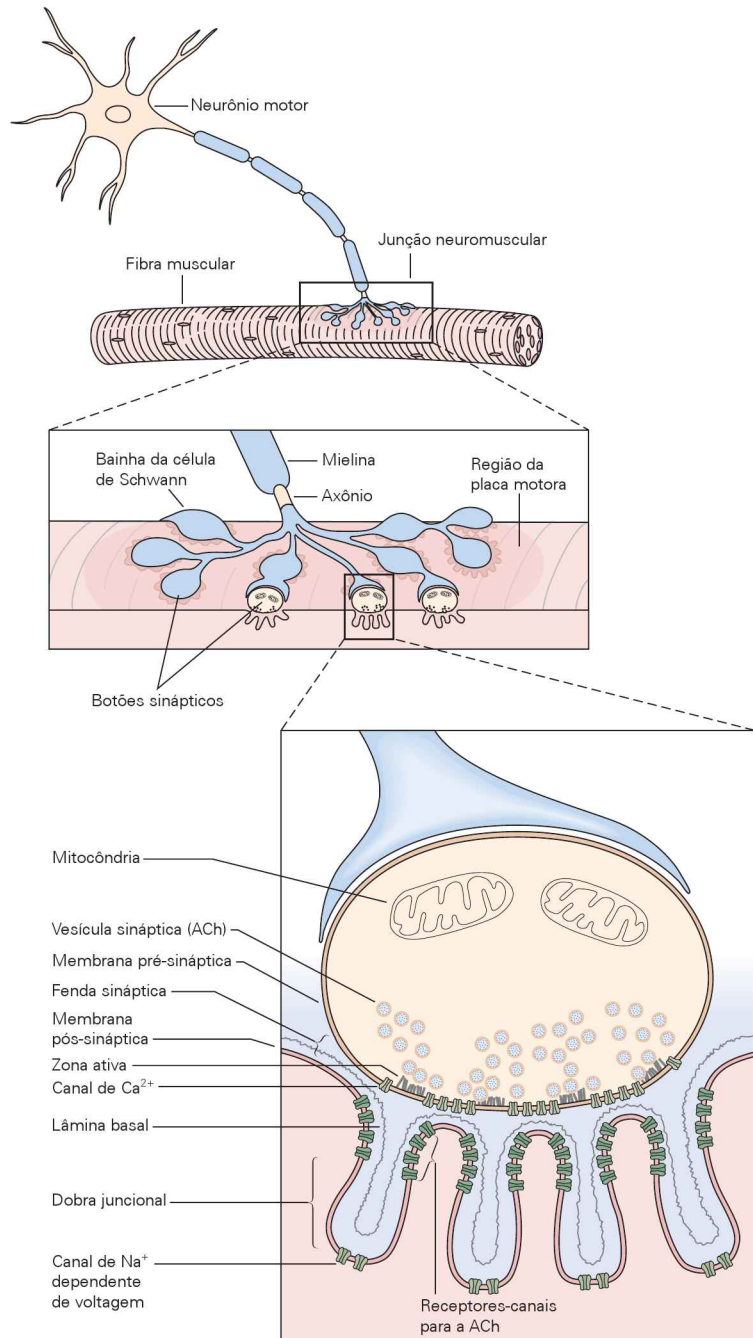
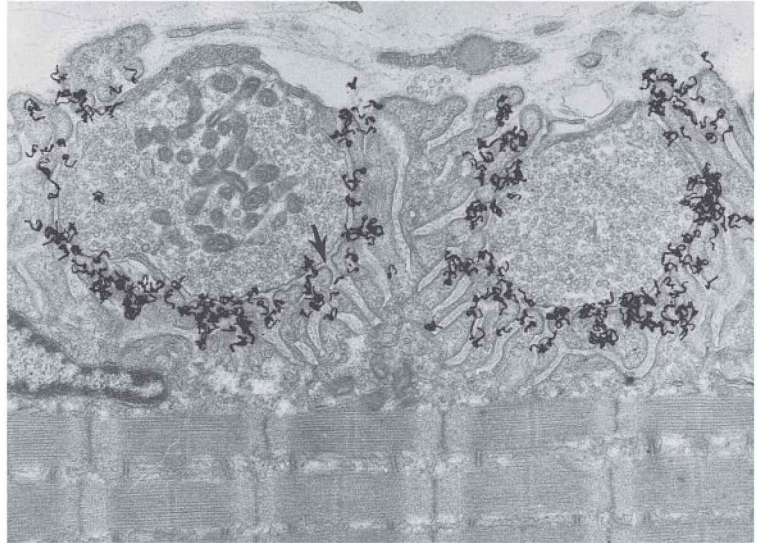



Figura 9-1 A junção neuromuscular é um local ideal para o estudo da sinalização sináptica química. No músculo, o axônio motor divide-se em diversos ramos finos de cerca de 2 μm de espessura. Cada ramo forma múltiplas dilatações chamadas de *botões sinápticos*, cobertos por uma fina camada de células de Schwann. Esses botões repousam sobre uma região especializada da membrana da fibra muscular, a *placa motora*, e são separados da membrana muscular por uma fenda sináptica de 100 nm. Cada botão contém mitocôndrias e vesículas sinápticas agrupadas em torno de *zonas ativas*, onde o neurotransmissor acetilcolina (**ACh**) é liberado. Imediatamente sob cada botão na placa motora há várias pregas juncionais, cujas cristas contêm uma alta densidade de receptores colinérgicos.

A fibra muscular e o terminal axonal são cobertos por uma camada de tecido conectivo, a lâmina basal, que consiste em colágeno e glicoproteínas. Ao contrário da membrana celular, a lâmina basal é livremente permeável a íons e pequenos compostos orgânicos, incluindo o transmissor. Tanto o terminal pré-sináptico quanto a fibra muscular secretam proteínas na lâmina basal, incluindo a enzima acetilcolinesterase, a qual inativa a ACh liberada pelo terminal pré-sináptico, hidrolisando-a em acetato e colina. A lâmina basal também organiza as sinapses, alinhando os botões pré-sinápticos com as dobras juncionais pós-sinápticas. (Adaptada, com permissão, de McMahan e Kuffler, 1971.)

tracelular. A enzima acetilcolinesterase, que rapidamente hidrolisa a ACh, está ancorada às fibrilas de colágeno da lâmina basal. Na célula muscular, na região abaixo da crista da dobra juncional e se estendendo para dentro da dobra, a membrana é rica em canais de Na^+ dependentes de voltagem (Figura 9-1).

Cada botão sináptico contém a maquinaria requerida para a liberação de neurotransmissor. Isso inclui as vesículas sinápticas, que contêm o transmissor ACh, e as zonas ativas – regiões da membrana especializadas na liberação de transmissores –, onde as vesículas sinápticas estão agrupadas (Figura 9-1). Além disso, as zonas ativas contêm canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem que permitem a entrada de Ca^{2+} no terminal axonal a cada potencial de ação (ver Figura 9-1). Esse influxo de Ca^{2+} desencadeia a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática nas zonas ativas, liberando o conteúdo das vesículas na fenda sináptica por um processo de exocitose (ver Capítulo 12). Cada zona ativa na membrana pré-sináptica está posicionada opostamente à dobra juncional na célula pós-sináptica. Na crista de cada dobra, os receptores colinérgicos estão agrupados em uma trama, com uma densidade de cerca de 10 mil receptores por μm^2 (Figura 9-2). O receptor colinérgico nicotínico é um canal ativado por ligante: é uma proteína integral de membrana que tanto se liga à acetilcolina quanto forma um canal iônico (Figura 9-3).

Figura 9-2 **Os receptores de acetilcolina na junção neuromuscular de vertebrados estão concentrados no terço superior das dobras juncionais.** Essa região rica em receptores é caracterizada por uma densidade aumentada da membrana pós-juncional (**seta**). A autorradiografia mostrada aqui foi feita pela incubação das membranas com α-bungarotoxina marcada radioativamente, a qual se liga a receptores de ACh (**grãos pretos**). O decaimento radioativo resulta na emissão de uma partícula que causa a fixação de grãos de prata no filme sobreposto. Aumento de 18.000x. (Reproduzida, com permissão, de Salpeter, 1987.)

O neurônio motor excita o músculo pela abertura de canais iônicos ativados por ligantes na placa motora

A liberação do transmissor pelo terminal motor abre receptores-canais colinérgicos na membrana muscular da placa motora, o que despolariza rapidamente a membrana. O potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) resultante, também chamado de *potencial de placa motora* na sinapse nervo-músculo, é muito robusto: a estimulação de um único neurônio motor produz um potencial sináptico de cerca de 70 mV.

Essa alteração no potencial da membrana costuma ser grande o suficiente para ativar rapidamente os canais de Na^+ dependentes de voltagem das dobras juncionais, convertendo o potencial de placa motora em um potencial de ação que se propaga ao longo da fibra muscular. Em contraste, a maioria dos neurônios pré-sinápticos do sistema nervoso central produz potenciais pós-sinápticos com amplitude menor do que 1 mV. Como resultado, são necessários estímulos de muitas aferências pré-sinápticas para gerar um potencial de ação na maioria dos neurônios.

O potencial de placa motora é produzido por corrente iônica através de canais ativados por acetilcolina

O potencial de placa motora foi estudado em detalhe pela primeira vez na década de 1950, por Paul Fatt e Bernard Katz. Usando registros de voltagem intracelular, Fatt e Katz isolaram o potencial de placa motora aplicando a substância curare[2] para reduzir a amplitude do potencial pós-sináptico abaixo do limiar para o potencial de ação (Figura 9-4). Eles observaram que o PEPS nas células musculares era mais robusto na placa motora e diminuía progressivamente com a distância (Figura 9-5).

A partir desses dados, Fatt e Katz concluíram que o potencial de placa motora é gerado por um influxo de corrente iônica que está confinado à placa motora e se alastra passivamente para longe dela. (Lembrar que um influxo de corrente corresponde a um influxo de cargas positivas, que despolarizam a superfície interna da membrana.) O influxo de corrente está confinado à placa motora porque os receptores colinérgicos estão concentrados nessa região, em frente ao terminal pré-sináptico do qual o transmissor é liberado.

O potencial de placa motora aumenta rapidamente, mas decai de modo mais lento. A subida rápida é causada pela súbita liberação de ACh na fenda sináptica, a qual se difunde rapidamente até os receptores na placa motora. (No entanto, nem toda a ACh alcança algum receptor, em função de ser rapidamente removida da fenda sináptica por meio de difusão ou hidrólise pela acetilcolinesterase.)

A corrente que gera o potencial de placa motora foi estudada pela primeira vez em experimentos de fixação de voltagem (ver Quadro 7-1). Esses estudos revelaram que a corrente de placa motora aumenta e decai mais rapidamente que o potencial de placa motora resultante (Figura 9-6). O curso temporal da corrente de placa motora é diretamente determinado pela abertura e pelo fechamento rápido dos receptores-canais colinérgicos. Como leva tempo para uma corrente iônica carregar ou descarregar a capacitância da membrana muscular, e então alterar a voltagem da membrana, o PEPS é posterior à corrente sináptica (ver Figura 6-15 e o Pós-escrito no final deste capítulo).

O canal iônico na placa motora é permeável tanto ao sódio quanto ao potássio

Por que a abertura dos canais iônicos ativados por ACh leva a um influxo de corrente que produz a despolarização da placa motora? E quais íons se movem pelos canais ativados por ACh para a produção desse influxo de corrente? Uma maneira importante de identificar o íon (ou íons) responsável pela corrente sináptica é medir o valor

[2] Curare é uma mistura de toxinas de plantas usada pelos índios sul-americanos, que a aplicavam nas pontas das flechas para paralisar suas presas. Tubocurarina, o agente ativo purificado, bloqueia a transmissão neuromuscular por se ligar aos receptores colinérgicos nicotínicos, prevenindo sua ativação por ACh.

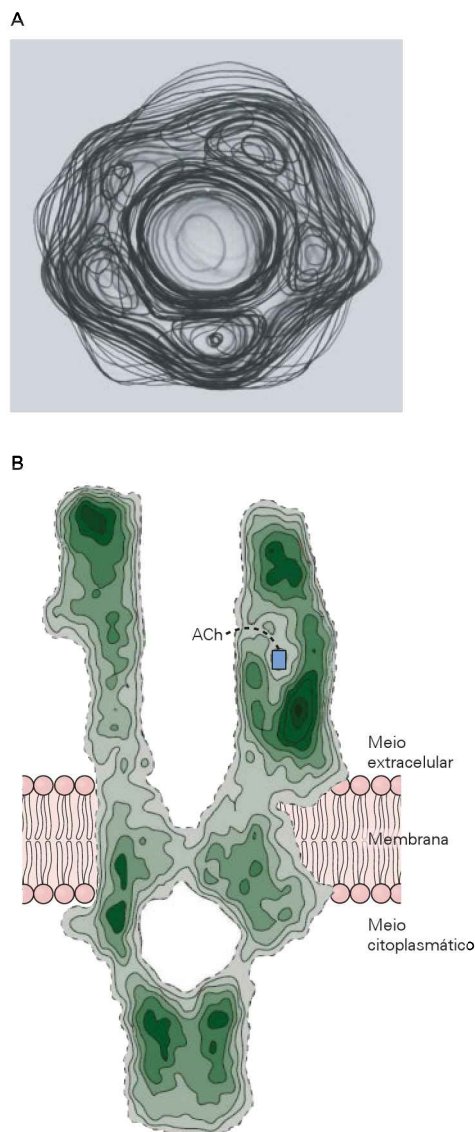



Figura 9-3 Estrutura em baixa resolução do receptor-canal de acetilcolina. Estas imagens reconstruídas de microscopia eletrônica foram obtidas pelo processamento computacional de imagens de receptores de ACh do peixe *Torpedo californica* marcados negativamente. A resolução é sensível o suficiente para a observação de estruturas gerais, mas muito grosseira para a visualização de átomos individuais.

A. Visão superior do receptor a partir do espaço extracelular. O diâmetro geral do receptor e de seu canal é de cerca de 8,5 nm. (Reproduzida, com permissão, de Brisson e Unwin, 1985.)

B. Visão lateral do receptor na bicamada lipídica. O poro é amplo nas superfícies externa e interna da membrana, mas se estreita consideravelmente no interior da bicamada lipídica. O canal estende-se a certa distância no espaço extracelular. Uma molécula de ACh entra em uma fenda na parede do receptor. (Adaptada, com permissão, de Karlin, 2002; Miyazawa et al., 1999.)

Figura 9-4 O potencial de placa motora pode ser isolado farmacologicamente para estudo.

A. Sob circunstâncias normais, a estimulação do neurônio motor produz um potencial de ação na célula muscular esquelética. A **linha tracejada** mostra o curso temporal inferido ao potencial de placa motora que desencadeia o potencial de ação.

B. O curare bloqueia a ligação da ACh a seu receptor, evitando que o potencial de placa motora atinja o limiar para o potencial de ação (**linha tracejada**). Dessa forma, as correntes e os canais que contribuem para o potencial de placa motora, os quais são diferentes daqueles que produzem o potencial de ação, podem ser estudados. O potencial de placa motora demonstrado aqui foi registrado na presença de baixas concentrações de curare, as quais bloqueiam apenas uma fração dos receptores colinérgicos. Os valores para o potencial de repouso (–90 mV), para o potencial de placa motora e para o potencial de ação desses registros intracelulares são típicos de um músculo esquelético de vertebrado.

da força química que impulsiona os íons (a bateria química) através do canal. Lembrar que a corrente através de um grupo de canais de membrana é dada pelo produto da condutância da membrana e do potencial eletroquímico que age sobre os íons conduzidos pelos canais (ver Capítulo 6). A corrente de placa motora que gera o PEPS é determinada por:

$$I_{PEPS} = g_{PEPS} \times (V_m - E_{PEPS}), \tag{9-1}$$

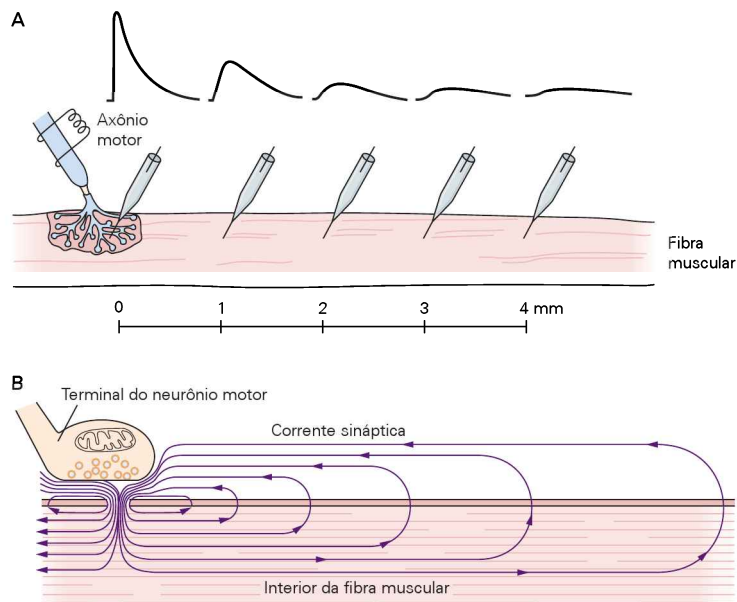
em que I_{PEPS} é a corrente de placa motora, g_{PEPS} é a condutância dos canais iônicos ativados por ACh, V_m é o potencial de membrana e E_{PEPS} é a força química, ou bateria, resultante dos gradientes de concentração dos íons conduzidos pelos canais ativados por ACh.

O fato de a corrente através da placa motora ocorrer no sentido intracelular no potencial de repouso normal de uma célula muscular (–90 mV) indica que há, neste potencial, uma força eletroquímica para dentro (negativa) sobre os íons que levam corrente através dos canais ativados por ACh. Assim, E_{PEPS} deve ser mais positiva que –90 mV.

O valor de E_{PEPS} na Equação 9-1 pode ser determinado alterando-se o V_m em um experimento de fixação de voltagem e determinando seu efeito sobre a I_{PEPS}. A despolarização da membrana reduz a força eletroquímica para dentro, diminuindo a magnitude da corrente de placa motora resultante. Se o V_m for igual à E_{PEPS}, não haverá corrente através dos canais da placa motora, porque a força elétrica motriz (V_m) será exatamente balanceada pela força química motriz (E_{PEPS}). O potencial no qual a corrente iônica é zero

Figura 9-5 O potencial de placa motora diminui com a distância ao se propagar passivamente a partir da placa. (Adaptada, com permissão, de Miles, 1969.)

A. A amplitude do potencial pós-sináptico diminui e o curso temporal do potencial se retarda com o distanciamento do local de início na placa motora.

B. O decaimento resulta do vazamento da membrana da fibra muscular. Como a carga deve fluir em um circuito completo, a corrente sináptica de entrada na placa motora dá origem a uma corrente de retorno para fora por canais de repouso e através da membrana (o capacitor). Esse efluxo de retorno de cargas positivas despolariza a membrana. Como a corrente vaza ao longo de toda a membrana, o efluxo de corrente diminui com o distanciamento da placa motora.

é chamado de *potencial de reversão* para corrente através dos canais da sinapse, e determinando o potencial de reversão é possível medir-se experimentalmente o valor da E_{PEPS}. Se o V_m é mais positivo que a E_{PEPS}, haverá uma força resultante para fora da célula. Nesse caso, a estimulação do nervo motor gera uma corrente iônica para fora (pela abertura dos canais iônicos ativados por ACh), que hiperpolariza a membrana.

Se o influxo de Na^+ fosse o único responsável pelo potencial de placa motora, o potencial de reversão para o PEPS seria igual ao potencial de equilíbrio para o Na^+ ($E_{Na} = +55$ mV). Assim, se o V_m for experimentalmente alterado de –100 para +55 mV, a corrente de placa motora deverá diminuir de modo progressivo, pois a força eletroquímica sobre o Na^+ ($V_m - E_{Na}$) estará reduzida. A +55 mV, o influxo de corrente deveria ser abolido, e, em potenciais mais positivos que +55 mV, a corrente de placa motora deveria reverter seu sentido, fluindo para fora da célula.

Em vez disso, experimentos na placa motora mostraram que, conforme o V_m é diminuído, o influxo de corrente rapidamente torna-se menor, sendo abolido em 0 mV. Em valores mais positivos que 0 mV, a corrente de placa motora inverte o sentido, passando a fluir para fora da célula (Figura 9-7). Esse potencial de reversão não é igual ao potencial de equilíbrio para o Na^+ ou qualquer outro dos principais cátions e ânions. De fato, esse potencial químico não é produzido por um único tipo de íon, mas por uma combinação de íons: os canais ativados por ligante na placa motora são quase igualmente permeáveis aos dois principais cátions, Na^+ e K^+. Assim, durante o potencial de placa motora, o Na^+ flui para dentro da célula e o K^+ flui para fora. O potencial de reversão ocorre em 0 mV porque essa é uma média ponderada entre os potenciais de equilíbrio para Na^+ e K^+ (Quadro 9-1). No potencial de reversão, o influxo de Na^+ é equilibrado por um efluxo igual de K^+ (Figura 9-7).

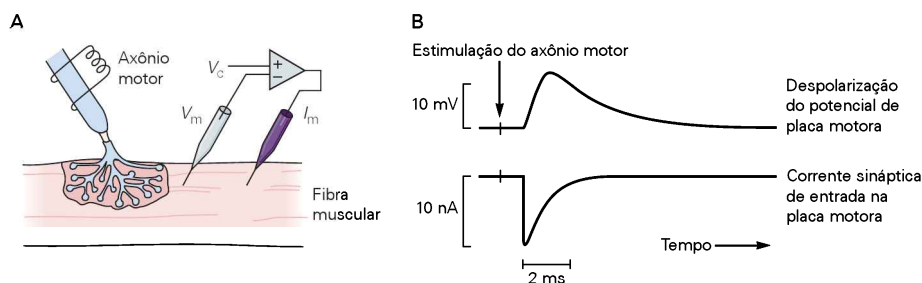



Figura 9-6 A corrente de placa motora aumenta e decai mais rapidamente que o potencial de placa motora.

A. A membrana da placa motora tem a voltagem fixada pela introdução de dois microeletrodos no músculo na placa motora. Um eletrodo mede o potencial de membrana (V_m), enquanto o segundo passa a corrente (I_m). Ambos os eletrodos estão conectados a um amplificador de retroalimentação, que assegura que será liberada corrente suficiente (I_m) para manter o V_m fixado ao potencial de comando V_c. A corrente sináptica evocada pela estimulação do nervo motor pode ser medida em um V_m constante, por exemplo, –90 mV (ver Quadro 7-1).

B. O potencial de placa motora (medido quando V_m não está fixado) muda de modo relativamente lento, seguindo as correntes sinápticas de entrada mais rápidas (medidas em condições de fixação de voltagem). Isso ocorre porque a corrente sináptica deve primeiro alterar a carga da capacitância da membrana muscular antes de ela ser despolarizada.

Figura 9-7 O potencial de placa motora é produzido pelo fluxo simultâneo de Na^+ e K^+ através dos mesmos canais ativados por ACh. As correntes iônicas responsáveis pelo potencial de placa motora podem ser determinadas pela medida do potencial de reversão da corrente de placa motora utilizando fixação de voltagem.

A. Se, hipoteticamente, apenas o fluxo de Na^+ fosse responsável pela corrente de placa motora, o potencial de reversão ocorreria em +55 mV, o potencial de equilíbrio para o Na^+ (E_{Na}). A seta ao lado de cada registro de corrente reflete a magnitude do fluxo de Na^+ para cada potencial de membrana. (Setas para baixo: influxo; setas para cima: efluxo.)

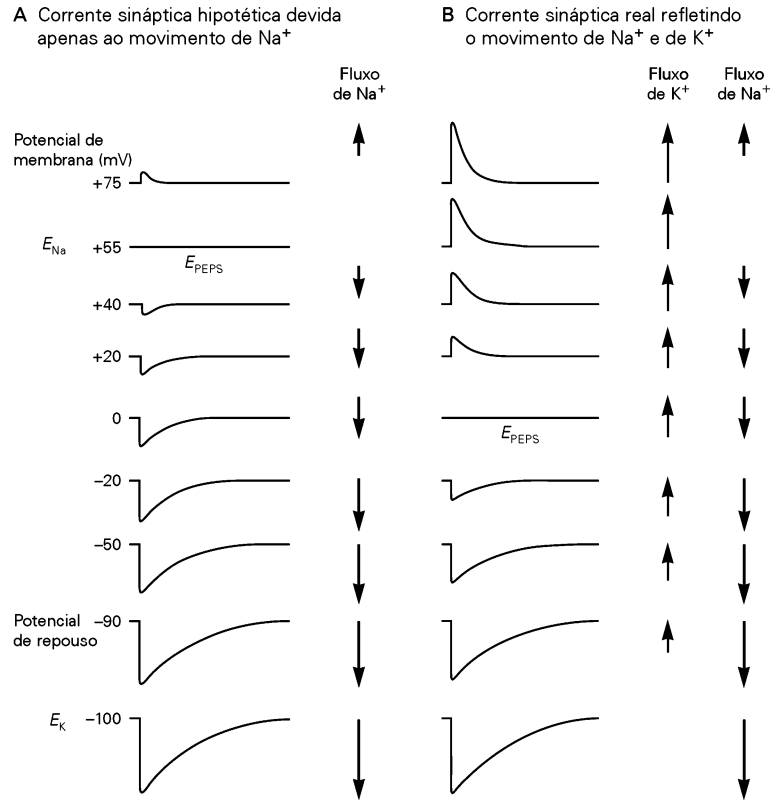
B. No caso real em que o receptor colinérgico é permeável tanto a Na^+ quanto a K^+, os resultados experimentais mostram que a corrente de placa motora reverte a 0 mV porque o canal permite o movimento de Na^+ e K^+ para dentro e para fora da célula simultaneamente (ver Quadro 9-1). A corrente líquida é a soma dos fluxos de Na^+ e K^+ através dos canais da placa motora. No potencial de reversão (E_{PEPS}), o influxo de Na^+ é equilibrado pelo efluxo de K^+, de forma que não há fluxo resultante de cargas.

A Corrente sináptica hipotética devida apenas ao movimento de Na^+

B Corrente sináptica real refletindo o movimento de Na^+ e de K^+

Potencial de membrana (mV): +75; E_{Na} +55; +40; +20; 0; –20; –50; Potencial de repouso –90; E_K –100

E_{PEPS}

Fluxo de Na^+ | Fluxo de K^+ | Fluxo de Na^+

Quadro 9-1 Potencial de reversão e potencial de placa motora

O potencial de reversão da corrente em uma membrana conduzida por mais de uma espécie de íon, como a corrente de placa motora através de canais iônicos ativados por ACh, é determinado por dois fatores: (1) a condutância relativa dos íons que são permeados (g_{Na} e g_K no caso da corrente de placa motora) e (2) o potencial de equilíbrio dos íons (E_{Na} e E_K).

No potencial de reversão da corrente ativada por ACh, o influxo da corrente conduzida pelo Na^+ é equilibrado pelo efluxo da corrente de K^+:

$$I_{Na} + I_K = 0. \qquad \textbf{(9-2)}$$

As correntes individuais de Na^+ e K^+ podem ser obtidas de

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad \textbf{(9-3a)}$$

e

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K). \qquad \textbf{(9-3b)}$$

Lembrar que essas correntes não resultam do fluxo de Na^+ e K^+ através de canais separados (como ocorre durante os potenciais de ação), mas sim através do mesmo canal ativado por ACh. Podem-se substituir as Equações 9-3a e 9-3b por I_{Na} e I_K na Equação 9-2, substituindo também o V_m por E_{PEPS} (porque, no potencial de reversão, $V_m = E_{PEPS}$):

$$g_{Na} \times (E_{PEPS} - E_{Na}) + g_K \times (E_{PEPS} - E_K) = 0. \qquad \textbf{(9-4)}$$

Resolvendo essa equação para E_{PEPS}, tem-se

$$E_{PEPS} = \frac{(g_{Na} \times E_{Na}) + (g_K \times E_K)}{g_{Na} + g_K}. \qquad \textbf{(9-5)}$$

Se as partes superior e inferior do lado direito dessa equação forem divididas por g_K, obtém-se

$$E_{PEPS} = \frac{E_{Na}(g_{Na}/g_K) + E_K}{(g_{Na}/g_K) + 1}. \qquad \textbf{(9-6)}$$

Se $g_{Na} = g_K$, então $E_{PEPS} = (E_{Na} + E_K)/2$.

Essas equações também podem ser usadas para calcular a razão g_{Na}/g_K se E_{PEPS}, E_{Na} e E_K forem conhecidos. Assim, reorganizando a Equação 9-6, tem-se

$$\frac{g_{Na}}{g_K} = \frac{E_{PEPS} - E_K}{E_{Na} - E_{PEPS}}. \qquad \textbf{(9-7)}$$

Na junção neuromuscular, E_{PEPS} = 0 mV, E_K = –100 mV, e E_{Na} = +55 mV. Assim, da Equação 9-7, g_{Na}/g_K tem um valor de cerca de 1,8, indicando que a condutância dos canais ativados por ACh ao Na^+ é levemente maior que para o K^+. Uma abordagem comparável pode ser usada para analisar o potencial de reversão e o movimento de íons durante potenciais sinápticos excitatórios e inibitórios nos neurônios centrais (ver Capítulo 10).

Por que os canais ativados por ACh da placa motora não são seletivos para um único íon, tal qual os canais de Na^+ ou K^+ dependentes de voltagem? Isso ocorre porque o diâmetro do poro do canal ativado por ACh é substancialmente maior que o dos canais dependentes de voltagem. Medidas eletrofisiológicas sugerem que eles podem ter um diâmetro de até 0,8 nm, estimativa com base no diâmetro do maior cátion orgânico que pode permear o canal. Por exemplo, o cátion tetrametilamônio (TMA), ao qual o canal é permeável, apresenta um diâmetro de cerca de 0,6 nm. Em contrapartida, o canal de Na^+ dependente de voltagem é permeável apenas a cátions orgânicos menores que 0,5 × 0,3 nm em sua secção transversa, e canais de K^+ dependentes de voltagem irão conduzir apenas íons com diâmetros menores que 0,3 nm.

Acredita-se que o diâmetro relativamente grande do poro dos canais ativados por ACh forneça um ambiente preenchido por água que permite que cátions se difundam através do canal de maneira relativamente desimpedida, tal qual ocorreria em uma solução livre. Isso explica por que o poro não discrimina Na^+ e K^+, explicando também por que até mesmo cátions divalentes como o Ca^{2+} podem permear o canal. Os ânions, no entanto, são excluídos pela presença de cargas negativas fixas no canal, como descrito posteriormente neste capítulo.

A corrente através de canais unitários associados a receptores colinérgicos pode ser medida por fixação de membrana (*patch clamp*)

A corrente sináptica na placa motora é gerada pela ativação de um par de centenas de milhares de canais iônicos. Registros da corrente através de um único canal ativado por ACh, utilizando a técnica de fixação de membrana (*patch clamp*, ver Quadro 5-1), permitiram a compreensão dos eventos moleculares envolvidos no potencial de placa motora.

Canais iônicos individuais conduzem correntes unitárias do tipo tudo-ou-nada

Os primeiros registros bem-sucedidos de correntes unitárias em canais ativados por ACh em células musculoesqueléticas, desenvolvidos por Erwin Neher e Bert Sakmann em 1976, demonstraram que a abertura de um único canal gera degraus retangulares muito pequenos de corrente iônica (Figura 9-8). Em dado potencial de repouso, um canal sempre irá gerar um pulso de corrente com a mesma amplitude. A –90 mV, os acréscimos (degraus) de corrente são de cerca de –2,7 pA em amplitude. Apesar de ser uma corrente muito pequena, isso corresponde a um fluxo de cerca de 17 milhões de íons por segundo!

Os degraus de corrente mudam em amplitude com as alterações no potencial de membrana porque a corrente depende da força motriz eletroquímica ($V_m - E_{PEPS}$). Para um canal unitário, o equivalente da Equação 9-1 é

$$i_{PEPS} = \gamma_{PEPS} \times (V_m - E_{PEPS})$$

em que i_{PEPS} é a amplitude da corrente através de um canal e γ_{PEPS} é a condutância de um único canal. A relação entre i_{PEPS} e a voltagem da membrana é linear, indicando que a condutância de canais isolados é constante e independente da voltagem da membrana; ou seja, o canal comporta-se como um simples resistor. Da inclinação dessa relação, conclui-se que o canal tem uma condutância de 30 pS. O potencial de reversão de 0 mV, obtido da intersecção no eixo da voltagem da membrana, é idêntico àquele da corrente de placa motora (Figura 9-9B).

Apesar de a amplitude da corrente através de um canal colinérgico unitário ser constante para todas as aberturas, a duração de cada abertura e o tempo entre elas podem variar consideravelmente. Essas variações ocorrem porque as aberturas e os fechamentos dos canais são estocásticos; eles obedecem às mesmas leis estatísticas que descrevem o decaimento radioativo. Em função dos movimentos térmicos aleatórios e das flutuações que um canal sofre, é impossível prever de modo exato quanto tempo levará para a ACh se ligar a um canal ou quanto tempo ele permanecerá aberto antes de a ACh se dissociar e o canal fechar. No entanto, o tempo médio que um tipo determinado de canal permanece aberto é uma propriedade bem-definida para esse canal, assim como a meia-vida de decaimento radioativo é uma propriedade invariável de um dado isótopo. O tempo médio de abertura de canais ativados por ACh é de cerca de 1 ms. Assim, cada abertura do canal permite o movimento de aproximadamente 17 mil íons.

Cada canal ativado por ACh tem dois sítios de ligação ao transmissor; ambos os sítios devem ser ocupados para que o canal se abra de maneira eficiente. Quando o canal fecha, as moléculas de ACh dissociam-se e o canal permanece fechado até ligar-se novamente à ACh.

Quatro fatores determinam a corrente de placa motora

A estimulação de um nervo motor libera uma grande quantidade de ACh na fenda sináptica. A ACh rapidamente difunde-se através da fenda e se liga aos receptores colinérgicos, causando a abertura de mais de 200 mil canais de modo praticamente simultâneo. (Esse número é obtido pela comparação da corrente total de placa motora, de cerca de –500 nA, com a corrente através de um único canal, de cerca de –2,7 pA.) Como as pequenas mudanças em degrau na corrente através de 200 mil canais individuais ativados por ACh produzem a forma de onda uniforme da corrente de placa motora?

A abertura rápida de tantos canais causa um grande aumento na condutância total da membrana da placa motora, g_{PEPS}, e produz o rápido aumento na corrente de placa motora. A ACh na fenda sináptica diminui a zero rapidamente (em menos de 1 ms) em função de hidrólise enzimática e difusão, após o que os canais começam a fechar da maneira aleatória descrita anteriormente. Cada fechamento produz uma diminuição pequena de um degrau na corrente de placa motora, em função da natureza tudo-ou-nada das correntes dos canais unitários. Contudo, como cada degrau de corrente unitária é muito pequeno em relação à grande corrente gerada por muitos milhares de canais, o fechamento aleatório de um grande número de correntes unitárias pequenas faz a corrente total de placa motora parecer decair de modo uniforme (Figura 9-10).

Figura 9-8 Canais individuais ativados por ACh conduzem correntes elementares do tipo tudo-ou-nada.

A. A técnica de fixação de membrana (*patch clamp*) é usada para registrar correntes de canais colinérgicos unitários. O eletrodo é preenchido com solução salina que contém baixas concentrações de ACh, sendo então colocado em contato próximo com a superfície da membrana muscular (ver Quadro 5-1). O fragmento de membrana fixado pode conter um ou muitos canais ativados por ACh.

B. Correntes de canais unitários de um fragmento de membrana muscular de rã, com um potencial de repouso de –90 mV, foram registradas na presença de 100 nM de ACh. (**1**) A abertura de um canal resulta em um influxo de cargas positivas (registrado como uma deflexão para baixo). A região continha um grande número de receptores colinérgicos, de modo que as sucessivas aberturas no registro provavelmente surjam de diferentes canais. (**2**) Histograma das amplitudes desses pulsos retangulares (em pA) pelo número de pulsos observados em dada amplitude. O histograma tem um único pico, indicando que o fragmento de membrana contém apenas um tipo de canal ativo, com uma corrente elementar que varia aleatoriamente em torno de –2,7 pA (1 pA = 10^{-12} A). Essa média, a *corrente elementar*, representa uma condutância elementar de 30 pS. (Reproduzida, com permissão, de B. Sakmann.)

C. Quando o potencial de membrana é aumentado para –130 mV, as correntes dos canais individuais aumentam para –3,9 pA em função do aumento da força eletromotriz. A condutância elementar permanece em 30 pS. Quando muitos canais se abrem de modo simultâneo, os pulsos de correntes individuais somam-se linearmente. O registro mostra um, dois ou três canais abertos em diferentes momentos em resposta à aplicação de ACh. (Reproduzida, com permissão, de B. Sakmann.)

A soma das condutâncias de todos os canais abertos em uma grande população de receptores-canais colinérgicos é a condutância sináptica total, $g_{PEPS} = n \times \gamma$, em que n é o número médio de canais abertos e γ é a condutância de um canal unitário. O número de canais abertos é o produto do número total de canais na membrana da placa motora (N) e da probabilidade de dado canal estar aberto, $n = N \times p_{aberto}$. A probabilidade de um canal estar aberto depende principalmente da concentração do neurotransmissor junto aos receptores, e não do valor do potencial de membrana, pois os canais são abertos pela ligação da ACh, e não pela voltagem. A corrente total de placa motora é, então, dada por

$$I_{PEPS} = N \times p_{aberto} \times \gamma \times (V_m - E_{PEPS}),$$
$$= n \times \gamma \times (V_m - E_{PEPS}).$$

Essa equação mostra que a corrente total de placa motora depende de quatro fatores: (1) o número total de canais na placa (N); (2) a probabilidade de um canal estar aberto (p_{aberto}); (3) a condutância de cada canal aberto (γ); e (4) a força motriz sobre os íons ($V_m - E_{PEPS}$).

As relações entre a corrente total de placa motora, o potencial de placa motora e a corrente de um canal unitário para uma ampla gama de potenciais de membrana estão mostradas na Figura 9-11.

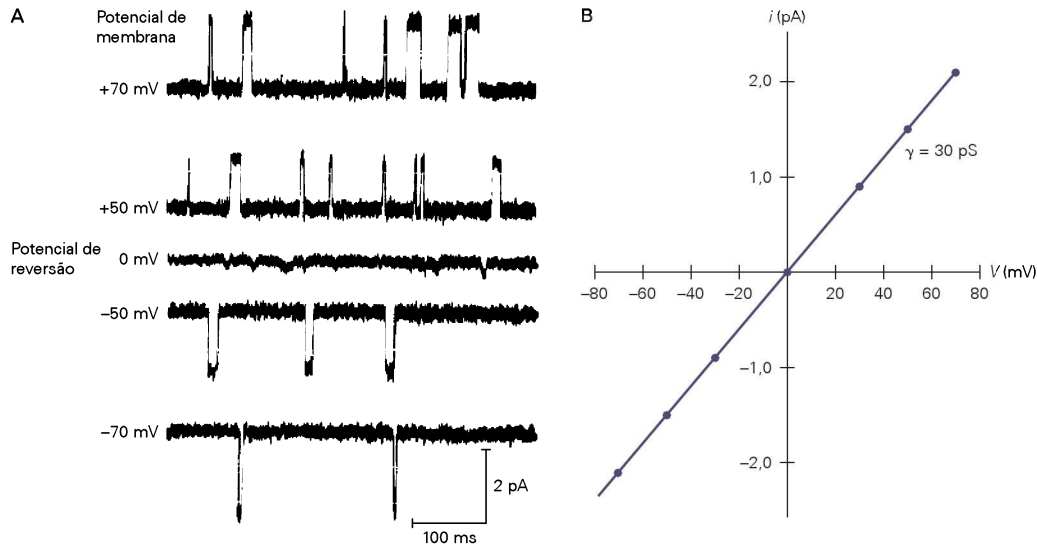



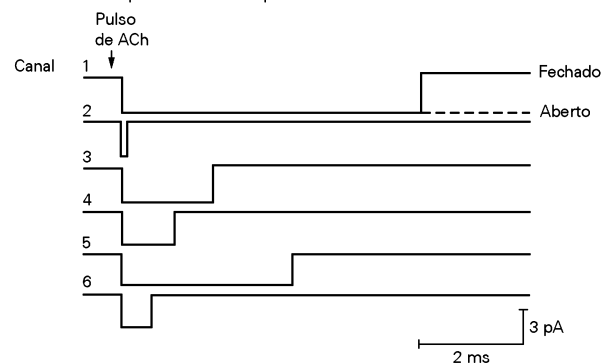
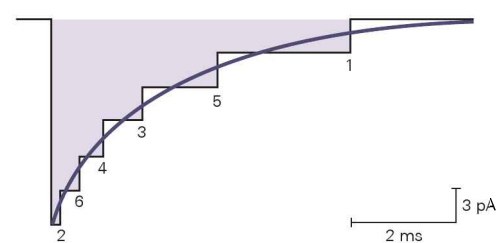
Figura 9-9 O canal ativado por ACh se comporta como um resistor simples.

A. Variou-se sistematicamente a voltagem através de um fragmento de membrana durante a exposição a 2 μM de ACh. A corrente registrada na região é direcionada para dentro em voltagens negativas a 0 mV e para fora em voltagens positivas a 0 mV, definindo, então, 0 mV como potencial de reversão.

B. A relação linear entre a corrente através de um canal unitário ativado por ACh e a voltagem da membrana mostra que o canal se comporta como um resistor simples com uma condutância (γ) de cerca de 30 pS.

Figura 9-10 O curso temporal da corrente total de placa motora resulta da soma das contribuições de muitos canais individuais ativados por ACh. (Reproduzida, com permissão, de Colquhoun, 1981.)

A. Canais individuais ativados por ACh abrem em resposta a um breve pulso de ACh. Neste exemplo idealizado, a membrana contém um total de seis canais ativados por ACh. Todos os canais abrem de modo rápido e aproximadamente simultâneo. Os canais permanecem abertos por tempos variáveis e fecham independentemente.

B. O traçado em degraus mostra a soma das correntes dos seis canais unitários registrados em A. Isso representa a corrente durante o fechamento sequencial de cada canal (o número indica o canal que fechou) em uma placa motora hipotética contendo apenas seis canais. No período final da corrente, apenas o canal 1 está aberto. Em um registro de corrente de uma célula muscular inteira, com milhares de canais, o fechamento de canais individuais não é visível porque a escala de corrente necessária para demonstrar a corrente total de placa motora (centenas de nanoamperes) é muito grande, não permitindo a resolução da contribuição de canais individuais. Como consequência, a corrente total de placa motora parece decair suavemente.

As propriedades moleculares do canal iônico ativado por acetilcolina são conhecidas

Os receptores colinérgicos que produzem o potencial de placa motora diferem de duas formas importantes dos canais dependentes de voltagem que geram o potencial de ação no músculo. Primeiro, o potencial de ação é gerado por duas classes diferentes de canais dependentes de voltagem que são ativados sequencialmente, um seletivo para Na^+ e outro para K^+. Em contrapartida, os receptores-canais ativados por ACh geram sozinhos o potencial de placa motora ao permitirem que tanto Na^+ quanto K^+ passem por eles com permeabilidade praticamente igual.

Segundo, o fluxo de Na^+ pelos canais dependentes de voltagem é regenerativo: ao aumentar a despolarização da

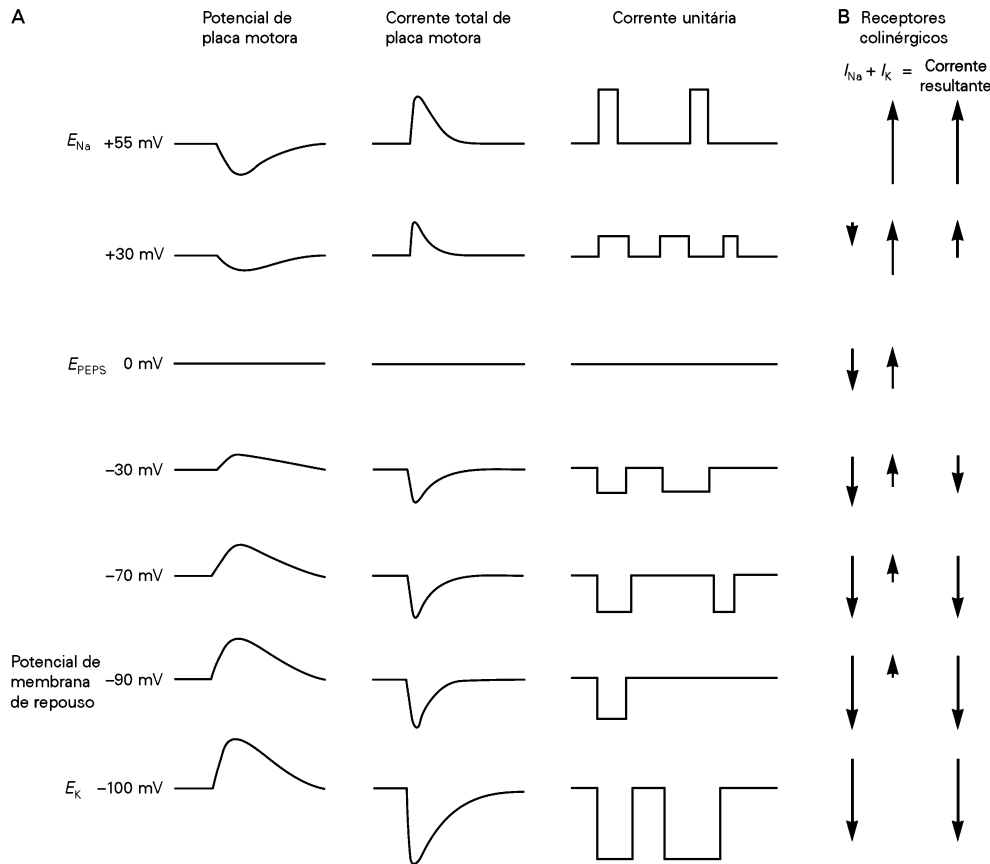



Figura 9-11 O potencial de membrana tem um efeito similar sobre o potencial de placa motora, sobre a corrente total de placa motora e sobre as correntes unitárias ativadas por ACh.

A. No potencial de repouso normal da membrana muscular (–90 mV), a corrente através de canais colinérgicos unitários é grande e ocorre no sentido intracelular, em função da grande força motriz para o influxo de Na^+ e da baixa força motriz para o efluxo de K^+. A corrente total de placa motora resultante (formada pelas correntes dos mais de 200.000 canais) produz um grande potencial despolarizante na placa motora. Em níveis mais positivos de potencial de membrana (despolarização aumentada), a força motriz para o influxo de Na^+ é menor e a força para o efluxo de K^+ aumenta. Isso resulta em uma diminuição da amplitude da corrente dos canais unitários e de placa motora, reduzindo, portanto, o potencial de placa motora. No potencial de reversão (0 mV), o influxo de Na^+ é equilibrado pelo efluxo de K^+, de modo que não há corrente de placa motora ou alteração no V_m. A despolarização adicional a +30 mV inverte a direção da corrente de placa motora, havendo então uma grande força motriz para o efluxo de K^+ e uma pequena força motriz para o influxo de Na^+. Como resultado, o fluxo de K^+ para fora hiperpolariza a membrana. Notar que, em ambos os lados do potencial de reversão, a corrente de placa motora conduz o potencial de membrana em direção ao potencial de reversão.

B. A direção dos fluxos de Na^+ e K^+ em canais individuais muda com o V_m. A soma algébrica das correntes de Na^+ e K^+, I_{Na} e I_K, dá a *corrente resultante* através dos canais ativados por ACh. (O comprimento das setas representa a magnitude relativa das correntes. Para cima: fluxo para fora; para baixo: fluxo para dentro.)

célula, o influxo de Na^+ abre mais canais de Na^+ dependentes de voltagem. Essa propriedade regenerativa é responsável pela natureza tudo-ou-nada do potencial de ação. Em contrapartida, o número de canais colinérgicos abertos durante o potencial sináptico é fixo de acordo com o montante de ACh disponível. A despolarização produzida pelo influxo de Na^+ através desses canais dependentes do ligante não leva à abertura de mais canais ativados por ACh e não pode produzir um potencial de ação. Para desencadear um potencial de ação, um potencial sináptico deve recrutar os canais dependentes de voltagem das regiões adjacentes (Figura 9-12).

Como poderia ser esperado a partir dessas duas diferenças nas propriedades fisiológicas, os canais ativados por ACh e os canais dependentes de voltagem são formados por macromoléculas diferentes que exibem sensibilidades diferentes a substâncias e toxinas. A tetrodotoxina, que bloqueia os canais de Na^+ dependentes de voltagem, não impede o influxo de Na^+ através dos receptores colinérgicos nicotínicos. De maneira similar, a α-bungarotoxina, um veneno proteico de serpentes que se liga firmemente aos receptores nicotínicos e bloqueia a ação da ACh, não interfere nos canais de Na^+ ou K^+ dependentes de voltagem (a α-bungarotoxina provou ser útil na caracterização bioquímica dos receptores colinérgicos).

Os receptores nicotínicos nas sinapses neuromusculares são receptores ionotrópicos: eles são parte de uma macromolécula única que inclui o poro pelo qual os íons fluem através da membrana. Onde, na molécula, está localizado o sítio de ligação? Como o poro do canal é formado? Quais

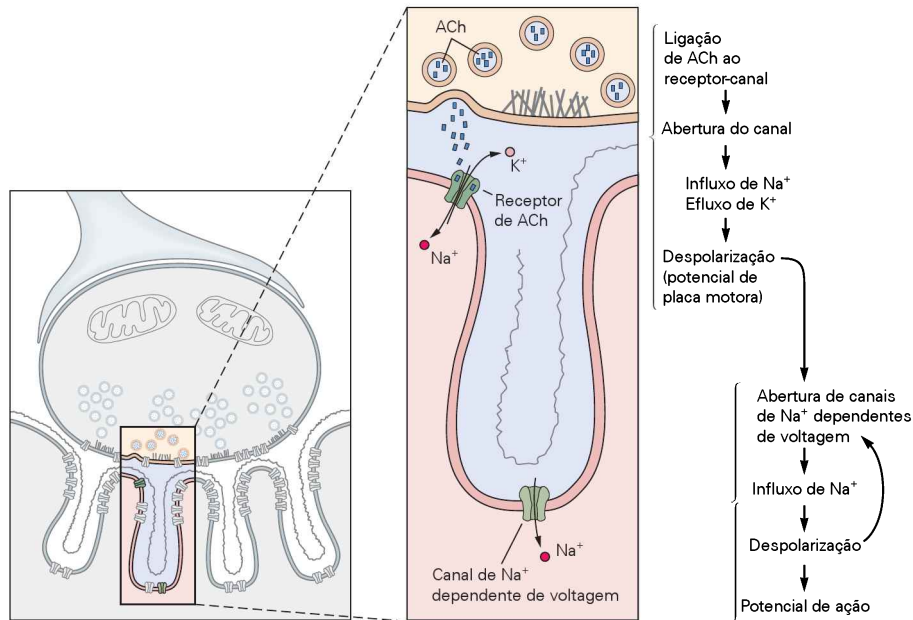



Figura 9-12 **A despolarização resultante da abertura de canais iônicos ativados por ACh na placa motora abre canais de Na^+ dependentes de voltagem.** A despolarização da membrana muscular durante o potencial de placa motora abre canais de Na^+ dependentes de voltagem das regiões vizinhas na membrana muscular. A despolarização costuma ser grande o bastante para abrir um número suficiente de canais de Na^+ que exceda o limiar para um potencial de ação. (Reproduzida, com permissão, de Alberts et al., 1989.)

são suas propriedades? As elucidações a essas questões foram obtidas a partir de estudos moleculares das proteínas receptoras de ACh e de seus genes.

Estudos bioquímicos de Arthur Karlin e Jean-Pierre Changeaux indicam que o receptor nicotínico maduro é uma glicoproteína de membrana formada por 5 subunidades: duas subunidades α, uma subunidade β, uma γ e uma δ. A porção aminoterminal de cada subunidade está exposta na superfície extracelular da membrana e contém o sítio de ligação da ACh. Karlin e colaboradores identificaram dois sítios extracelulares de ligação para a ACh em cada receptor nas fendas entre as subunidades α e as subunidades γ e δ vizinhas. Deve haver a ligação de uma molécula de ACh em cada um dos sítios de ligação para que o canal se abra de maneira eficiente (Figura 9-13). O veneno de serpente α-bungarotoxina, que tem ação inibi-

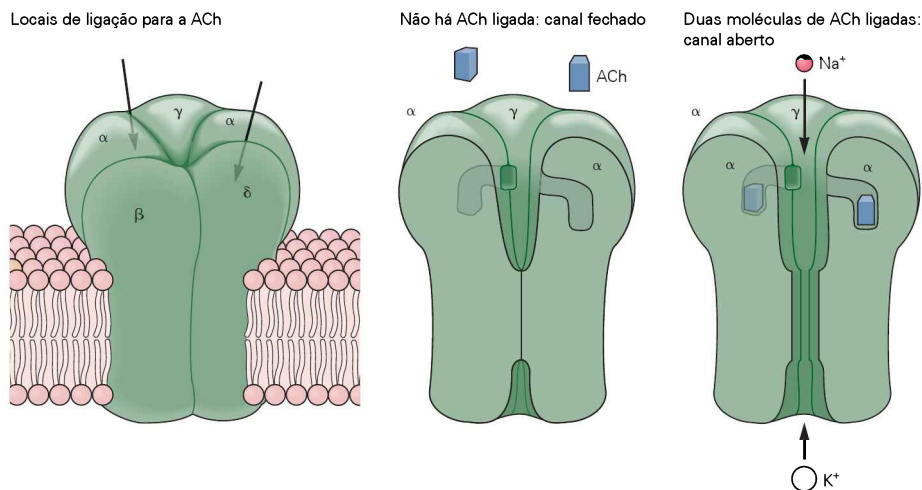



Figura 9-13 **O receptor colinérgico nicotínico é uma macromolécula pentamérica.** O receptor ionotrópico é uma macromolécula única que consiste em cinco subunidades, as quais formam um poro através da membrana celular (ver Figura 9-14). O canal é composto por duas subunidades α idênticas e uma de cada das subunidades β, γ e δ. Quando duas moléculas de **ACh** se ligam aos locais de ligação extracelulares – formados nas interfaces entre as subunidades α e suas **subunidades** γ e δ vizinhas – a molécula do canal muda sua conformação. Isso abre o poro pelo qual tanto K^+ quanto Na^+ fluem de acordo com seus gradientes eletroquímicos.

tória, também se liga aos sítios de ligação da ACh existentes na subunidade α.

As informações acerca da estrutura do canal vieram da análise das sequências primárias de aminoácidos das subunidades do receptor, assim como de estudos biofísicos. O trabalho de Shosaku Numa e colaboradores demonstrou que os quatro tipos de subunidades são codificados por genes distintos, porém relacionados. A comparação das sequências das subunidades mostra um alto grau de similaridade entre elas: metade dos resíduos de aminoácidos é idêntica, ou os resíduos são substituídos de forma conservadora. Essa similaridade sugere que todas as subunidades tenham uma estrutura semelhante. Além disso, todos os quatro genes para essas subunidades são homólogos; ou seja, eles derivam de um gene ancestral comum.

A distribuição de aminoácidos polares e apolares nas subunidades dá dicas importantes sobre como as subunidades estão inseridas na bicamada lipídica. Cada subunidade contém quatro regiões hidrofóbicas de cerca de 20 aminoácidos chamadas de M1 a M4, e cada uma delas parece formar uma α-hélice que atravessa a membrana. A sequência de aminoácidos das subunidades sugere que elas sejam simetricamente arranjadas como as aduelas de um barril, criando um poro central através da membrana (Figura 9-14).

As paredes do poro do canal são formadas pelo segmento transmembrana M2 e pela alça que conecta os segmentos M2 e M3. Três anéis de cargas negativas que ladeiam os limites externos e internos do segmento M2 desempenham uma função importante na seletividade do

A Uma única subunidade do receptor-canal colinérgico

B Arranjo das subunidades cercando o poro do canal

C Modelo funcional do receptor de ACh

D Sequência de aminoácidos das subunidades que formam o canal

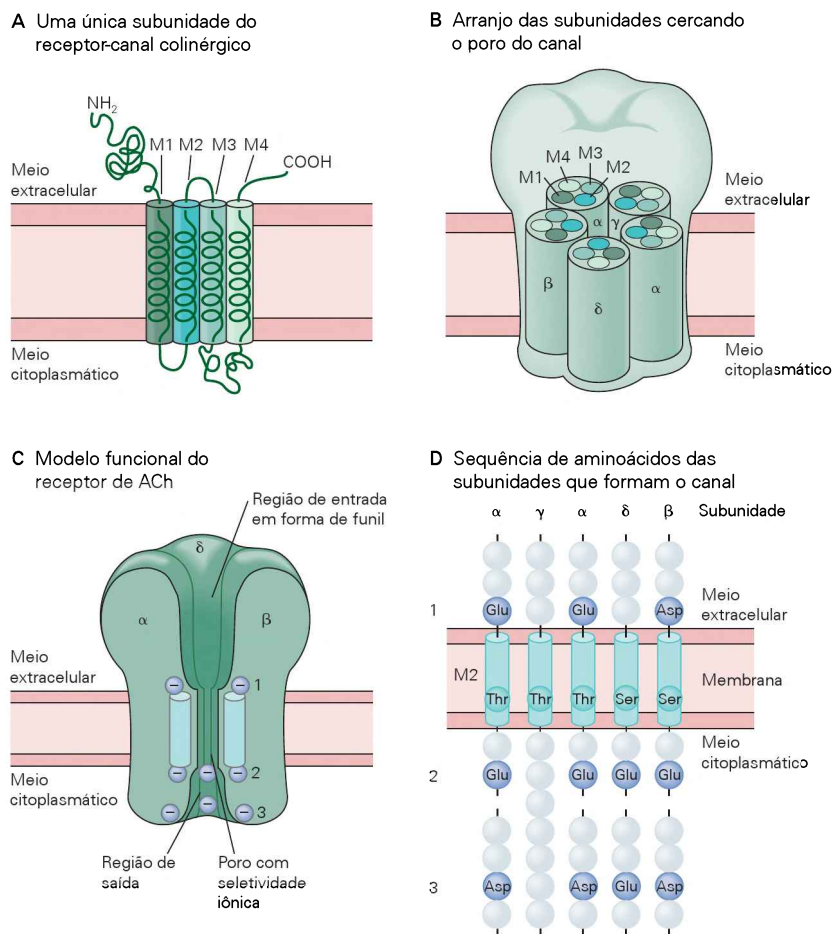



Figura 9-14 As subunidades dos receptores colinérgicos são proteínas transmembrana homólogas.

A. Cada subunidade contém uma ampla porção N-terminal extracelular, quatro α-hélices transmembrana (**M1 a M4**) e uma curta porção C-terminal extracelular. A porção N-terminal contém o local de ligação para ACh, e as hélices na membrana formam o poro.

B. As cinco subunidades estão arranjadas de modo que elas formam um canal aquoso central, com os segmentos M2 de cada subunidade formando o revestimento do poro. Notar que a subunidade γ se encontra entre as duas subunidades α. (As dimensões não estão em escala.)

C. De acordo com um modelo, aminoácidos negativamente carregados em cada subunidade formam três anéis de cargas negativas ao redor do poro. Ao atravessarem o canal, os íons encontram esses anéis. Os anéis nas superfícies externa (**1**) e interna (**3**) da membrana celular podem servir como pré-filtros que ajudam a repelir ânions e formar locais de bloqueio de cátions divalentes. O anel central próximo ao meio citoplasmático da bicamada lipídica (**2**) pode contribuir de forma mais importante para o estabelecimento da seletividade específica para cátions observada no filtro de seletividade, o qual é a porção mais estreita do poro.

D. Sequências de aminoácidos das regiões M2 e das regiões que ladeiam cada uma das cinco subunidades. As séries horizontais de aminoácidos, numeradas **1**, **2** e **3**, constituem os três anéis de cargas negativas (parte C). Os resíduos de serina e treonina alinhados dentro de M2 ajudam a formar o filtro de seletividade.

canal a cátions. Alguns anestésicos locais bloqueiam o canal pela interação com um anel polar de resíduos de serina e dois anéis de resíduos hidrofóbicos na região central da hélice M2, no meio da membrana (Figura 9-14D).

Um modelo tridimensional do complexo receptor-canal foi proposto por Arthur Karlin e Nigel Unwin com base em imagens de espalhamento de nêutrons e difração eletrônica, respectivamente (ver Figura 9-3). O complexo é dividido em três regiões: uma grande porção extracelular que contém o sítio de ligação para ACh, um poro transmembrana estreito seletivo para cátions, e uma região larga de saída na superfície interna da membrana (Figura 9-14C). A região extracelular é surpreendentemente grande, com cerca de 6 nm de comprimento. Adicionalmente, a terminação extracelular do poro tem uma boca larga, com cerca de 2,5 nm de diâmetro. Dentro da bicamada lipídica, o poro estreita-se gradualmente.

O detalhamento da estrutura do domínio extracelular do receptor colinérgico veio de estudos de cristalografia de raios X de uma proteína de ligação à ACh obtida de um molusco, a qual é homóloga à porção aminoterminal da subunidade do receptor colinérgico nicotínico da placa motora. De modo notável, diferentemente de receptores colinérgicos típicos, a proteína de ligação à ACh do molusco é uma proteína solúvel secretada por células gliais no espaço extracelular. Nas sinapses colinérgicas de caramujos, ela age para reduzir a amplitude do PEPS, talvez pelo tamponamento da concentração de ACh livre na fenda sináptica.

Na estrutura cristalina da proteína de ligação à ACh do molusco na presença de nicotina, cinco subunidades idênticas são organizadas em um anel pentamérico simétrico (Figura 9-15A). As paredes da proteína circundam um vestíbulo grande, o qual presumivelmente afunila os íons em direção ao estreito domínio transmembrana do receptor. Cada subunidade se liga a uma molécula de nicotina no sítio de ligação da ACh, o qual é localizado na interface entre subunidades vizinhas; assim, o pentâmero liga-se a um total de cinco moléculas de ligante. Apesar de os receptores colinérgicos nicotínicos na placa motora apresentarem apenas dois sítios de ligação ao ligante, alguns receptores nicotínicos neuronais são compostos de cinco subunidades idênticas, e acredita-se que se liguem a cinco moléculas de ACh. Embora a similaridade geral das sequências de aminoácidos da proteína do molusco e dos receptores colinérgicos nicotínicos seja relativamente baixa (25%), os resíduos que formam o sítio de ligação são altamente conservados, sugerindo que a estrutura do sítio seja similar àquela da proteína do molusco.

O conhecimento atual da região transmembrana do receptor colinérgico nicotínico ainda é incompleto. Contudo, dados recentes de difração eletrônica obtidos por Unwin sugerem que os quatro segmentos transmembrana de cada subunidade sejam, de fato, α-hélices que atravessam os 3 nm de espessura da bicamada lipídica (Figura 9-15B). Os segmentos M2 que revestem o poro estão inclinados em direção ao eixo central do canal, de modo que o poro se estreita continuamente do meio externo da membrana para o meio interno. No estado fechado, acredita-se que um anel de resíduos hidrofóbicos constrinja o poro no meio da hélice M2, promovendo um diâmetro de menos de 0,6 nm. Esse anel hidrofóbico pode agir como o portão do canal, proporcionando uma barreira estérica e energética que previne a condutância de íons.

Acredita-se que a ligação de ACh ao receptor desencadeie uma rotação do domínio de ligação extracelular que, de alguma forma, é acoplada a uma rotação oposta nas hélices M2, levando a constrição no meio do poro a algo em torno de 0,8 a 0,9 nm e permitindo, então, a permeabilidade aos íons. Esse diâmetro está em concordância com estimativas eletrofisiológicas com base na permeabilidade do poro a cátions orgânicos. O trabalho de Karlin, contudo, sugere que o portão se localize próximo à abertura citoplasmática do canal.

Visão geral

As terminações dos neurônios motores formam sinapses com as fibras musculares em regiões especializadas da membrana muscular chamadas de placas motoras. Quando um potencial de ação atinge a terminação de um neurônio motor pré-sináptico, isso causa a liberação de ACh. O transmissor difunde-se pela fenda sináptica e liga-se a receptores colinérgicos nicotínicos na placa motora, abrindo, então, canais que permitem o fluxo de Na^+, K^+ e Ca^{2+} através da membrana muscular pós-sináptica. O influxo resultante de Na^+ produz um potencial sináptico despolarizante denominado potencial de placa motora.

Uma vez que os canais ativados por ACh estão concentrados na placa motora, a abertura desses canais produz apenas uma despolarização local que se espalha passivamente ao longo das fibras musculares. Contudo, essa despolarização local é muito grande. Em um indivíduo saudável, ela sempre ultrapassa o limiar. Assim, a despolarização local ativa um número suficiente de canais de Na^+ dependentes de voltagem na placa motora para gerar um potencial de ação que se propaga ativamente ao longo do comprimento do músculo.

A proteína que forma o receptor colinérgico nicotínico já foi purificada, seus genes, clonados, e seus aminoácidos, sequenciados. Ela é composta por cinco subunidades, duas das quais – as subunidades α, que reconhecem e ligam a ACh – são idênticas. Cada subunidade tem quatro regiões hidrofóbicas, e acredita-se que formem α-hélices que atravessam a membrana. A proteína também contém dois sítios de reconhecimento e ligação à ACh. Esse canal é, portanto, ativado diretamente pelo transmissor químico. Os domínios moleculares funcionais do receptor de ACh foram identificados, e os passos que vinculam a ligação da ACh à abertura dos canais estão sendo agora investigados. Apesar de a estrutura do receptor colinérgico em nível atômico ainda não ter sido elucidada, as estruturas de canais iônicos bacterianos ativados por ligantes que são intimamente relacionados ao receptor de ACh já foram identificadas. Assim, em breve será possível ver em detalhes atômicos as dinâmicas moleculares das funções fisiológicas dos receptores-canais colinérgicos.

O grande número de receptores colinérgicos ionotrópicos na placa motora garante que a transmissão sináptica ocorra com um alto grau de segurança. Na doença autoimune miastenia grave, anticorpos contra receptores

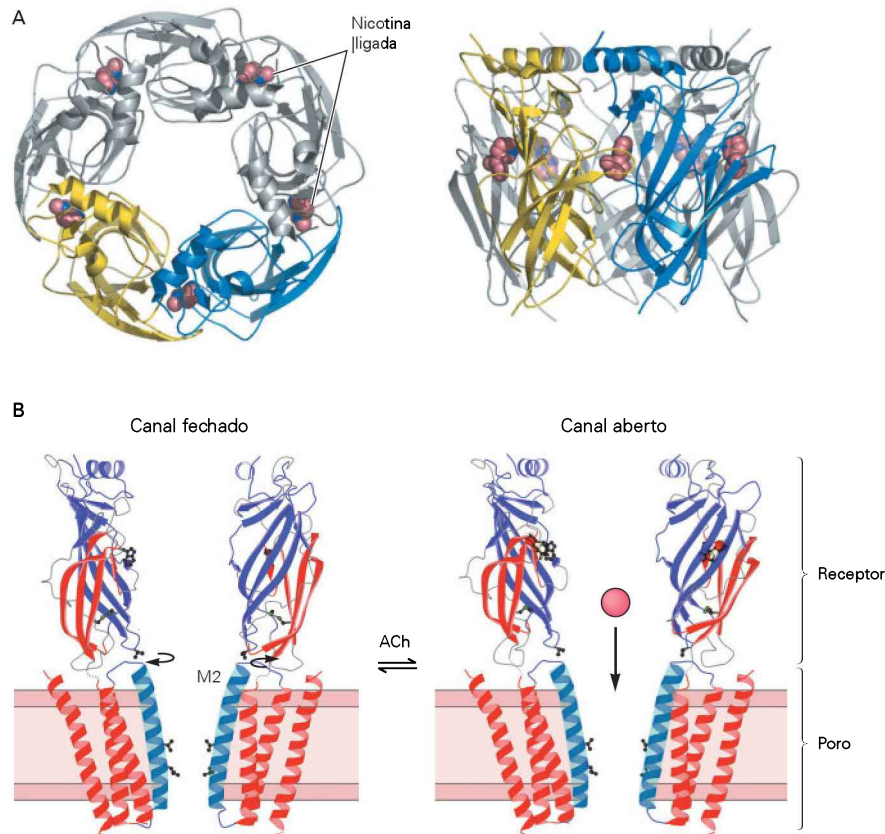



Figura 9-15 **Um modelo tridimensional de alta resolução da estrutura do receptor colinérgico nicotínico.**

A. Modelo estrutural da proteína de ligação de ACh, secretada por células gliais de moluscos na presença de nicotina. Cinco subunidades idênticas organizam-se em uma macromolécula pentamérica que contém uma grande cavidade central. A proteína de ligação de ACh é homóloga ao domínio extracelular de ligação do receptor colinérgico ionotrópico, o qual se acredita que esteja organizado com a mesma estrutura. A imagem da esquerda mostra a proteína de ligação de ACh em uma orientação que corresponde à visão de cima do receptor colinérgico a partir do meio extracelular da membrana. A imagem da direita mostra a proteína de ligação de ACh em uma orientação que corresponde à visão lateral da porção extracelular do receptor colinérgico, com a membrana abaixo. (Reproduzida, com permissão, de Celie et al., 2004.)

B. Um modelo para os receptores colinérgicos ionotrópicos em seus estados aberto e fechado. Visão lateral do canal, mostrando duas de cinco subunidades. A estrutura da região extracelular tem como base a estrutura da proteína de ligação de ACh. A estrutura das hélices da membrana tem como base a análise por difração eletrônica de cristais bidimensionais do receptor colinérgico de peixes elétricos. As hélices M2 revestem o poro (ver Figura 9-14B). No canal fechado (esquerda), um cinturão hidrofóbico de resíduos de valina e leucina constringe o poro, prevenindo a permeabilidade a íons. O canal abre (direita) quando a ligação da ACh induz a rotação do domínio extracelular de ligação que leva a uma rotação correspondente na hélice M2, alargando o poro e permitindo a permeabilidade iônica. (Reproduzida, com permissão, de Unwin, 2003.)

colinérgicos promovem uma redução em seu número, comprometendo seriamente a transmissão na junção neuromuscular (ver Capítulo 14). Algumas mutações congênitas nas subunidades dos receptores colinérgicos também contribuem para uma família de doenças da junção neuromuscular denominada síndrome miastênica congênita. Em alguns casos, essas mutações encurtam o tempo de abertura do canal, diminuindo a corrente iônica durante um PEPS. Outras mutações prolongam a abertura dos canais ativados por ACh (síndrome do canal lento). Isso leva a um influxo excessivo de Ca^{2+}, o que se acredita promover a degeneração da placa motora.

A ACh é apenas um dos muitos neurotransmissores do sistema nervoso, e o potencial de placa motora é apenas um exemplo de sinalização química. Os transmissores no sistema nervoso central atuam da mesma maneira, ou há outros mecanismos envolvidos? No passado, essas questões ficavam praticamente sem resposta em função do pequeno tamanho e da grande variedade de células nervosas no sistema nervoso central. Contudo, avanços em técnicas experimentais – em particular as técnicas de fixação de membrana – tornaram a transmissão sináptica em sinapses centrais mais fácil de se estudar. Sabe-se agora que muitos neurotransmissores atuam no sistema nervoso central de forma similar à ACh na placa motora, embora outros transmissores produzam seus efeitos por mecanismos bastante distintos. Algumas das muitas variações na transmissão sináptica que caracterizam os sistemas nervosos central e periférico são discutidas nos próximos dois capítulos.

Pós-escrito: a corrente de placa motora pode ser calculada a partir de um circuito equivalente

A corrente através de uma população de receptores colinérgicos pode ser descrita pela lei de Ohm. Contudo, para descrever plenamente como a corrente elétrica gera o potencial de placa motora, todos os canais de repouso da membrana em volta devem ser considerados. Como os canais são proteínas que atravessam a bicamada lipídica da membrana, deve-se considerar também as propriedades de capacitância da membrana e as baterias iônicas determinadas pela distribuição de Na^+ e K^+ dentro e fora da célula.

A relação dinâmica desses vários componentes pode ser explicada usando-se as mesmas regras utilizadas no Capítulo 6 para a análise da corrente em dispositivos elétricos passivos que consistem apenas em resistores, capacitores e baterias. Pode-se representar a região da placa motora com um circuito equivalente que possui três ramos paralelos: (1) um representando a corrente sináptica através dos canais ativados por transmissores; (2) um representando a corrente de retorno através de canais de repouso (na membrana não sináptica) e (3) um representando a corrente através da bicamada lipídica, a qual age como um capacitor (Figura 9-16).

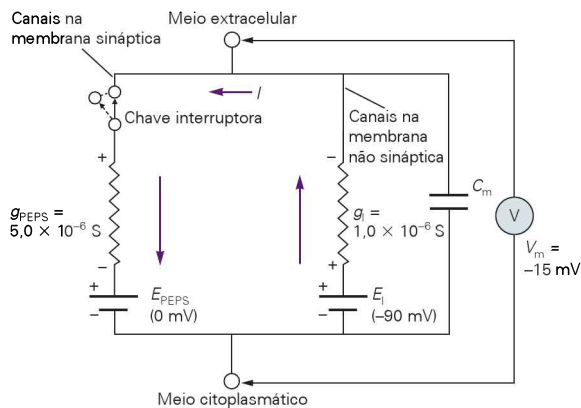



Figura 9-16 O circuito equivalente da placa motora. O circuito tem três vias paralelas de corrente. Uma via de condutância representa a corrente de placa motora e consiste em uma bateria, E_{PEPS}, em série com a condutância dos canais ativados por ACh, g_{PEPS}. Outra via de condutância representa a corrente através da membrana não sináptica e consiste em uma bateria representando o potencial de repouso (E_l) em série com a condutância dos canais de repouso (g_l). Em paralelo com ambas as vias de condutância está a capacitância da membrana (C_m). O voltímetro (V) mede a diferença de potencial entre os meios intracelular e extracelular.

Quando não há ACh presente, os canais da placa motora estão fechados e não carregam corrente alguma. Esse estado é retratado como um circuito elétrico aberto no qual a condutância sináptica não é conectada ao resto do circuito. A ligação de ACh abre os canais sinápticos. Esse evento é eletricamente equivalente a acionar a chave que conecta a via de condutância ativada (g_{PEPS}) com a via de repouso (g_l). No estado estacionário, a corrente flui para dentro através dos canais ativados por ACh e flui para fora através dos canais de repouso. Com os valores indicados de condutâncias e baterias, a membrana irá despolarizar de –90 mV (seu potencial de repouso) para –15 mV (o pico do potencial de placa motora).

Em função de a corrente de placa motora ser conduzida por Na^+ e por K^+, o ramo sináptico do circuito equivalente poderia ser representado como dois ramos paralelos, cada um representando o fluxo de um íon diferente. Na placa motora, contudo, Na^+ e K^+ fluem pelo mesmo canal iônico. Portanto, é mais conveniente (e correto) combinar as vias de corrente de Na^+ e K^+ em uma única condutância (g_{PEPS}), representando os canais ativados por ACh.

A condutância dessa via depende do número de canais abertos, o que, por sua vez, depende da concentração do transmissor. Na ausência do transmissor, nenhum canal é aberto, e a condutância é zero. Quando um potencial de ação pré-sináptico causa a liberação do transmissor, a condutância dessa via aumenta para um valor de cerca de 5×10^{-6} S (ou uma resistência de $2 \times 10^5\ \Omega$). Isso é algo em torno de cinco vezes a condutância do ramo paralelo, representando os canais de repouso ou de vazamento (g_l, de *leakage*, vazamento).

A condutância da placa motora fica em série com uma bateria (E_{PEPS}), com um valor dado pelo potencial de reversão para a corrente sináptica (0 mV) (Figura 9-16). Esse valor é a soma algébrica ponderada dos potenciais de equilíbrio para Na^+ e K^+ (ver Quadro 9-1).

A corrente durante o PEPS (I_{PEPS}) é dada por

$$I_{PEPS} = g_{PEPS} \times (V_m - E_{PEPS}).$$

Usando essa equação e o circuito equivalente da Figura 9-16, pode-se analisar o potencial de placa motora em termos de correntes iônicas (Figura 9-17).

No início da ação sináptica excitatória (a fase dinâmica), uma corrente para dentro (I_{PEPS}) é gerada pelos canais ativados por ACh em função da condutância aumentada ao Na^+ e ao K^+ e da grande força motriz para o influxo de Na^+ no potencial de repouso de –90 mV (Figura 9-17B, tempo 2). Como a carga flui em uma alça fechada, a corrente sináptica para dentro deve deixar a célula como uma corrente para fora. O circuito equivalente inclui duas vias paralelas para a corrente para fora: uma via de condutância (I_l), representando a corrente através dos canais de repouso (ou de vazamento), e uma via capacitiva (I_c) representando a corrente através da capacitância da membrana. Assim,

$$I_{PEPS} = -(I_l + I_c).$$

Durante a fase mais precoce do potencial de placa motora, o potencial de membrana, V_m, ainda está próximo do seu valor de repouso, E_l. Como resultado, a força motriz que direciona o fluxo de corrente para fora pelos canais de repouso ($V_m - E_l$) é pequena. Assim, a maior parte da corrente deixa a célula como corrente capacitiva, e a membrana despolariza rapidamente (Figura 9-17B, tempo 2). Quando a célula despolariza, a força motriz que direciona a corrente para fora através dos canais de repouso aumenta, enquanto a força motriz sobre a corrente sináptica no sentido intracelular através dos canais ativados por ACh diminui. Concomitantemente, conforme a concentração de ACh na fenda sináptica diminui, os receptores-canais colinérgicos começam a fechar e, por fim, a corrente para dentro através desses canais é equilibrada exatamente pela corrente para fora através dos canais de repouso ($I_{PEPS} = -I_l$). Nesse ponto, não há corrente para dentro ou para fora do

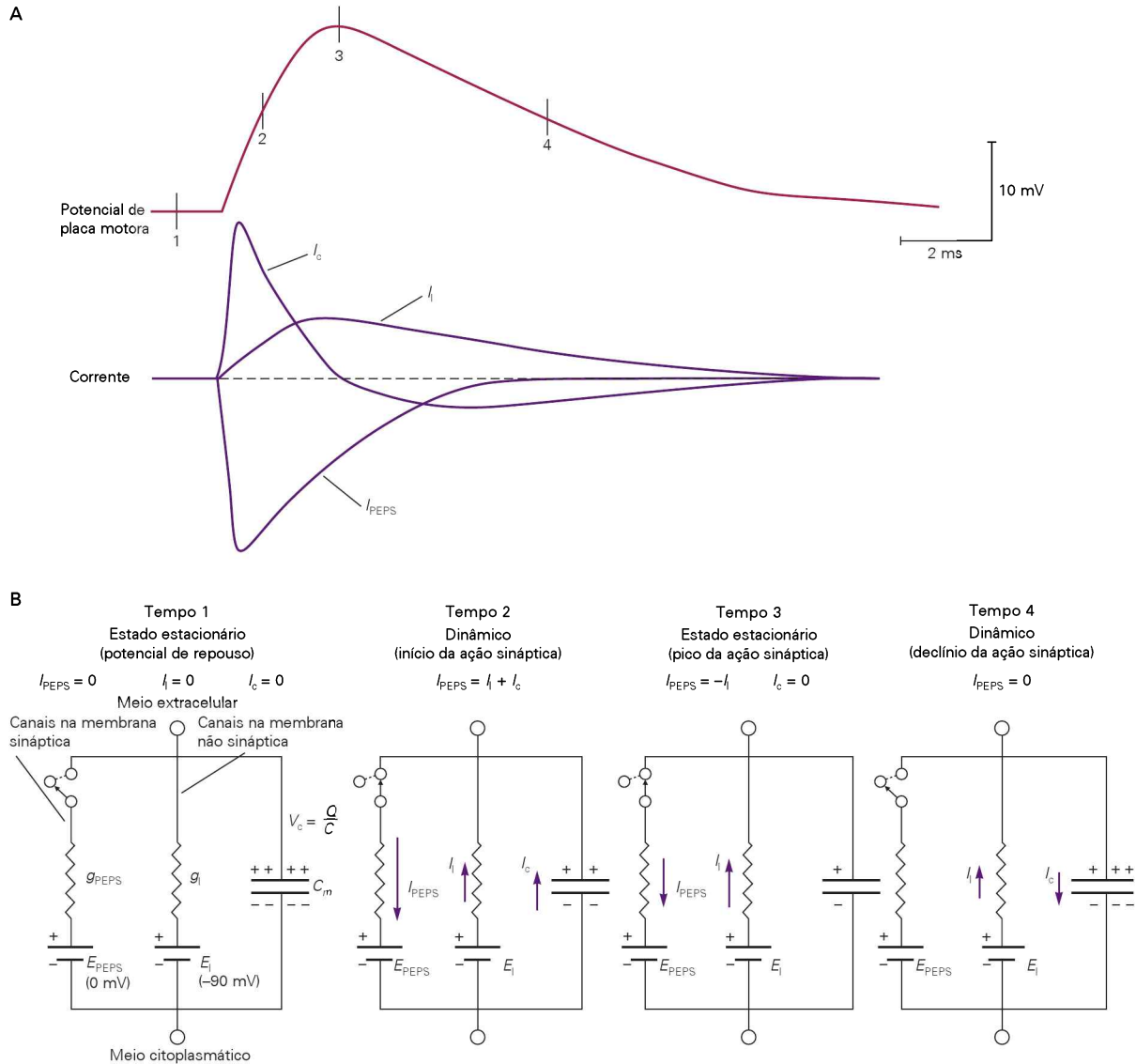



Figura 9-17 Tanto a condutância sináptica de canais ativados por ACh quanto as propriedades passivas da membrana da célula muscular determinam a evolução temporal do potencial de placa motora.

A. Evolução temporal do potencial de placa motora e das correntes componentes através dos canais ativados por ACh (I_{PEPS}), dos canais de repouso (ou de vazamento) (I_l) e do capacitor (I_c). Há uma corrente capacitiva apenas quando o potencial de membrana está mudando. No estado estacionário, tal como no pico do potencial de placa motora, o influxo de cargas positivas através dos canais ativados por ACh é exatamente equilibrado pelo efluxo de corrente iônica através dos canais de repouso, e não há corrente capacitiva.

B. Circuitos equivalentes para a corrente nos tempos 1, 2, 3 e 4 mostrados na parte A. (A magnitude relativa da corrente é representada pelo comprimento da seta.)

capacitor, ($I_c = 0$). Como a velocidade de mudança do potencial de membrana é diretamente proporcional a I_c,

$$I_c/C_m = \Delta V/\Delta t,$$

o potencial de membrana terá alcançado um pico ou novo valor estacionário, $\Delta V/\Delta t = 0$ (Figura 9-17B, tempo 3).

Conforme os canais ativados por ACh fecham, I_{PEPS} diminui ainda mais. Agora I_{PEPS} e I_l não mais estão equilibradas e o potencial de membrana começa a repolarizar, pois a corrente de saída através dos canais de vazamento (I_l) se torna maior que a corrente sináptica para dentro. Durante a maior parte da fase de declínio da ação sináptica, não há corrente pelos canais ativados por ACh, pois todos esses canais estão fechados. Em vez disso, a corrente flui através da membrana apenas no sentido extracelular, carregada pelos canais de repouso, equilibrada pela corrente de entrada através do capacitor da membrana (Figura 9-17B, tempo 4).

Quando o potencial de placa motora está em seu pico ou valor estacionário, $I_c = 0$ e então o valor de V_m pode ser facilmente calculado. A corrente para dentro através dos canais ativados por ACh (I_{PEPS}) dever ser exatamente equilibrada pela corrente para fora pelos canais de repouso (I_l):

$$I_{PEPS} + I_l = 0. \quad \textbf{(9-8)}$$

A corrente através dos canais ativados por ACh (I_{PEPS}) e dos canais de repouso (I_l) é dada pela lei de Ohm:

$$I_{PEPS} = g_{PEPS} \times (V_m - E_{PEPS}),$$

e

$$I_l = g_l \times (V_m - E_l).$$

Substituindo essas duas expressões na Equação 9-8, obtém-se

$$g_{PEPS} \times (V_m - E_{PEPS}) + g_l \times (V_m - E_l) = 0.$$

Para calcular V_m, é preciso apenas expandir os dois produtos na equação e rearranjá-los de forma que todos os termos de voltagem apareçam no lado esquerdo:

$$(g_{PEPS} \times V_m) + (g_l \times V_m) = (g_{PEPS} \times E_{PEPS}) + (g_l \times E_l).$$

Isolando V_m do lado esquerdo, finalmente obtém-se

$$V_m = \frac{(g_{PEPS} \times E_{PEPS}) + (g_l \times E_l)}{g_{PEPS} + g_l}. \quad \textbf{(9-9)}$$

Esta equação é similar àquela usada para calcular os potencias de repouso e de ação (ver Capítulo 6). De acordo com a Equação 9-9, a voltagem do pico do potencial de placa motora é uma média ponderada das forças eletromotrizes das duas baterias para os canais ativados por ACh e as correntes de repouso. Os fatores ponderados são dados pela magnitude relativa das duas condutâncias. Se a condutância ativada por ACh for muito menor que a condutância de repouso ($g_{PEPS} \ll g_l$), $g_{PEPS} \times E_{PEPS}$ será desprezível em comparação com $g_l \times E_l$. Sob essas condições, o valor de V_m permanecerá próximo do valor de E_l. Essa situação ocorre quando apenas alguns canais ativados por ACh são abertos, em função de uma baixa concentração do transmissor. Por outro lado, se g_{PEPS} for muito maior que g_l, a Equação 9-9 estabelece que V_m se aproxima de E_{PEPS}, o potencial sináptico de reversão. Essa situação ocorre quando um grande número de canais ativados por ACh está aberto pela alta concentração desse transmissor. Em concentrações intermediárias de ACh, com um número moderado de canais ativados por ACh abertos, o potencial de pico da placa motora situa-se entre E_l e E_{PEPS}.

Pode-se agora calcular o potencial de pico da placa motora para o caso específico mostrado na Figura 9-16, onde $g_{PEPS} = 5 \times 10^{-6}$ S, $g_l = 1 \times 10^{-6}$ S, $E_{PEPS} = 0$ mV, e $E_l = -90$ mV. Substituindo esses valores na Equação 9-9, tem-se

$$V_m = \frac{[(5 \times 10^{-6}\text{ S}) \times (0\text{ mV})] + [(1 \times 10^{-6}\text{ S}) \times (-90\text{ mV})]}{(5 \times 10^{-6}\text{ S}) \times (1 \times 10^{-6}\text{ S})}.$$

ou

$$V_m = \frac{(1 \times 10^{-6}\text{ S}) \times (-90\text{ mV})}{(6 \times 10^{-6}\text{ S})}$$

$$= -15\text{ mV}.$$

A amplitude do pico do potencial de placa motora é então

$$\Delta V_{PEPS} = V_m - E_l = -15\text{ mV} - (-90\text{ mV}) = 75\text{ mV}.$$

Para checar a consistência desse resultado, pode-se verificar se, no pico do potencial de placa motora, a corrente sináptica é igual e oposta à corrente não sináptica, de modo que a corrente resultante através da membrana seja de fato igual a zero:

$$I_{PEPS} = (5 \times 10^{-6}\text{ S}) \times (-15\text{ mV} - 0\text{ mV}) = -75 \times 10^{-9}\text{ A}$$

e

$$I_l = (1 \times 10^{-6}\text{ S}) \times [-15\text{ mV} - (-90\text{ mV})] = 75 \times 10^{-9}\text{ A}.$$

Aqui, nota-se que a Equação 9-9 assegura que $I_{PEPS} + I_l = 0$.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

Leituras selecionadas

Changeux JP. 2010. Allosteric receptors: from electric organ to cognition. Annu Rev Pharmacol Toxicol 50:1–38.

Fatt P, Katz B. 1951. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. J Physiol 115:320–370.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1 *The Nervous System*, Vol. 1 *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed., pp. 169–199. Sunderland, MA: Sinauer.

Imoto K, Busch C, Sakmann B, Mishina M, Konno T, Nakai J, Bujo H, Mori Y, Fukuda K, Numa S. 1988. Rings of negatively charged amino acids determine the acetylcholine receptor-channel conductance. Nature 335:645–648.

Karlin A. 2002. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. Nat Rev Neurosci 3:102–114.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799–802.

Unwin N. 2005. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. J Mol Biol 346:967–989.

Referências

Akabas MH, Kaufmann C, Archdeacon P, Karlin A. 1994. Identification of acetylcholine receptor-channel lining residues in the entire M2 segment of the α-subunit. Neuron 13:919–927.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1989. *Molecular Biology of the Cell*, 2nd ed. New York: Garland.

Brejc K, van Dijk WJ, Klaassen RV, Schuurmans M, van der Oost J, Smit AB, Sixma TK. 2001. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. Nature 411:269–276.

Brisson A, Unwin PN. 1985. Quaternary structure of the acetylcholine receptor. Nature 315:474–477.

Celie PH, van Rossum-Fikkert SE, van Dijk WJ, Brejc K, Smit AB, Sixma TK. 2004. Nicotine and carbamylcholine binding to nicotinic acetylcholine receptors as studied in AChBP crystal structures. Neuron 41:907–914.

Charnet P, Labarca C, Leonard RJ, Vogelaar NJ, Czyzyk L, Gouin A, Davidson N, Lester HA. 1990. An open channel blocker interacts with adjacent turns of α-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. Neuron 4:87–95.

Claudio T, Ballivet M, Patrick J, Heinemann S. 1983. Nucleotide and deduced amino acid sequences of Torpedo californica acetylcholine receptor γ-subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 80:1111–1115.

Colquhoun D. 1981. How fast do drugs work? Trends Pharmacol Sci 2:212–217.

Dwyer TM, Adams DJ, Hille B. 1980. The permeability of the endplate channel to organic cations in frog muscle. J Gen Physiol 75:469–492.

Fertuck HC, Salpeter MM. 1974. Localization of acetylcholine receptor by 125I-labeled α-bungarotoxin binding at mouse motor endplates. Proc Natl Acad Sci U S A 71:1376–1378.

Heuser JE, Salpeter SR. 1979. Organization of acetylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated Torpedo postsynaptic membrane. J Cell Biol 82:150–173.

Ko C-P. 1984. Regeneration of the active zone at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 98:1685–1695.

Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR. 1984. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

McMahan UJ, Kuffler SW. 1971. Visual identification of synaptic boutons on living ganglion cells and of varicosities in postganglionic axons in the heart of the frog. Proc R Soc Lond B Biol Sci 177:485–508.

Miles FA. 1969. *Excitable Cells*. London: Heinemann.

Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Stowell M, Unwin N. 1999. Nicotinic acetylcholine receptor at 4.6 Å resolution: transverse tunnels in the channel wall. J Mol Biol 288:765–786.

Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N. 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. Nature 424:949–955.

Noda M, Furutani Y, Takahashi H, Toyosato M, Tanabe T, Shimizu S, Kikyotani S, et al. 1983. Cloning and sequence analysis of calf cDNA and human genomic DNA encoding α-subunit precursor of muscle acetylcholine receptor. Nature 305:818–823.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, et al. 1983. Structural homology of Torpedo californica acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528–532.

Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res 5:275–293. Suppl.

Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD, Hood LE. 1980. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. Science 208:1454–1457.

Revah F, Galzi J-L, Giraudat J, Haumont PY, Lederer F, Changeux J-P. 1990. The noncompetitive blocker [3H] chlorpromazine labels three amino acids of the acetylcholine receptor gamma subunit: implications for the alpha-helical organization of regions MII and for the structure of the ion channel. Proc Natl Acad Sci U S A 87:4675–4679.

Salpeter MM (ed). 1987. *The Vertebrate Neuromuscular Junction*, pp. 1–54. New York: Liss.

Takeuchi A. 1977. Junctional transmission. I. Postsynaptic mechanisms. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1 *The Nervous System*, Vol. 1 *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 295–327. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Toyoshima C, Unwin N. 1988. Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. Nature 336:247–250.

Verrall S, Hall ZW. 1992. The N-terminal domains of acetylcholine receptor subunits contain recognition signals for the initial steps of receptor assembly. Cell 68:23–31.

Villarroel A, Herlitze S, Koenen M, Sakmann B. 1991. Location of a threonine residue in the alpha-subunit M2 transmembrane segment that determines the ion flow through the acetylcholine receptor-channel. Proc R Soc Lond B Biol Sci 243:69–74.

Unwin N. 1995. Acetylcholine receptor-channel imaged in the open state. Nature 373:37–43.

Unwin N. 2003. Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy. FEBS Lett 555:91–95.

10

A integração sináptica no sistema nervoso central

Os neurônios centrais recebem sinais de entrada inibitórios e excitatórios

As sinapses inibitórias e excitatórias têm ultraestruturas distintas

A transmissão sináptica excitatória é mediada por canais receptores de glutamato ionotrópicos, que são permeáveis ao sódio e ao potássio

- Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos excitatórios são codificados por uma família gênica distinta
- Os receptores de glutamato são construídos a partir de um conjunto de módulos
- Os receptores NMDA e AMPA estão organizados em uma rede funcional de proteínas nas densidades pós-sinápticas

A ação sináptica inibitória costuma ser mediada por canais receptores ionotrópicos de GABA e glicina que são permeáveis ao cloreto

- As correntes através de receptores unitários para GABA e glicina podem ser registradas
- As correntes de cloreto através de canais receptores inibitórios $GABA_A$ e de glicina normalmente inibem a célula pós-sináptica

Os receptores ionotrópicos de glutamato, GABA e glicina são proteínas transmembrana codificadas por duas famílias gênicas distintas

- Os receptores ionotrópicos $GABA_A$ e de glicina são homólogos aos receptores colinérgicos nicotínicos
- Algumas ações sinápticas dependem de outros tipos de receptores ionotrópicos no sistema nervoso central

As ações sinápticas excitatórias e inibitórias são integradas pela célula em um único sinal de saída

- Sinais de entrada sinápticos são integrados para gerar um potencial de ação no segmento inicial do axônio
- Os dendritos são estruturas eletricamente excitáveis que podem gerar potenciais de ação
- As sinapses do sistema nervoso central são agrupadas de acordo com a função fisiológica

Visão geral

A MAIORIA DA SINALIZAÇÃO RÁPIDA entre neurônios no sistema nervoso central envolve receptores ionotrópicos na membrana pós-sináptica, como na transmissão sináptica da junção neuromuscular. Portanto, muitos princípios aplicáveis à conexão sináptica entre neurônios motores e fibras musculares esqueléticas, na junção neuromuscular, também se aplicam ao sistema nervoso central. No entanto, a transmissão sináptica entre neurônios centrais é mais complexa por várias razões. Primeiro, embora a maioria das fibras musculares seja inervada por apenas um neurônio motor, uma célula nervosa central (como um neurônio motor na medula espinal) recebe conexões de centenas ou mesmo de milhares de neurônios. Segundo, fibras musculares recebem apenas sinais excitatórios, enquanto neurônios centrais recebem sinais excitatórios e inibitórios. Terceiro, todas as ações sinápticas nas fibras musculares são mediadas por um único neurotransmissor, a acetilcolina (ACh), a qual ativa apenas um tipo de receptor (receptor colinérgico do tipo nicotínico); entretanto um único neurônio central pode responder a diferentes sinais, cada um mediado por um neurotransmissor diferente, que altera a atividade de tipos específicos de receptores. Esses receptores incluem os ionotrópicos, nos quais a ligação do neurotransmissor abre diretamente um canal iônico, e os metabotrópicos, nos quais a ligação do neurotransmissor regula indiretamente um canal, ativando segundos mensageiros*. Como resultado, diferentemente das fibras musculares, os neurônios centrais integram diversos sinais em uma única ação coordenada. Finalmente, a sinapse neuromuscular é um modelo de eficiência, na qual cada potencial de ação de um neurônio motor produz um potencial de ação na

* N. de T. Considera-se um receptor metabotrópico aquele que, acoplado funcionalmente a uma proteína G, regula a abertura de canais iônicos vizinhos, por uma ação direta da proteína G sobre os canais ou indireta sobre as enzimas, cujos produtos (denominados *segundos mensageiros*) regulam a abertura desses canais. Em uma definição ainda mais ampla, pode-se considerar receptor metabotrópico qualquer receptor não canal (ver Capítulo 12).

fibra muscular. Em comparação, conexões feitas por neurônios pré-sinápticos sobre um neurônio motor são apenas modestamente eficientes, já que, com frequência, 50 a 100 neurônios excitatórios devem estimular conjuntamente para produzir um potencial sináptico suficientemente grande para desencadear um potencial de ação em uma célula motora.

Os primeiros entendimentos sobre a transmissão sináptica no sistema nervoso central vieram de experimentos realizados por John Eccles e colaboradores, na década de 1950, com sinais elétricos em neurônios medulares que controlam o reflexo de estiramento (ver Capítulo 2). Os neurônios motores medulares continuam sendo particularmente úteis para examinar os mecanismos sinápticos centrais, uma vez que possuem corpos celulares grandes e acessíveis e, mais importante, recebem conexões excitatórias e inibitórias, permitindo o estudo da ação integrativa do sistema nervoso no nível celular.

Os neurônios centrais recebem sinais de entrada inibitórios e excitatórios

Para analisar as sinapses que medeiam o reflexo do estiramento, Eccles ativou uma grande população de axônios das células sensoriais que inervam os órgãos receptores de estiramento no músculo do quadríceps (extensor) (Figura 10-1A,B). Atualmente, os mesmos experimentos podem ser feitos estimulando-se um único neurônio sensorial. Por exemplo, a passagem de uma corrente por um microeletrodo no corpo celular de um neurônio receptor de estiramento que inerva o músculo extensor gera um potencial de ação na célula sensorial. Isso, por sua vez, produz um pequeno potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) no neurônio motor que inerva o mesmo músculo (nesse caso, o quadríceps) monitorado pelo neurônio sensorial (Figura 10-1B, painel superior). O PEPS produzido por essa célula sensorial, o PEPS unitário, despolariza o neurônio motor extensor em menos de 1 mV, frequentemente apenas 0,2 a 0,4 mV, bem abaixo do limiar para gerar um potencial de ação (geralmente, uma despolarização com 10 mV ou mais é necessária para atingir o limiar).

A geração de um potencial de ação requer disparos quase sincrônicos de vários neurônios sensoriais. Isso pode ser observado em um experimento no qual uma população de neurônios sensoriais é estimulada passando-se uma corrente por um eletrodo extracelular. À medida que a força do estímulo extracelular é aumentada, mais fibras sensoriais aferentes são excitadas, e a despolarização produzida pelo PEPS se torna maior. A despolarização finalmente torna-se grande o suficiente para levar o potencial de membrana do segmento inicial do axônio (o componente integrativo do neurônio motor) ao limiar para gerar o potencial de ação.

Ao contrário do PEPS produzido no neurônio motor extensor, a estimulação do neurônio receptor de estiramento do músculo extensor produz um pequeno potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) no neurônio motor que inerva o músculo flexor, o qual é antagonista do músculo extensor (Figura 10-1B, painel inferior). Essa ação hiperpolarizante é mediada por um interneurônio inibitório, o qual recebe sinais excitatórios dos neurônios sensoriais do músculo extensor e, por sua vez, faz sinapses com os neurônios motores que inervam o músculo flexor. De modo experimental, um único interneurônio pode ser estimulado intracelularmente para provocar diretamente um pequeno PIPS unitário no neurônio motor. A ativação extracelular de uma população de interneurônios provoca PIPS maior.

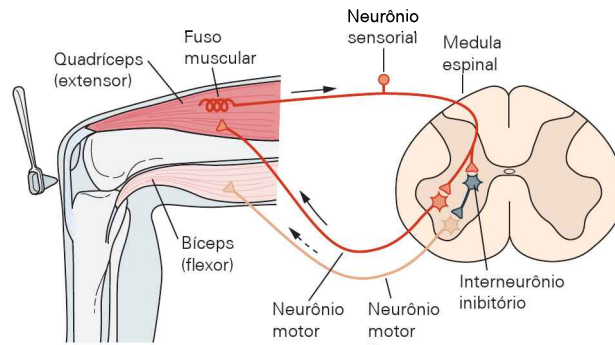
Embora um único PEPS no neurônio motor extensor não seja grande o suficiente para provocar um potencial de ação, o neurônio integra muitos PEPSs de um grande número de fibras aferentes sensoriais para iniciar um potencial de ação. Ao mesmo tempo, os PIPSs, se suficientemente fortes, podem se contrapor à soma das ações excitatórias e impedir que o potencial de membrana atinja o limiar para disparar o potencial de ação. Além dessa contraposição à excitação sináptica, a inibição sináptica exerce um forte controle sobre a geração de potenciais de ação em neurônios espontaneamente ativos devido à presença de canais marca-passo intrínsecos. Essa função, denominada *inibição escultora*, dá forma ao padrão de disparo em tais células (Figura 10-2).

As sinapses inibitórias e excitatórias têm ultraestruturas distintas

Como visto no Capítulo 8, o efeito de um potencial sináptico, seja excitatório ou inibitório, é determinado não pelo tipo de neurotransmissor liberado pelo neurônio pré-sináptico, mas pelo tipo de canais iônicos ativados por ele na membrana pós-sináptica. Embora alguns transmissores possam produzir potenciais pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios, por agirem em distintas classes de receptores ionotrópicos em diferentes sinapses, a maioria dos neurotransmissores predominantemente produz um único tipo de resposta sináptica; isto é, um transmissor é comumente inibitório ou excitatório. Por exemplo, em vertebrados, os neurônios encefálicos que liberam glutamato geralmente agem em receptores que provocam excitação; neurônios que liberam ácido γ-aminobutírico (GABA) ou glicina agem em receptores que provocam inibição.

Os terminais sinápticos de neurônios excitatórios e inibitórios podem ser distinguidos por sua morfologia. Dois tipos morfológicos são comuns no encéfalo: tipo I e tipo II de Gray (descritos por E. G. Gray). A maioria das sinapses tipo I (assimétricas) é glutamatérgica e, portanto, excitatória, enquanto a maioria das sinapses tipo II (simétricas) é GABAérgica e, portanto, inibitória. Sinapses tipo I têm vesículas sinápticas arredondadas, uma região eletronicamente densa na zona ativa da membrana pré-sináptica e uma região eletronicamente densa ainda maior na membrana pós-sináptica justaposta à zona ativa, conhecida como *densidade pós-sináptica* (DPS). Sinapses tipo II têm vesículas sinápticas ovaladas ou achatadas com especializações na membrana pré-sináptica e DPS menos evidentes (Figura 10-3). Embora as sinapses tipo I sejam predominantemente excitatórias e as tipo II sejam inibitórias, os dois tipos morfológicos são apenas uma aproximação da bioquímica da neurotransmissão. Como será visto no Capítulo 13, a imunocitoquímica proporciona uma distinção muito mais realista entre os tipos de transmissão com base na natureza bioquímica dos transmissores ou das enzimas envolvidas em sua síntese.

A Circuito do reflexo de estiramento à percussão do joelho

Quadríceps (extensor)
Fuso muscular
Neurônio sensorial
Medula espinal
Bíceps (flexor)
Neurônio motor extensor
Neurônio motor flexor
Interneurônio inibitório

B Arranjo experimental para registro de células em um circuito

Corrente de passagem
Registro
Eletrodos extracelulares de estimulação
Neurônio sensorial
Registro
Neurônio motor extensor
Fibras sensoriais Ia de fusos musculares do quadríceps
PEPS
PEPS
Neurônio motor
Neurônio sensorial

Registro
Corrente de passagem
Interneurônios inibitórios
Registro
Neurônio motor flexor
Fibras sensoriais Ia de fusos musculares do quadríceps
PEPS
PIPS
PIPS
Neurônio motor
Interneurônio

Figura 10-1 A combinação de conexões sinápticas excitatórias e inibitórias, que medeiam o reflexo de estiramento do músculo do quadríceps, é típica dos circuitos do sistema nervoso central.

A. O neurônio sensorial com receptores de estiramento no músculo extensor (quadríceps) faz uma conexão excitatória com o neurônio motor extensor que inerva esse mesmo músculo. Ele também faz uma conexão excitatória com um interneurônio que, por sua vez, faz uma conexão inibitória com o neurônio motor flexor que inerva o músculo bíceps femoral (antagonista do músculo extensor). Por sua vez, uma fibra aferente do bíceps (não mostrada) excita um interneurônio que estabelece uma sinapse inibitória com o neurônio motor extensor.

B. O esquema experimental idealizado mostra abordagens para o estudo da inibição e da excitação de neurônios motores no circuito mostrado no painel A. **Painel superior:** Duas alternativas para provocar potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs) no neurônio motor extensor. Um único axônio pré-sináptico pode ser estimulado por um eletrodo inserido no corpo celular de um neurônio sensorial. Um potencial de ação no neurônio sensorial estimulado dessa maneira dispara um pequeno PEPS no neurônio motor extensor (**linha em preto**). Como alternativa, todo o nervo aferente do quadríceps pode ser estimulado eletricamente com eletrodos extracelulares. A excitação de vários neurônios aferentes por eletrodos extracelulares gera um potencial sináptico (**linha tracejada**) grande o suficiente para iniciar um potencial de ação (**linha em vermelho**). **Painel inferior:** O arranjo experimental para provocar e medir os potenciais inibitórios no neurônio motor flexor. A estimulação intracelular de um único interneurônio inibitório que recebe sinais do quadríceps produz um pequeno potencial inibitório (hiperpolarizante) pós-sináptico (PIPS) no neurônio motor flexor (**linha em preto**). A estimulação extracelular recruta um grande número de neurônios inibitórios e gera um PIPS maior (**linha em vermelho**). (Os potenciais de ação dos neurônios sensoriais e interneurônios parecem menores porque são registrados usando-se uma amplificação menor que a utilizada no registro dos potenciais de ação em neurônios motores.)

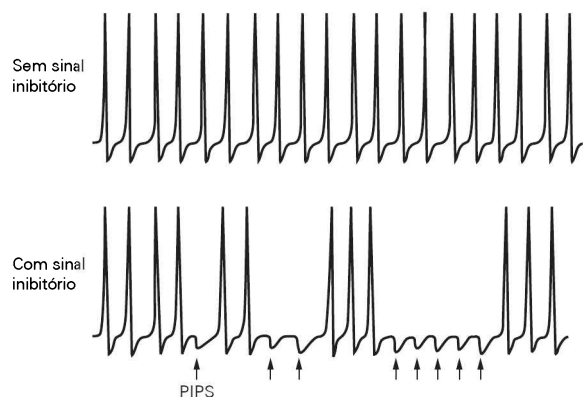



Figura 10-2 A inibição pode delinear o padrão de disparo de um neurônio espontaneamente ativo. Sem sinal inibitório, o neurônio dispara continuamente em intervalos fixos. Com sinal inibitório (**setas**), alguns potenciais de ação são inibidos, resultando em um padrão distinto de impulsos.

A transmissão sináptica excitatória é mediada por canais receptores de glutamato ionotrópicos, que são permeáveis ao sódio e ao potássio

O neurotransmissor excitatório liberado dos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais de estiramento é o aminoácido L-glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no encéfalo e na medula espinal. Eccles e colaboradores descobriram que o PEPS nos neurônios motores da medula espinal resulta da abertura de canais que são ativados pelo glutamato e permeáveis ao Na^+ e ao K^+. Esse mecanismo iônico é similar àquele produzido pela ACh na junção neuromuscular descrita no Capítulo 9. Como nos canais ativados pela ACh, os canais ativados pelo glutamato conduzem Na^+ e K^+ com permeabilidade similar. Como resultado, o potencial de inversão para o fluxo de corrente por esses canais é 0 mV (ver Figura 9-7).

Os receptores de glutamato podem ser divididos em duas amplas categorias: os receptores ionotrópicos, que são canais ativados por ligantes nos quais a ligação do glutamato abre diretamente o canal, e os receptores metabotrópicos, que são acoplados à proteína G e modulam indiretamente a abertura de canais por meio da produção de segundos mensageiros (Figura 10-4).*

Há três subtipos principais de receptores glutamatérgicos ionotrópicos: AMPA, cainato e NMDA, denominados de acordo com os tipos de agonistas sintéticos que os ativam (ácido α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propiônico, cainato e *N*-metil-D-aspartato, respectivamente). O receptor de NMDA é bloqueado seletivamente por APV (ácido 2-amino-5-fosfonovalérico). Os receptores AMPA e cainato não são afetados pelo APV, mas ambos são bloqueados por CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona) e, por isso, algumas vezes, são denominados *receptores não NMDA*. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos podem ser ativados seletivamente pelo ácido *trans*-[1S,3R]-1-amino-1,3-ciclopentanodicarboxílico (ACPD). A ação dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos é sempre excitatória ou despolarizante, já que o potencial de inversão de suas correntes iônicas é próximo de zero, enquanto os receptores metabotrópicos podem produzir tanto excitação quanto inibição, dependendo do potencial de inversão das correntes iônicas que eles regulam.

* N. de T. Ver nota de rodapé na página 186.

Figura 10-3 Os dois tipos morfológicos mais comuns de sinapses no sistema nervoso central são os tipos I e II de Gray. Geralmente, a sinapse de tipo I é excitatória e exemplificada pelas sinapses glutamatérgicas; a sinapse de tipo II é inibitória e exemplificada pelas sinapses GABAérgicas. As diferenças incluem a forma das vesículas, a proeminência das densidades pós-sinápticas, a área total da zona ativa, o comprimento da fenda sináptica e a presença de uma membrana basal densa. As sinapses de tipo I normalmente contatam projeções especializadas nos dendritos, denominadas espinhos, e menos comumente contatam as hastes dos dendritos. A sinapse de tipo II com frequência contata o corpo celular ou as hastes dendríticas.

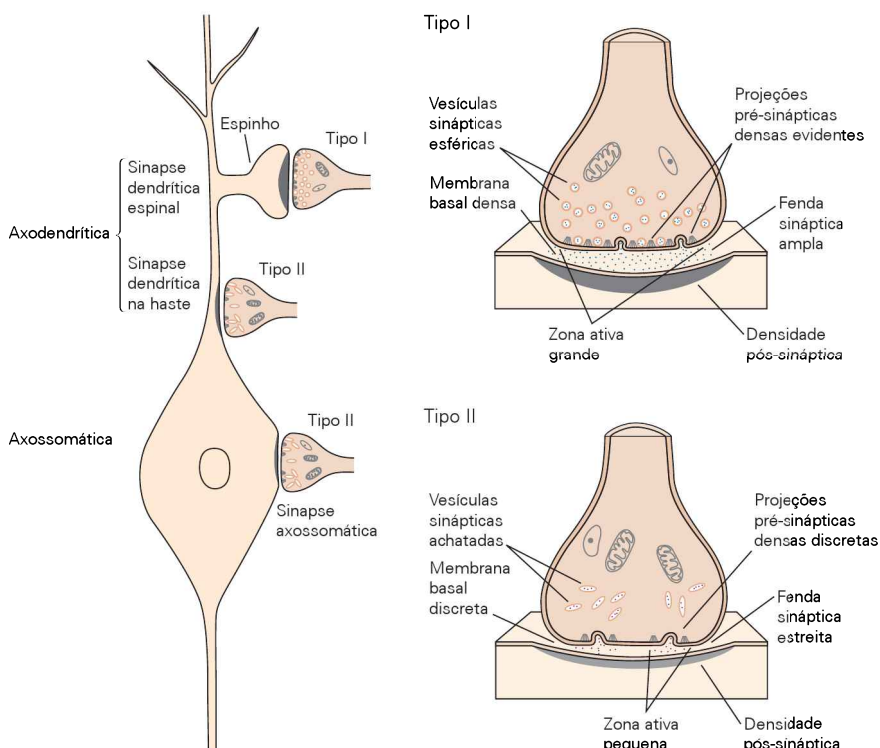
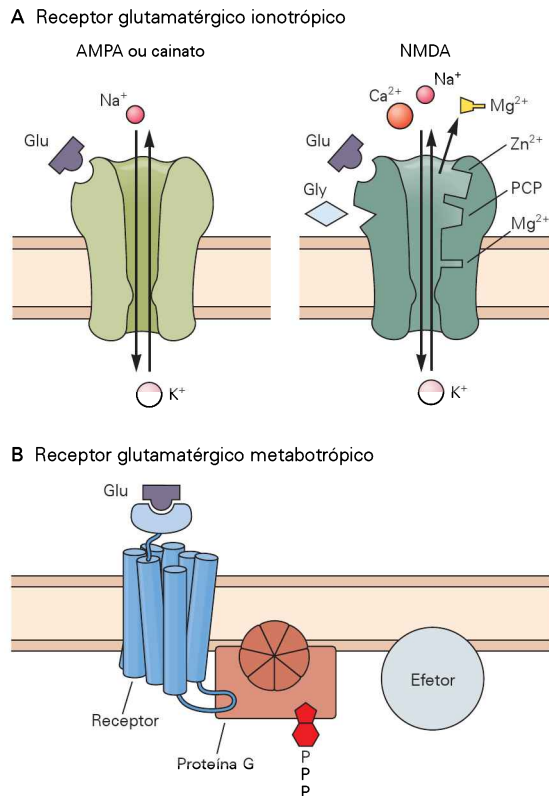



Figura 10-4 Diferentes classes de receptores glutamatérgicos regulam ações sinápticas excitatórias em neurônios do encéfalo e da medula espinal.

A. Três classes de receptores glutamatérgicos ionotrópicos determinam diretamente a abertura de canais iônicos permeáveis a cátions. Os receptores AMPA e cainato ligam os agonistas do glutamato AMPA e cainato, respectivamente. Esses receptores contêm um canal que é permeável a Na^+ e K^+. O receptor NMDA, que liga o agonista glutamatérgico NMDA, contém um canal permeável a Ca^{2+}, K^+ e Na^+. Ele tem sítios de ligação para glutamato, glicina, Zn^{2+}, fenciclidina (PCP ou *pó de anjo*), MK801 (uma substância utilizada experimentalmente) e Mg^{2+}, cada um regulando diferentemente o canal.

B. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos determinam indiretamente a abertura de canais iônicos pela ativação de proteínas ligantes de GTP, as quais interagem com moléculas efetoras que alteram a atividade metabólica e de canais iônicos (ver Capítulo 11).

O receptor de NMDA tem várias propriedades interessantes. Primeiro, esse canal ativado por ligante é permeável ao Ca^{2+}, bem como ao Na^+ e ao K^+ (Figura 10-4A). Segundo, a abertura do canal requer glicina extracelular como um cofator. Sob condições normais, a concentração extracelular de glicina é suficiente para permitir que o receptor de NMDA seja ativado de maneira eficiente pelo glutamato. Terceiro, o receptor de NMDA é único, entre os canais ativados por ligante até agora caracterizados, porque sua abertura depende da voltagem da membrana, bem como do neurotransmissor. A dependência de voltagem do receptor de NMDA é causada por um mecanismo bastante diferente daquele observado em canais dependentes de voltagem que geram um potencial de ação. Nesses últimos, as mudanças no potencial de membrana implicam em mudanças conformacionais no canal, induzidas por um sensor de voltagem intrínseco. Nos receptores NMDA, no entanto, a despolarização exige a remoção de um bloqueio extrínseco ao canal: no potencial da membrana em repouso (–65 mV), um íon Mg^{2+} extracelular liga-se fortemente a um local no interior do poro do canal, impedindo a corrente iônica. Quando a membrana é despolarizada (p. ex., por abertura dos receptores/canais AMPA), o Mg^{2+} é expelido do canal por repulsão eletrostática, permitindo a entrada de Na^+ e Ca^{2+} (Figura 10-5).

Outra propriedade interessante do receptor NMDA é sua inibição pela substância alucinógena fenciclidina (PCP, também conhecida como *pó de anjo*) e pelo MK801, os quais se ligam a um local no poro do canal diferente do local do Mg^{2+} (Figura 10-4A). De fato, o bloqueio do receptor de NMDA produz sintomas semelhantes às alucinações associadas à esquizofrenia, enquanto certos fármacos antipsicóticos aumentam o fluxo da corrente através dos receptores/canais NMDA. Isso tem conduzido à hipótese de que a esquizofrenia pode envolver defeitos na função do receptor NMDA.

Na maioria das sinapses centrais que utilizam o glutamato como neurotransmissor, a membrana pós-sináptica contém receptores NMDA e AMPA. A contribuição das correntes através dos receptores NMDA e AMPA para a corrente excitatória pós-sináptica (CEPS) total pode ser investigada usando-se antagonistas farmacológicos em um experimento com fixação de voltagem (*voltage clamp*, Figura 10-6). No potencial de repouso normal da maioria dos neurônios, os receptores NMDA estão inibidos por Mg^{2+}. Sendo assim, a CEPS é predominantemente determinada pelo fluxo iônico através dos receptores AMPA, que gera uma corrente com fases ascendente e descendente muito rápidas. Entretanto, na medida em que o neurônio se torna despolarizado, o Mg^{2+} é removido da boca dos receptores NMDA e mais carga flui por esses canais. Portanto, o receptor NMDA conduz a corrente mais ativamente quando duas condições são satisfeitas: a presença de glutamato e a despolarização da célula (Figura 10-6). Desse modo, o receptor age como um "detector de coincidência", identificando a relação temporal entre a ativação das células pré-sinápticas e pós-sinápticas. Além disso, devido à cinética intrínseca de ativação por ligante, a corrente através do canal NMDA aumenta e decai muito mais lentamente que a corrente através do canal AMPA. Sendo assim, os receptores NMDA contribuem para a fase tardia lenta da CEPS e do PEPS.

A maioria das sinapses glutamatérgicas contém receptores AMPA que são capazes de desencadear o potencial de ação. Assim sendo, qual é a função dos receptores NMDA? À primeira vista, a função desses receptores é ainda mais enigmática, pois eles normalmente estão bloqueados por Mg^{2+} no potencial de repouso. Entretanto, quando a presença de glutamato é pareada com despolarização, os receptores NMDA, de maneira única, conduzem Ca^{2+} para dentro da célula pós-sináptica. Isso leva a um aumento da $[Ca^{2+}]$ intracelular, que pode ativar várias cascatas de sinalização dependentes de cálcio, incluindo a proteína-quinase dependente de cálcio e calmodulina II (CaMKII) (ver Capítulo 11). Portanto, a ativação do receptor NMDA pode traduzir sinais elétricos em sinais bioquímicos. Algumas dessas reações bioquímicas levam a mudanças de longa duração na força sináptica, um conjunto de processos denominado plasticidade sináptica de longa duração, que são consideradas importantes durante o desenvolvimento das sinapses e para a regulação dos circui-

A Meio extracelular normal, com Mg^{2+}

B Meio extracelular sem Mg^{2+}

Mg^{2+}

Receptor/ canal NMDA

Potencial de membrana (mV)

Aberto

Fechado

+60

+30

0

Fechado

Aberto

–30

–60

2 pA

25 ms

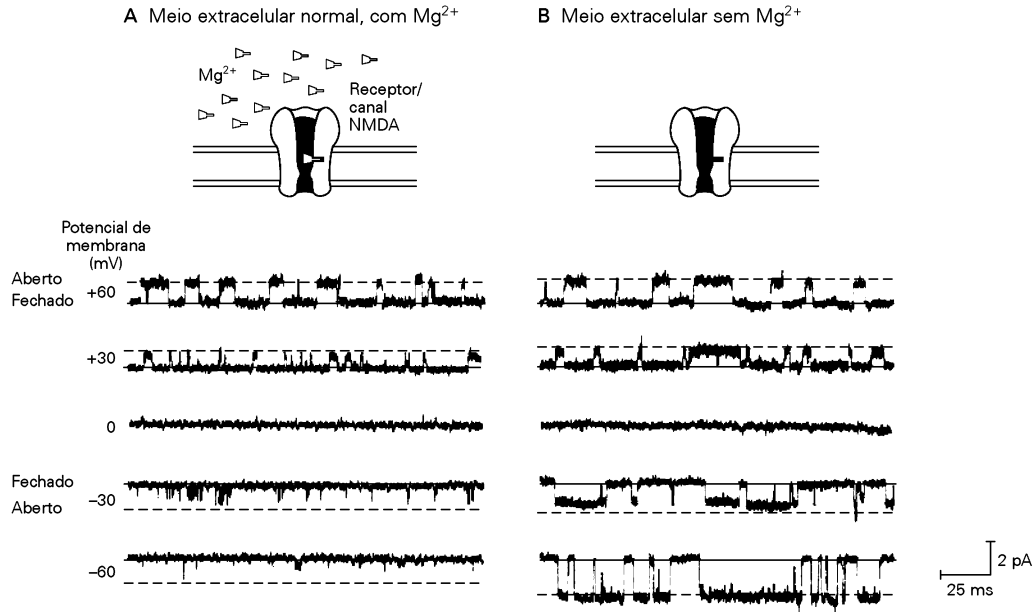



Figura 10-5 A abertura de um receptor NMDA depende da voltagem, além da presença de glutamato. Estes registros são de receptores NMDA individuais (de neurônios hipocampais de rato em cultura). Deflexões para baixo indicam pulsos de corrente para dentro (negativos); deflexões para cima indicam pulsos de corrente para fora (positivos). (Reproduzida, com permissão, de J. Jen e C. F. Stevens.)

A. Quando Mg^{2+} está presente em concentrações fisiológicas na solução extracelular (1,2 mM), o canal está bloqueado no potencial de repouso (–60 mV). Em potenciais negativos de membrana, apenas correntes para dentro curtas e efêmeras são observadas, devido ao bloqueio do canal pelo Mg^{2+}. Uma despolarização substancial (para +30 mV ou +60 mV) libera o bloqueio do Mg^{2+}, permitindo pulsos maiores e de saída de corrente pelo canal mais duradouros.

B. Quando o Mg^{2+} é removido da solução extracelular, a abertura e o fechamento do canal não dependem de voltagem, o canal é aberto no potencial de repouso de –60 mV, e as correntes sinápticas sofrem inversão próximas de 0 mV, como a corrente sináptica total (ver Figura 10-6B).

tos neurais no encéfalo adulto. Em especial, a potenciação de longa duração (LTP, de *long-term potentiation*) da transmissão sináptica excitatória, que é dependente de receptores NMDA, tem sido implicada em certas formas de armazenamento da memória (ver Capítulos 66 e 67).

Entretanto, há também uma desvantagem potencial na entrada de Ca^{2+} por meio de receptores NMDA. Considera-se que concentrações excessivamente altas de glutamato resultem em uma sobrecarga de Ca^{2+} nos neurônios pós-sinápticos. Esses níveis elevados de Ca^{2+} podem ser tóxicos para os neurônios. Em culturas de células teciduais, a exposição a altas concentrações de glutamato, mesmo breve, pode matar muitos neurônios, uma ação denominada *excitotoxicidade glutamatérgica*. Altas concentrações de Ca^{2+} intracelular podem ativar proteases e fosfolipases dependentes de cálcio e levar à produção de radicais livres que são tóxicos para as células. A toxicidade do glutamato pode contribuir para o dano celular na isquemia cerebral, nos episódios convulsivos rapidamente repetidos experimentados por pacientes em estado epiléptico e nas doenças degenerativas, como a doença de Huntington. Compostos que bloqueiam seletivamente os receptores NMDA podem proteger contra os efeitos tóxicos do glutamato e têm sido testados clinicamente. Lamentavelmente, as alucinações que acompanham o bloqueio dos receptores NMDA têm, até agora, limitado a utilidade de tais compostos. Uma complicação adicional das tentativas de controlar a excitotoxicidade pelo bloqueio dos receptores NMDA é que a ativação fisiológica desses receptores pode proteger os neurônios do dano e da morte celular.

Os receptores glutamatérgicos ionotrópicos excitatórios são codificados por uma família gênica distinta

Quais são as bases moleculares da função biofísica dos receptores de glutamato e como esses receptores estão relacionados a outros canais iônicos ativados por ligantes? Nos últimos 20 anos, têm sido identificados os genes que codificam as subunidades de todos os principais receptores de neurotransmissores. Essa análise molecular demonstra conexões evolutivas entre as estruturas dos receptores que permitem classificá-los em três famílias distintas (Figura 10-7). Uma família inclui os genes que codificam os receptores cainato, AMPA e NMDA; os genes que codificam os receptores AMPA e cainato estão mais relacionados entre si do que com os genes que codificam os receptores NMDA. De modo surpreendente, essa família de genes tem pouca semelhança com outras duas famílias de genes que codificam receptores ionotrópicos (uma codifica receptores para ACh, GABA e glicina; a outra codifica receptores para ATP, descritos a seguir).

Diferentemente dos receptores ionotrópicos da família dos receptores nicotínicos da ACh, que são pentaméricos, os receptores AMPA, cainato e NMDA são proteínas tetraméricas, nas quais as quatro subunidades se arranjam em volta do poro central. As subunidades do receptor AMPA

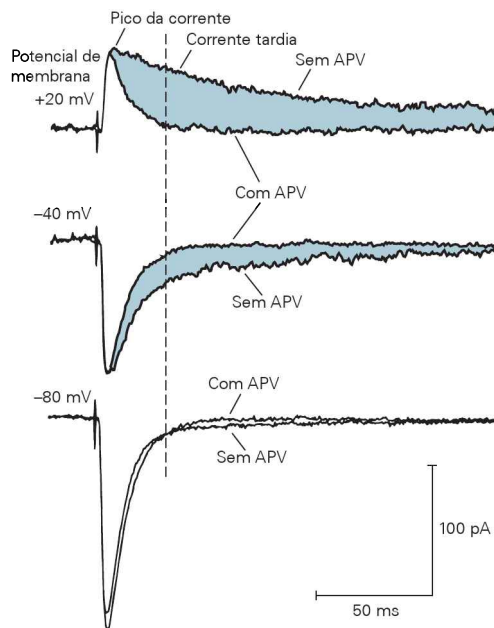
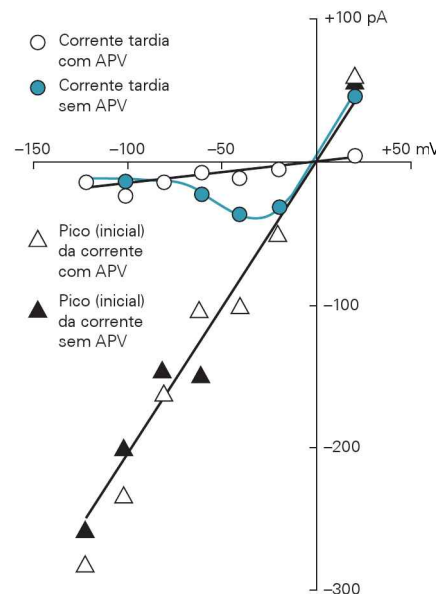



Figura 10-6 As contribuições dos receptores glutamatérgicos AMPA e NMDA para a corrente excitatória pós-sináptica. Estes registros de corrente com fixação de voltagem (*voltage clamp*) são de uma célula do hipocampo. Receptores similares estão presentes nos neurônios motores e em todo o encéfalo. (Adaptada, com permissão, de Hestrin et al., 1990.)

A. O composto APV seletivamente liga e bloqueia o receptor NMDA. São mostradas aqui correntes excitatórias pós-sinápticas (CEPSs) antes e durante a aplicação de APV (50 μM) em três potenciais de membrana diferentes. A diferença entre os traçados (**região azul**) representa a contribuição do receptor NMDA para a CEPS. A corrente que permanece na presença de APV é a contribuição do receptor AMPA. Em −80 mV, não há correntes através do receptor NMDA, devido ao pronunciado bloqueio pelo Mg^{2+} (ver Figura 10-5). Em −40 mV, é observada uma pequena corrente (componente tardio) para dentro, através dos receptores NMDA. Em +20 mV, o componente tardio é mais proeminente e sofre inversão, tornando-se uma corrente de saída. A linha vertical tracejada indica o tempo de 25 ms depois do pico da corrente sináptica, a qual é usada para os cálculos do componente tardio da corrente na parte B.

B. As correntes pós-sinápticas através dos receptores NMDA e AMPA diferem na dependência do potencial de membrana. A corrente através dos receptores AMPA contribui para a fase inicial da corrente sináptica (**triângulos cheios**). A fase inicial é medida no pico da corrente sináptica e plotada aqui como função do potencial de membrana. A corrente através dos receptores NMDA contribui para a fase tardia da corrente sináptica (**círculos cheios**). A fase tardia é medida 25 ms depois do pico da corrente sináptica (**linha vertical tracejada** na parte A), tempo no qual o componente AMPA diminui a quase zero. Notar que os receptores AMPA se comportam como resistores simples; corrente e voltagem têm uma relação linear. Em contraste, a corrente nos receptores NMDA não é linear e aumenta com a despolarização da membrana de −80 a −40 mV, devido à liberação progressiva do bloqueio pelo Mg^{2+}. O potencial de inversão de ambos os tipos de receptores acontece em 0 mV. Os componentes da corrente sináptica, na presença de 50 μm APV, estão indicados por círculos e triângulos vazados. Notar que o APV bloqueia o componente tardio (receptor NMDA), mas não o inicial (receptor AMPA) da CEPS.

são codificadas por quatro genes separados (*GluA1-GluA4*), e há cinco genes diferentes para as subunidades do receptor cainato (*GluK1-GluK5*). A maioria dos receptores AMPA e cainato constitui-se em heterotetrâmeros compostos de duas subunidades diferentes de *GluA* e *GluK*, respectivamente. Os receptores NMDA são codificados por uma família de cinco genes organizados em dois subgrupos, um gene *GluN1* e quatro genes *GluN2A-D*. Cada receptor NMDA contém duas subunidades GluN1 e duas subunidades GluN2 diferentes.[1] Além disso, muitos dos genes para essas subunidades sofrem corte-junção alternativo durante a transcrição, aumentando a diversidade proteica existente. Autoanticorpos contra a subunidade GluA3 de receptores AMPA parecem exercer um papel importante em algumas formas de epilepsia. Esses anticorpos de fato mimetizam as ações do glutamato, ativando os receptores de glutamato contendo GluA3, o que resulta em excitação excessiva e convulsões.

A sequência de aminoácidos das subunidades dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos e os estudos bioquímicos e funcionais subsequentes levaram a evidências iniciais convincentes da topologia transmembrana dessas subunidades, que é muito diferente daquela dos receptores colinérgicos nicotínicos (Figura 10-7). A compreensão dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos foi bastante expandida pela determinação cristalográfica por raios X de alta resolução das estruturas de receptores AMPA intactos,

[1] Essa nomenclatura usada para subunidades de receptores glutamatérgicos está de acordo com convenções recentes. Na nomenclatura prévia utilizada na literatura, os quatro genes para subunidades de receptores AMPA eram referidos como *GluR1-4* ou *GluRA-D*; os genes para subunidades de receptores cainato eram referidos como *GluR5-6*, *KA1* e *KA2*, e os genes para subunidades de receptores NMDA eram referidos como *NR1* e *NR2A-D*.

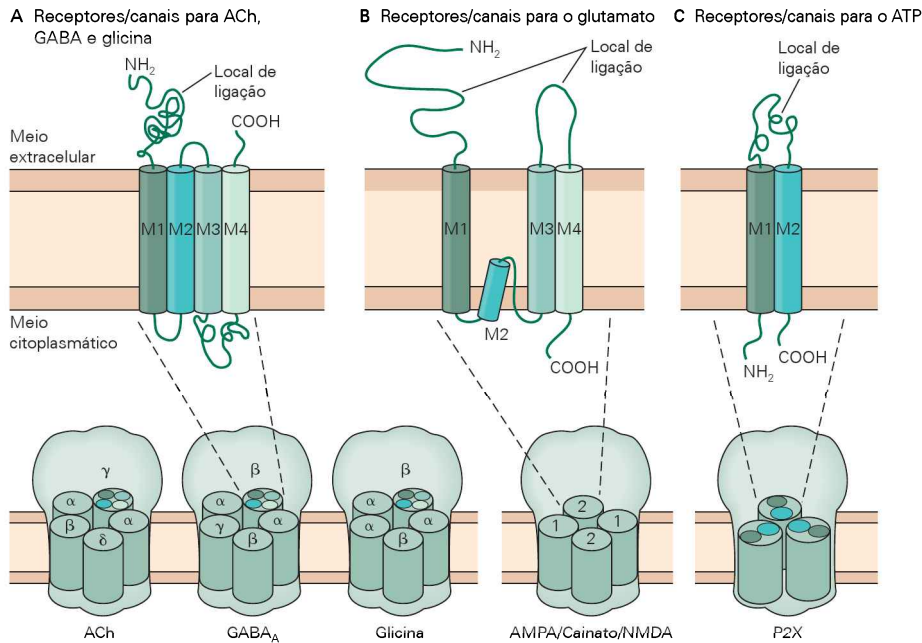



Figura 10-7 **As três famílias de canais ativados por ligantes.** **A.** Os receptores ionotrópicos de ACh (nicotínicos), $GABA_A$ e glicina são todos pentâmeros compostos por vários tipos de subunidades relacionadas. Como mostrado aqui, o domínio de ligação é formado por uma região aminoterminal extracelular da proteína. Cada subunidade tem um domínio de membrana com quatro segmentos α-hélice transmembrana (M1-M4) e um pequeno domínio carboxiterminal extracelular. A hélice M2 reveste o poro do canal.
B. Os receptores/canais para o glutamato são tetrâmeros, frequentemente compostos de duas subunidades diferentes bastante relacionadas (aqui indicadas como 1 e 2). As subunidades têm um grande domínio aminoterminal extracelular, um domínio de membrana com três segmentos α-hélice transmembrana (M1, M3 e M4), uma grande alça extracelular conectando as hélices M3 e M4 e um domínio carboxiterminal intracelular. O segmento M2 não atravessa a membrana e penetra parcialmente no lado citoplasmático da membrana, contribuindo para a seletividade do canal. O local de ligação para o glutamato é formado por resíduos do domínio aminoterminal extracelular e da alça M3-M4 extracelular.
C. Os receptores/canais para o ATP (ou receptores purinérgicos P2X) são trímeros. Cada subunidade possui dois segmentos α-hélice transmembrana (M1 e M2) e uma grande alça extracelular que liga ATP. A hélice M2 reveste o poro.

formados por subunidades GluA2, e de seus domínios de ligação ao ligante isolados, determinações estas feitas por Eric Gouaux e colaboradores (Figura 10-8).

Os receptores de glutamato são construídos a partir de um conjunto de módulos

Os receptores AMPA são compostos de três módulos distintos: um domínio aminoterminal extracelular, um domínio extracelular de ligação ao glutamato e um domínio transmembrana (Figura 10-8A, B). O domínio transmembrana contém três segmentos de α-hélice transmembrana (M1, M3 e M4) e uma alça (M2) entre as hélices M1 e M3, que mergulha parcialmente no lado citoplasmático da membrana. Considera-se que a alça M2 forme o filtro de seletividade do canal. Ela tem uma estrutura similar à alça P que reveste os poros dos canais de K^+, exceto que, nos canais de K^+, a alça P mergulha parcialmente no meio extracelular da membrana (ver Figura 5-15).

Ambos os domínios extracelulares, o domínio amino terminal e o domínio de ligação são homólogos às proteínas bacterianas ligantes de aminoácidos. Cada domínio forma uma estrutura como uma "garra bilobulada", similar a de proteínas bacterianas, à qual o aminoácido se liga. O domínio aminoterminal não liga glutamato, mas é homólogo ao domínio ligante de glutamato nos receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Nos receptores glutamatérgicos ionotrópicos, esse domínio está envolvido na organização das subunidades, na modulação do receptor por outros ligantes (que não o glutamato) e na interação com outras proteínas sinápticas que regulam o desenvolvimento das sinapses.

O domínio de ligação é formado por duas regiões distintas na sequência linear da proteína. Uma região está localizada na cadeia aminoterminal extracelular da proteína (do fim do domínio aminoterminal até a hélice transmembrana M1); a segunda região é formada por uma grande alça extracelular que conecta as hélices transmembrana M3 e M4. Nos receptores ionotrópicos, a ligação da molécula de glutamato desencadeia o fechamento da garra; antagonistas competitivos também se ligam à garra, mas não causam o fechamento. Assim, acredita-se que a mudança conformacional associada ao fechamento da garra esteja ligada à abertura do canal iônico.

Considerando a homologia entre os vários subtipos de receptores de glutamato, é provável que os receptores cainato e NMDA adotem uma estrutura geral similar à do receptor homomérico GluA2. Entretanto, é provável que também haja algumas diferenças importantes originando as funções fisiológicas distintas dos diferentes receptores. Como visto previamente, o receptor NMDA é permeável

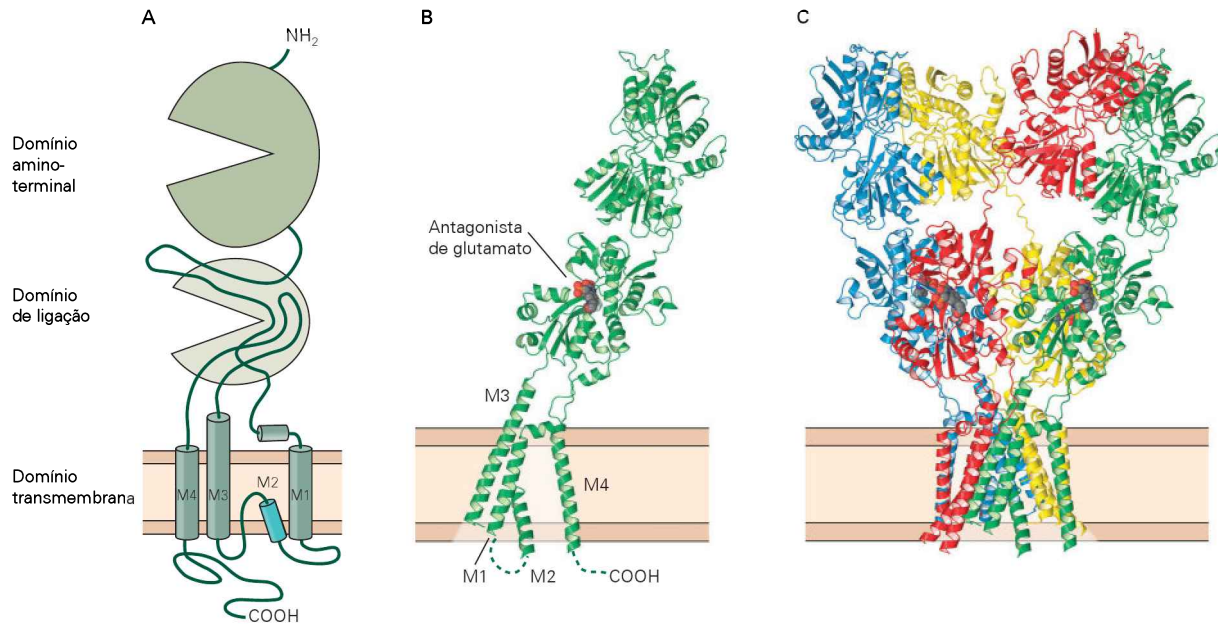



Figura 10-8 Estrutura de um receptor glutamatérgico ionotrópico.

A. Organização esquemática dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos. Os receptores contêm um grande domínio aminoterminal extracelular seguido por um domínio de membrana contendo três segmentos α-hélice transmembrana (M1, M3 e M4) e uma alça que mergulha parcialmente no lado citoplasmático da membrana (M2). O domínio ligante de glutamato é formado por uma região extracelular do lado aminoterminal do segmento M1 e pela alça extracelular entre os segmentos M3 e M4. Essas duas regiões se entrelaçam para formar uma estrutura em "garra" que liga glutamato, vários agonistas farmacológicos e antagonistas competitivos. Uma segunda estrutura em "garra" é formada no extremo aminoterminal do receptor. Acredita-se que esse domínio aminoterminal module a função do receptor e o desenvolvimento sináptico; ele não liga glutamato nos receptores ionotrópicos. (Reproduzida, com permissão, de Armstrong et al., 1998.)

B. Estrutura cristalográfica tridimensional por raios X de um receptor AMPA composto exclusivamente por subunidades GluA2. Uma visão lateral da estrutura de uma subunidade GluA2 mostra o domínio aminoterminal, o domínio ligante de glutamato e o domínio de membrana. Os segmentos α-hélice transmembrana M1, M3 e M4 estão representados, bem como uma curta hélice na alça M2. Uma molécula de um antagonista competitivo de glutamato está representada na estrutura, no domínio ligante, no modelo de preenchimento do espaço. As alças citoplasmáticas conectando os segmentos α-hélice transmembrana não foram caracterizadas por essa metodologia, tendo sido desenhadas como linhas tracejadas. (Reproduzida, com permissão, de Sobolevsky, Rosconi e Gouaux, 2009.)

C. Uma visão lateral da estrutura tetramérica do receptor. As quatro subunidades GluA2 associam-se através dos domínios extracelulares como um par de dímeros (simetria de duas dobras). No domínio aminoterminal, um dímero é formado pelas subunidades azul e amarela, enquanto o outro dímero é formado pelas subunidades vermelha e verde. No domínio ligante, as subunidades mudam de parceiros. Em um dímero, a subunidade azul associa-se com a subunidade vermelha, enquanto no outro dímero, a subunidade amarela associa-se com a subunidade verde. Na região de membrana, as subunidades associam-se como um tetrâmero com simetria de quatro dobras. Esse arranjo é incomum e seu significado ainda não é bem entendido. (Reproduzida, com permissão, de Sobolevsky, Rosconi e Gouaux, 2009.)

ao Ca^{2+}, enquanto a maioria dos receptores AMPA não é. Essa diferença tem sido localizada em um único resíduo de aminoácido na alça M2 que forma o poro (Figura 10-9A). Todas as subunidades dos receptores NMDA possuem um resíduo neutro de asparagina nessa posição no poro. Na maioria das subunidades dos receptores AMPA, esse resíduo é o aminoácido sem carga glutamina. No entanto, na subunidade GluA2, o resíduo correspondente na alça M2 é arginina, um aminoácido positivamente carregado. A inclusão de uma única subunidade GluA2 contendo arginina faz o receptor AMPA ter permeabilidade muito baixa ao Ca^{2+}, provavelmente como resultado da forte repulsão eletrostática desse resíduo. Algumas células expressam receptores AMPA sem a subunidade GluA2. Tais receptores AMPA permitem um influxo significante de Ca^{2+}, pois os poros não têm um resíduo de arginina positivamente carregado.

Peter Seeburg e colaboradores fizeram a importante descoberta de que o DNA do gene *GluA2* não codifica um resíduo de arginina nessa posição na alça M2, mas sim um resíduo de glutamina. Depois da transcrição, o códon para a glutamina no mRNA de *GluA2* é substituído por um códon para a arginina, devido a uma modificação química de uma única base nucleotídica por um processo enzimático denominado *edição de RNA* (Figura 10-9A). A importância dessa edição de RNA foi ressaltada em um experimento com camundongos geneticamente modificados planejado por Seeburg e colaboradores para expressar um gene *GluA2* no qual o resíduo de glutamina não poderia ser editado para arginina. Tais camundongos sofreram convulsões e morreram em poucas semanas após o nascimento, possivelmente devido ao excesso de Ca^{2+} intracelular, pois todos os receptores AMPA nesses animais tinham alta permeabilidade a esse íon.

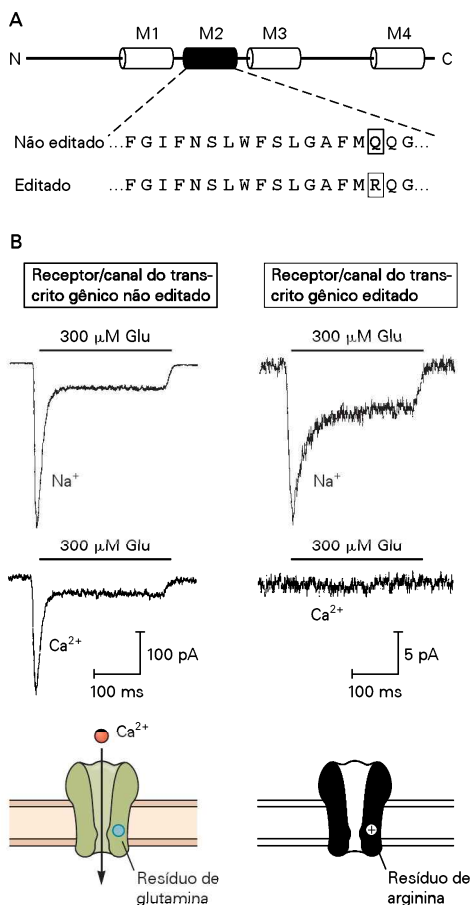



Figura 10-9 Determinantes da permeabilidade do Ca^{2+} no receptor AMPA.

A. Comparação da sequência de aminoácidos na região M2 no receptor/canal AMPA codificadas nos transcritos dos genes *GluA2* editados e não editados. Um transcrito não editado codifica glutamina, um aminoácido polar (representado pela letra **Q**, na nomenclatura de uma letra para aminoácidos), enquanto o transcrito editado codifica arginina, um resíduo de aminoácido positivamente carregado (representado pela letra **R**). No adulto, a subunidade proteica GluA2 existe quase exclusivamente na forma editada.

B. Os receptores AMPA expressos a partir de transcritos não editados conduzem Ca^{2+} (traços à esquerda), enquanto aqueles expressos a partir de transcritos editados não o fazem (traços à direita). Os traços de cima e de baixo mostram correntes, determinadas pelo glutamato, de Na^+ extracelular (traços de cima) ou de Ca^{2+}(traços de baixo) como cátio predominante na corrente. (Reproduzida, com permissão, de Sakmann, 1992.)

Os receptores NMDA e AMPA estão organizados em uma rede funcional de proteínas nas densidades pós-sinápticas

Como diferentes receptores glutamatérgicos estão localizados e arranjados nas sinapses excitatórias? Os receptores de glutamato, como a maioria dos receptores ionotrópicos, comumente estão agrupados em locais pós-sinápticos da membrana, defronte aos terminais glutamatérgicos pré-sinápticos. A maioria das sinapses excitatórias no sistema nervoso maduro contém ambos os receptores, NMDA e AMPA, enquanto no desenvolvimento inicial das sinapses apenas os receptores NMDA são comuns. Como os receptores sinápticos são agrupados e orientados aos locais apropriados? Começa-se a considerar que um grande número de proteínas reguladoras que constituem a DPS ajuda a organizar a estrutura tridimensional da membrana celular pós-sináptica, incluindo a localização dos receptores pós-sinápticos (Figura 10-10).

A DPS é uma estrutura notavelmente estável, permitindo seu isolamento, purificação e caracterização. Estudos de microscopia eletrônica de DPSs intactas e isoladas fornecem uma visão notavelmente detalhada dessas estruturas. Usando-se anticorpos marcados com ouro é possível identificar componentes proteicos específicos da membrana pós-sináptica, incluindo a localização e o número de receptores glutamatérgicos. Uma DPS típica tem um diâmetro aproximado de 350 nm e contém cerca de 20 receptores NMDA, os quais tendem a se localizar próximo ao centro da DPS, e 10 a 50 receptores AMPA, que se localizam menos centralmente. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos são localizados na periferia sináptica, fora da área principal da DPS. Todos os três tipos de receptores interagem com um amplo conjunto de proteínas citoplasmáticas e de membrana que asseguram sua localização apropriada.

Uma das mais proeminentes proteínas na DPS para agrupamento dos receptores glutamatérgicos é denominada PSD-95 (de *postsynaptic density protein*, com peso molecular de 95 kDa). A PSD-95 é uma proteína associada à membrana que contém três regiões repetidas chamadas domínios PDZ, fundamentais para interações proteína-proteína. Os domínios PDZ ligam sequências específicas na região carboxiterminal de diversas proteínas. Esses domínios foram assim denominados em função das letras iniciais das primeiras três proteínas em que eles foram identificados: PSD-95, DLG (uma proteína supressora de tumores em *Drosophila*) e ZO-1 (uma proteína da *zonula occludens*). Os domínios PDZ da PSD-95 ligam o receptor NMDA e os canais de K^+ dependentes de voltagem (do tipo *Shaker*), desse modo localizando e concentrando esses canais em locais pós-sinápticos. A PSD-95 também interage com a neuroligina, uma proteína de membrana pós-sináptica que estabelece contato, na fenda sináptica, com uma proteína de membrana pré-sináptica, a neurexina. Essa interação é muito importante no desenvolvimento sináptico. Mutações na neuroligina parecem contribuir para alguns casos de autismo.

Embora a proteína PSD-95 não interaja diretamente com o receptor AMPA, ela interage com uma proteína acessória do receptor denominada TARP (proteína transmembrana reguladora do receptor AMPA, de *transmembrane AMPA receptor regulatory protein*). A TARP contém quatro segmentos transmembrana com uma extremidade carboxila citoplasmática. Essas proteínas regulam o tráfego, a localização sináptica e a abertura dos receptores AMPA. O primeiro membro da família TARP identificado foi a estargazina, isolada durante uma análise genética do camundongo mutante *stargazer*, assim denominado devido aos movimentos de elevação da cabeça. A perda dessa proteína causou a perda completa de receptores AMPA nos neurônios granulares do cerebelo, o que levou a ataxia cerebelar e convulsões frequentes. Outros membros da família TARP

A Densidades pós-sinápticas purificadas

B Distribuição de receptores

Receptores AMPA
Receptores NMDA
PSD-95

C Organização molecular da sinapse no espinho dendrítico

Receptor AMPA
Neuroligina
Receptor NMDA
TARP
PSD-95
GKAP
Receptor glutamatérgico metabotrópico
Shank
Homer

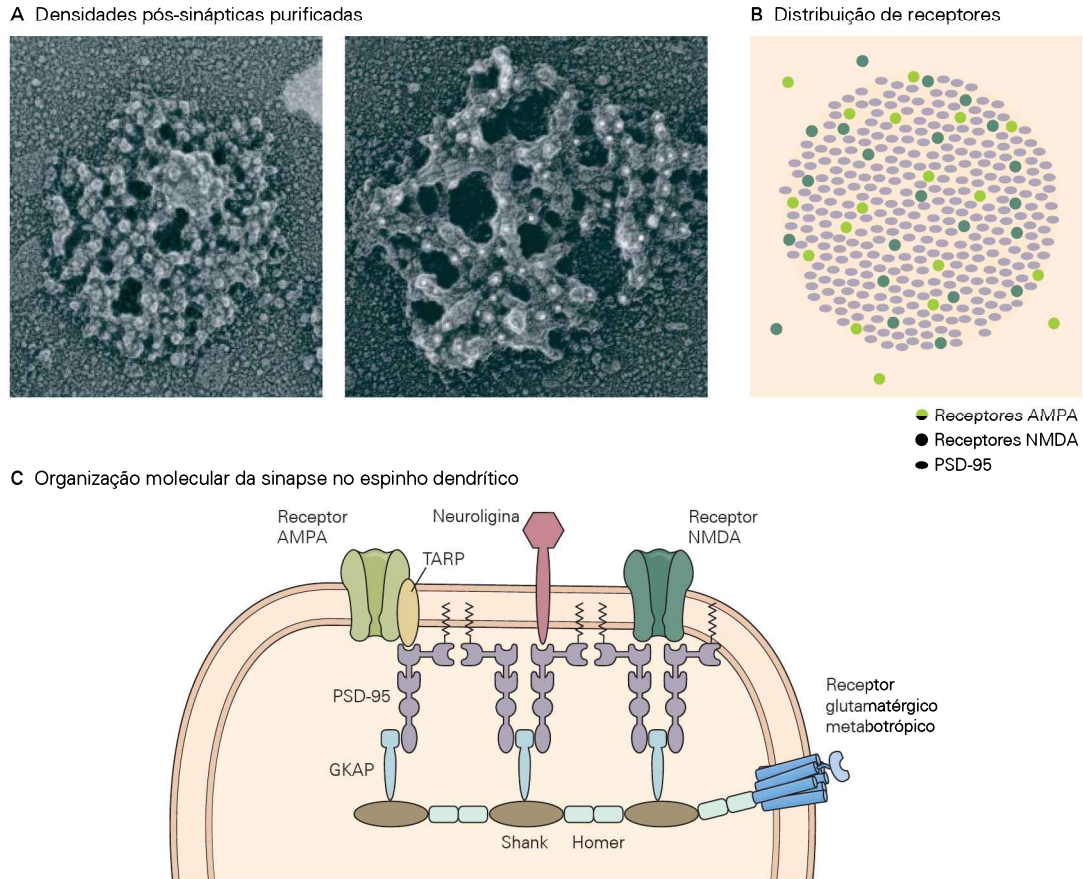



Figura 10-10 A membrana celular pós-sináptica é organizada em um complexo macromolecular nas sinapses excitatórias. Proteínas contendo domínios PDZ ajudam a organizar a distribuição dos receptores AMPA e NMDA na membrana pós-sináptica na densidade pós-sináptica. (Reproduzida, com permissão, de Sheng e Hoogenrad, 2007. Micrografias obtidas originalmente por Thomas S. Reese e Xiaobing Chen, NIH, EUA.)

A. Imagens de microscopia eletrônica de densidades pós-sinápticas bioquimicamente purificadas, mostrando a organização da rede proteica. A bicamada lipídica não está mais presente. **Esquerda**: Visão da densidade pós-sináptica a partir do que normalmente seria o lado de fora da célula. Esta imagem consiste em domínios extracelulares de vários receptores e proteínas de membrana. **Direita**: Visão da densidade pós-sináptica a partir do que normalmente seria o lado citoplasmático da membrana. Pontos brancos indicam proteínas ancoradoras imunomarcadas para guanilato-quinase, um componente importante das densidades pós-sinápticas.

B. Visão esquemática da localização e número típico de receptores NMDA, AMPA e de PSD-95, uma proteína proeminente na organização da densidade pós-sináptica em uma sinapse.

C. Visão esquemática da rede de receptores e proteínas que interagem na densidade pós-sináptica. A PSD-95 contém três domínios PDZ na região aminoterminal e outros dois domínios de interação proteica na região carboxiterminal, um domínio SH3 e outro domínio guanilato-quinase (GK). Alguns domínios PDZ da proteína PSD-95 interagem com a região carboxiterminal da subunidade GluN2 dos receptores NMDA. A PSD-95 não interage diretamente com receptores AMPA, mas se liga com a região carboxiterminal de proteínas de membrana da família TARP, que, por sua vez, interagem com receptores de AMPA como subunidades auxiliares. A PSD-95 também atua como proteína ancoradora para várias proteínas citoplasmáticas por meio da interação com a GKAP (proteína associada à guanilato-quinase, de *guanilate-kinase-associated protein*), a qual por sua vez interage com a proteína Shank, uma proteína pesada que associa diversas proteínas das densidades pós-sinápticas em uma rede. A PSD-95 também interage com a região citoplasmática de uma proteína de membrana denominada neuroligina. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos estão localizados na periferia das sinapses e interagem com proteínas citoplasmáticas denominadas Homer, que por sua vez interagem com as proteínas Shank.

são similarmente requeridos para o tráfego de receptores AMPA para a superfície da membrana em outros tipos de neurônios.

A localização adequada dos receptores AMPA pela estargazina depende da interação entre sua extremidade carboxila e a PSD-95. Os receptores AMPA também se ligam a outra proteína com domínio do tipo PDZ, denominada GRIP, enquanto os receptores glutamatérgicos metabotrópicos interagem ainda com outra proteína contendo domínio tipo PDZ, denominada Homer. Além da interação com receptores, as proteínas com domínios PDZ interagem com muitas outras proteínas celulares, incluindo proteínas que ligam-se à actina do citoesqueleto, providenciando um arcabouço sobre o qual um complexo de proteínas pós-sinápticas é construído. De fato, a análise bioquímica da DPS tem identificado dúzias de proteínas que participam dos complexos com receptores AMPA ou NMDA.

A ação sináptica inibitória costuma ser mediada por canais receptores ionotrópicos de GABA e glicina que são permeáveis ao cloreto

Embora as sinapses glutamatérgicas excitatórias representem a maioria das sinapses no encéfalo, as sinapses inibitórias exercem um papel essencial no sistema nervoso, tanto prevenindo a excitação excessiva quanto ajudando a coordenar a atividade entre as redes funcionais de neurônios. Os PIPS nos neurônios motores da medula espinal e na maioria dos neurônios centrais são gerados pelos neurotransmissores GABA e glicina. O GABA é o principal transmissor inibitório no encéfalo e na medula espinal. Ele atua em dois tipos de receptores, $GABA_A$ e $GABA_B$. O receptor $GABA_A$ é um receptor ionotrópico que abre diretamente um canal de Cl^-. O receptor $GABA_B$ é um receptor metabotrópico que ativa uma cascata de segundos mensageiros, a qual com frequência ativa indiretamente um canal de K^+ (ver Capítulo 11). A glicina, um neurotransmissor inibitório menos comum, também ativa receptores ionotrópicos que abrem diretamente canais de Cl^-. A glicina é o principal neurotransmissor liberado na medula espinal por interneurônios que inibem os músculos antagonistas.

Eccles e colaboradores determinaram o mecanismo iônico do PIPS nos neurônios motores espinais, variando sistematicamente o nível do potencial de repouso na membrana em um neurônio motor e estimulando um interneurônio inibitório pré-sináptico (Figura 10-11). Quando a membrana do neurônio motor é mantida no potencial normal de repouso (–65 mV), um pequeno potencial hiperpolarizante é gerado com a estimulação do interneurônio. Quando a membrana do neurônio motor é mantida em –70 mV, nenhuma mudança no potencial é observada com a estimulação do interneurônio. Porém,

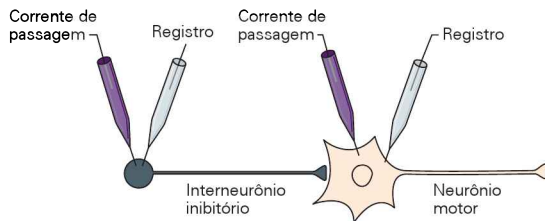
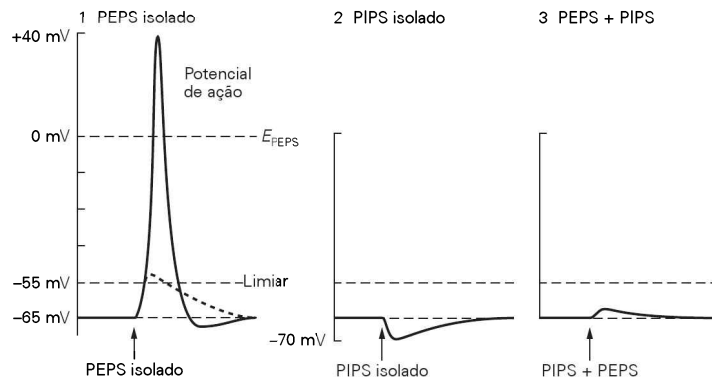
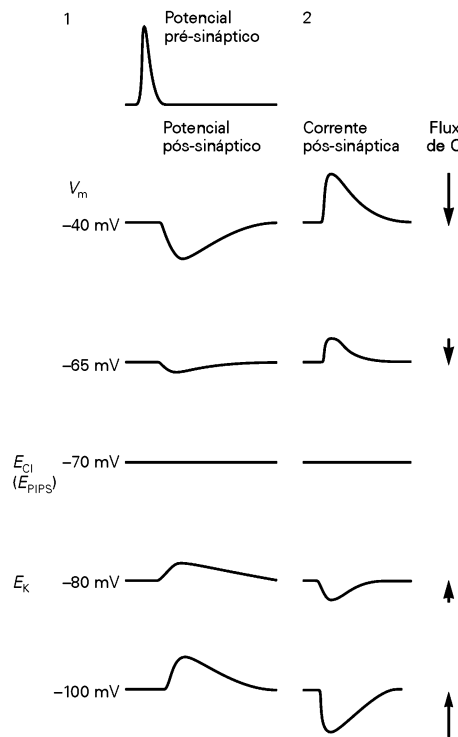



Figura 10-11 As ações inibitórias nas sinapses químicas resultam da abertura de canais iônicos seletivos para cloreto.
A. Neste experimento hipotético, dois eletrodos são colocados no interneurônio pré-sináptico e dois outros são colocados no neurônio motor pós-sináptico. O eletrodo de passagem de corrente na célula pré-sináptica é usado para gerar o potencial de ação; na célula pós-sináptica, ele é usado para alterar o potencial de membrana sistematicamente antes do sinal pré-sináptico.
B. As ações inibitórias contrapõem-se às ações excitatórias. **1.** Um grande PEPS isolado despolariza a membrana para E_{PEPS} e excede o limiar para geração do potencial de ação. **2.** Um PIPS isolado leva o potencial de membrana para o E_{Cl}, o potencial de Nernst para o Cl^- (–70 mV), mais longe do limiar. **3.** Quando os potenciais inibitório e excitatório ocorrem juntos, a efetividade do PEPS é reduzida, impedindo-o de atingir o limiar para desencadear o potencial de ação.
C. O PIPS e a corrente sináptica inibitória sofrem inversão no potencial de equilíbrio para o Cl^-. **1.** Uma espiga pré-sináptica produz um PIPS despolarizante no potencial de repouso (–65 mV). O PIPS é maior se o potencial de membrana é ajustado para –40 mV devido ao aumento da força propulsora (*driving*) sobre o Cl^-. Quando o potencial de membrana é ajustado para –70 mV, o PIPS é anulado. O potencial de inversão para o PIPS ocorre no E_{Cl}. Com maior hiperpolarização, o PIPS é invertido para um potencial pós-sináptico despolarizante (a –80 e –100 mV), pois o potencial de membrana é negativo para E_{Cl}. **2.** Potencial de inversão da corrente inibitória pós-sináptica medida com fixação da voltagem. Uma corrente de entrada (negativa) flui em potenciais de membrana negativos para o potencial de inversão (que corresponde ao efluxo de Cl^-) e uma corrente para fora (positiva) flui em potenciais de membrana positivos para o potencial de inversão (que corresponde ao influxo de Cl^-). (Seta para cima = efluxo; seta para baixo = influxo.)

em potenciais mais negativos que −70 mV, o neurônio motor gera uma resposta *despolarizante* após a estimulação do interneurônio inibitório. Essa inversão do potencial em −70 mV corresponde ao potencial de equilíbrio do Cl^- nos neurônios medulares espinais (a concentração extracelular de cloreto é muito maior que a concentração intracelular). Portanto, em −70 mV, a tendência do Cl^- de difundir para dentro da célula, a favor de seu gradiente químico, é contrabalançada pela força elétrica (o potencial negativo de membrana) que se opõe ao influxo de Cl^-. A substituição do Cl^- extracelular por um ânion impermeável reduz o tamanho do PIPS e desloca o potencial de inversão para valores mais positivos, como determinado pela equação de Nernst. Portanto, o PIPS resulta do aumento da condutância do Cl^-.

As correntes através de receptores unitários para GABA e glicina podem ser registradas

As correntes através de um único receptor/canal para GABA ou glicina, chamadas correntes unitárias, têm sido medidas por uma técnica de fixação de um fragmento da membrana plasmática (*patch-clamp*). Ambos os neurotransmissores ativam canais de Cl^- que abrem do modo tudo-ou-nada, de modo semelhante à abertura de canais ativados por acetilcolina e glutamato. A condutância de um receptor de glicina (46 pS) é maior que a de um receptor $GABA_A$ (30 pS). Sendo assim, a corrente unitária nos canais ativados por glicina é um tanto maior que nos canais $GABA_A$ (Figura 10-12). Essa diferença decorre do fato de o diâmetro do poro dos canais de glicina ser levemente maior que o poro dos canais $GABA_A$.

A ação inibitória desses canais de Cl^- pode ser demonstrada comparando-se os potenciais de inversão de corrente através dos receptores $GABA_A$ e de glutamato. As correntes invertem em 0 mV (Figura 10-12C). Portanto, a abertura de canais de glutamato em potencial normal de repouso gera uma corrente para dentro (influxo de cargas positivas), levando a membrana a passar o limiar. Em contraste, as correntes inibitórias tornam-se nulas e começam a inverter em valores mais negativos que −60 mV (Figura 10-12D). Portanto, a abertura de canais/receptores $GABA_A$ em potenciais típicos de repouso comumente gera uma corrente de saída (influxo de cargas negativas), impedindo a membrana de atingir o limiar.

As correntes de cloreto através de canais receptores inibitórios $GABA_A$ e de glicina normalmente inibem a célula pós-sináptica

Em um neurônio típico, o potencial de repouso de −65 mV é levemente mais positivo que o E_{Cl} (−70 mV). Nesse potencial de repouso, a força química impulsora de Cl^- para dentro da célula é levemente maior que a força elétrica oposta ao influxo, isto é, a força eletroquímica sobre o Cl^- ($V_m - E_{Cl}$) é positiva. Como resultado, a abertura de canais de Cl^- leva a uma corrente positiva, com base na relação $I_{Cl} = g_{Cl} (V_m - E_{Cl})$. Como a carga carreada é negativa (Cl^-), a corrente positiva correspondente ao influxo de Cl^- segue o gradiente eletroquímico. Isso causa um aumento líquido da carga negativa no lado interno da membrana, tornando-a hiperpolarizada.

Alguns neurônios centrais têm um potencial de repouso que é aproximadamente igual ao E_{Cl}. Em tais células, um aumento da condutância do Cl^- não muda o potencial de membrana, isto é, a célula não sofre hiperpolarização, pois a força eletroquímica sobre o Cl^- é aproximadamente zero. Entretanto, a abertura dos canais de Cl^- nesse tipo de célula consegue inibir o disparo do potencial de ação em resposta a um PEPS quase simultâneo. Isso porque a despolarização produzida por um estímulo excitatório depende sobretudo de uma média ponderada das voltagens de equilíbrio de todos os canais abertos, ou seja, das condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias, além, é claro, das condutâncias de repouso (mantidas pelos canais de vazamento), com um fator ponderal igual para a condutância total de determinado tipo de canal (ver Capítulo 9, *pós-escrito*). Uma analogia útil é pensarmos a voltagem de equilíbrio de cada tipo de canal como uma bateria elétrica equivalente que atua provendo a "força" eletromotriz que gera essas condutâncias. Como a "bateria" correspondente aos canais de Cl^- encontra-se próxima do potencial de repouso, a abertura desses canais ajuda a manter a membrana próxima ao potencial de repouso durante o PEPS.

O efeito que a abertura de canais de Cl^- tem sobre a magnitude de um PEPS também pode ser descrito em termos da Lei de Ohm. Desse modo, a amplitude da despolarização durante um PEPS, ΔV_{PEPS}, é dada por:

$$\Delta V_{PEPS} = I_{PEPS}/g_I$$

onde I_{PEPS} é a corrente excitatória sináptica e g_I é a condutância total de todos os outros canais abertos na membrana, incluindo os de vazamento e qualquer contribuição de canais de Cl^- ativados por transmissor. Como a abertura de canais de Cl^- aumenta a condutância de repouso, a despolarização durante o PEPS diminui. Esse tipo de inibição sináptica é denominada *inibição por derivação* (*shunting*) e funciona como uma espécie de curto-circuito.

As diferentes propriedades biofísicas da condutância sináptica também podem ser compreendidas como distintas operações matemáticas executadas pelo neurônio pós-sináptico. Sendo assim, os sinais inibitórios que hiperpolarizam a célula fazem uma *subtração* nos sinais excitatórios, enquanto aqueles que desviam a excitação fazem uma *divisão*. A soma de sinais excitatórios (ou remoção de sinais inibitórios *por derivação*) resulta em uma *adição*. Finalmente, a combinação de um sinal excitatório com a remoção de uma inibição por derivação produz uma *multiplicação*.

Em algumas células, como as que possuem receptores metabotrópicos $GABA_B$, a inibição é causada pela abertura de canais de K^+. Como o potencial de equilíbrio do K^+ em neurônios (E_K = −80 mV) é sempre negativo no potencial de repouso, a abertura de canais de K^+ inibe a célula até mais intensamente que a abertura de canais de Cl^- (considerando-se uma condutância sináptica equivalente). As respostas $GABA_B$ acontecem mais lentamente e persistem por mais tempo se comparadas às respostas $GABA_A$.

Paradoxalmente, sob algumas condições, a ativação de receptores de $GABA_A$ em neurônios pode causar excitação. Isso acontece porque o influxo de Cl^- depois de períodos intensos de estimulação pode ser tão grande que a concentração de Cl^- aumenta substancialmente, podendo

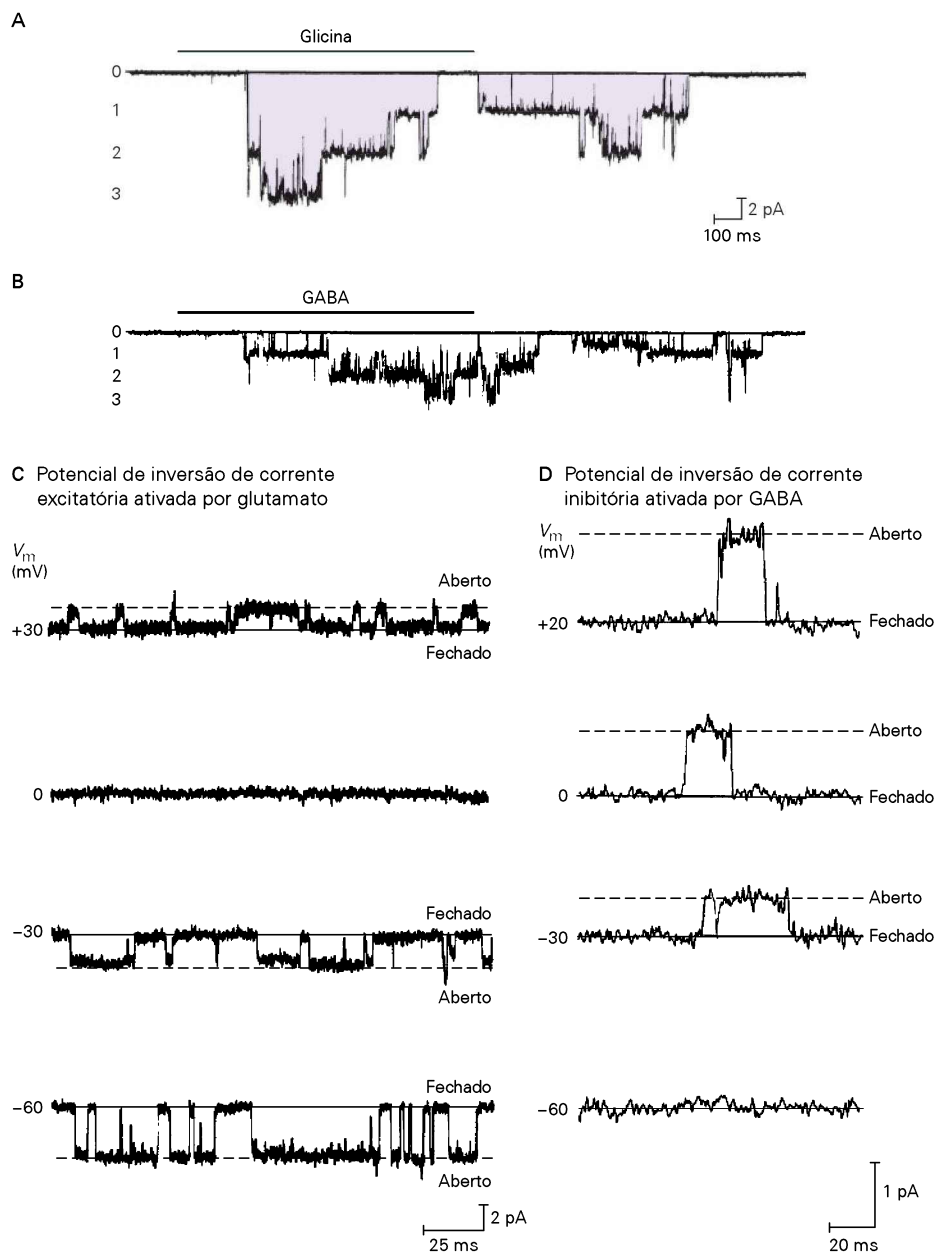



Figura 10-12 Comparação de correntes excitatórias ativadas por glutamato em um único canal e correntes inibitórias ativadas por GABA e glicina.

A. Correntes unitárias através de três receptores/canais de glicina, observadas em fixação de membrana (*patch-clamp*) de neurônios espinais de camundongo. (Reproduzida, com permissão, de Bormann et al., 2007.)

B. Correntes unitárias através de receptores GABA na mesma preparação. Em A e B, a membrana foi mantida a uma voltagem negativa para o potencial de equilíbrio do Cl^-; portanto, as aberturas dos canais geraram corrente para dentro devido ao efluxo de Cl^-. (Reproduzida, com permissão, de Bormann et al., 2007.)

C. Corrente excitatória através de um único receptor NMDA em neurônio hipocampal de rato. Quando o potencial de membrana é movido no sentido despolarizante (de −60 para −30 mV), o pulso da corrente torna-se menor. Em 0 mV (potencial de inversão para o PEPS), os pulsos da corrente são anulados, e em +30 mV eles invertem e saem. O potencial de inversão em 0 mV é a média ponderal dos potenciais de equilíbrio de Na^+, Ca^{2+} e K^+, os três íons responsáveis pela geração dessa corrente. Nota: Neste registro não há Mg^{2+} na solução externa, portanto a abertura do canal no receptor NMDA é independente de voltagem. (Reproduzida, com permissão, de J. Jen e C. F. Stevens.)

D. Correntes inibitórias através de um único canal ativado por GABA em um neurônio hipocampal de rato. A corrente é nula em −60 mV (potencial de inversão para o PIPS nesta célula). Em níveis mais despolarizantes, os pulsos das correntes são para fora (correspondendo ao influxo de Cl^-). O potencial de inversão fica próximo do potencial de equilíbrio para o Cl^-, o único íon que contribui para essa corrente. (Reproduzida, com permissão, de B. Sakmann.)

até dobrar. Como consequência, o potencial de equilíbrio de Cl^- pode se tornar mais positivo que o potencial de repouso. Sob essas condições, a abertura dos canais de Cl^- leva ao efluxo de Cl^- e à despolarização neuronal. Essas respostas despolarizantes do cloreto normalmente ocorrem em alguns neurônios de animais recém-nascidos, nos quais a concentração intracelular de Cl^- tende a ser mais alta mesmo no repouso. Isso porque o cotransportador de K^+-Cl^- está expresso em baixos níveis durante o início do desenvolvimento, como discutido no Capítulo 6. As respostas despolarizantes do cloreto também podem ocorrer nos dendritos distais de neurônios mais maduros e talvez também no segmento inicial do axônio. Tais ações excitatórias dos receptores $GABA_A$ em animais adultos podem contribuir para descargas epilépticas, nas quais são observadas respostas ao GABA grandes, sincrônicas e despolarizantes.

Os receptores ionotrópicos de glutamato, GABA e glicina são proteínas transmembrana codificadas por duas famílias gênicas distintas

Os genes que codificam os receptores $GABA_A$ e de glicina estão estreitamente relacionados. De modo ainda mais surpreendente, os receptores $GABA_A$ e de glicina estão estruturalmente relacionados aos receptores ionotrópicos de ACh (nicotínicos), mesmo estes sendo seletivos para cátions. Portanto, esses receptores são membros de uma grande família de genes (Figura 10-7A). Em contraste, os receptores de glutamato evoluíram de uma classe diferente de proteínas e, portanto, representam uma segunda família gênica de canais ativados por ligantes (Figura 10-7B).

Os receptores ionotrópicos $GABA_A$ e de glicina são homólogos aos receptores colinérgicos nicotínicos

Como os receptores colinérgicos nicotínicos, os receptores $GABA_A$ e de glicina são compostos de cinco subunidades que são codificadas por famílias de genes relacionadas (Figura 10-7A). Os receptores $GABA_A$ comumente são compostos de duas subunidades α, duas β e uma γ ou δ. Os receptores são ativados pela ligação de duas moléculas de GABA nas fendas formadas entre as subunidades α e β. Os receptores de glicina são compostos de três subunidades α e duas β, e a ativação requer a ligação de até três moléculas de glicina. A topologia transmembrana das subunidades dos receptores $GABA_A$ e de glicina é similar à topologia das subunidades do receptor nicotínico, que consiste em um grande domínio extracelular de ligação, seguido de quatro segmentos hidrofóbicos transmembrana em α-hélice (denominados M1, M2, M3 e M4), onde o segmento M2 forma o revestimento do poro do canal. Entretanto, os aminoácidos que formam o segmento M2 são notavelmente diferentes daqueles encontrados no receptor nicotínico. Como discutido no Capítulo 9, o poro do receptor colinérgico contém resíduos ácidos carregados negativamente, que contribuem para a seletividade catiônica. Em contrapartida, os receptores de GABA e glicina contêm resíduos neutros ou básicos carregados positivamente em posições homólogas, contribuindo para a seletividade desses canais a ânions.

A maioria das classes de subunidades de receptor é codificada por múltiplos genes relacionados. Há seis subtipos de subunidades α de $GABA_A$ ($\alpha1$ a $\alpha6$), três subunidades β ($\beta1$ a $\beta3$), três subunidades γ ($\gamma1$ a $\gamma3$) e uma subunidade δ. Os genes para estes diferentes subtipos são frequentemente expressos de modo distinto nos diferentes tipos de neurônios, dotando-os com sinapses inibitórias com propriedades distintas. Os possíveis arranjos combinatórios dessas subunidades em uma estrutura pentamérica permitem um enorme potencial de diversidade de subtipos de receptores.

Os receptores $GABA_A$ e glicina exercem importantes papéis em doenças e nas ações de fármacos. Os receptores de $GABA_A$ são alvos de vários fármacos clinicamente importantes e socialmente utilizadas, incluindo anestésicos gerais, benzodiazepínicos, barbitúricos, além de álcool. Os anestésicos gerais podem ser tanto gases como compostos injetáveis que induzem a perda de consciência e são, portanto, amplamente utilizados durante cirurgias. Os benzodiazepínicos, incluindo diazepam (Valium), lorazepam (Lorax) e clonazepam (Rivotril), são agentes ansiolíticos e relaxantes musculares. O zolpidem (Lioram) é um composto não diazepínico que provoca sono. Os barbitúricos compreendem um grupo distinto de hipnóticos que inclui fenobarbital e secobarbital. As diferentes classes de compostos (GABA, anestésicos gerais, benzodiazepínicos, barbitúricos e álcool) ligam-se a diferentes locais no receptor, mas atuam de modo similar aumentando a abertura do canal no receptor GABA. Por exemplo, enquanto o GABA liga-se a uma fenda entre as subunidades α e β, os benzodiazepínicos ligam-se a uma fenda entre as subunidades α e γ. Além disso, a ligação de qualquer um desses compostos influencia a ligação dos outros. Por exemplo, um benzodiazepínico (ou barbitúrico) liga-se mais fortemente ao receptor quando o GABA também estiver ligado, e essa ligação mais forte ajuda a estabilizar o canal no estado aberto. Dessa maneira, esses vários compostos aumentam a transmissão sináptica inibitória.

Como todos esses compostos que agem em receptores $GABA_A$ promovendo a abertura do canal produzem tal diversidade de efeitos comportamentais e psicológicos, por exemplo, reduzindo a ansiedade ou promovendo o sono? Acontece que muitos desses compostos interagem seletivamente com subtipos específicos de subunidades, que podem estar localizados em diferentes regiões encefálicas. Por exemplo, o zolpidem liga-se seletivamente aos receptores $GABA_A$ contendo a subunidade $\alpha1$. Em contrapartida, o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos requer ligação às subunidades $\alpha2$ e γ.

Além de serem importantes alvos farmacológicos, os receptores $GABA_A$ e glicina são alvos de doenças e venenos. Mutações com troca de sentido na subunidade α do receptor de glicina estão na base de uma doença neurológica hereditária denominada *doença familiar de sobressalto* (*hiperecplexia*), caracterizada por tônus muscular exageradamente alto e uma resposta exagerada ao ruído. Essas mutações diminuem a abertura dos canais de glicina e, portanto, reduzem os níveis normais de transmissão inibitória na medula espinal. O veneno estricnina, um composto alcaloide de plantas, causa convulsões por bloquear os receptores de glicina e diminuir a inibição. Mutações sem sentido que resultam em truncamento das subunidades α e γ do receptor de $GABA_A$ têm sido implicadas em formas congênitas de epilepsia.

Algumas ações sinápticas dependem de outros tipos de receptores ionotrópicos no sistema nervoso central

Certas ações sinápticas excitatórias rápidas são medidas pelo neurotransmissor serotonina (5-HT) agindo na classe de receptores ionotrópicos 5-HT_3. Esses receptores/canais têm quatro segmentos transmembrana e são estruturalmente similares aos receptores nicotínicos de ACh. Como eles, os receptores 5-HT_3 são permeáveis a cátions monovalentes e têm potencial de inversão próximo de 0 mV.

Finalmente, os receptores ionotrópicos para trifosfato de adenosina (ATP), um neurotransmissor excitatório em determinadas sinapses, constituem a terceira das importantes famílias de canais ativados por ligantes. Esses receptores, chamados de purinérgicos (devido ao anel purínico da adenosina), ocorrem em células musculares lisas inervadas pelos neurônios simpáticos dos gânglios autônomos, bem como em certos neurônios centrais e periféricos. Nessas sinapses, o ATP ativa o canal iônico que é permeável a cátions monovalentes e Ca^{2+} e tem potencial de inversão próximo de 0 mV. Vários genes que codificam os receptores ionotrópicos dessa família (denominados receptores P2X) têm sido identificados. A sequência de aminoácidos e a estrutura das subunidades desses receptores são diferentes das outras duas famílias de canais ativados por ligantes. Uma análise cristalográfica por raios X do receptor P2X revela uma organização extremamente simples com três subunidades, cada uma contendo dois segmentos transmembrana, em volta de um poro central (Figura 10-7C).

As ações sinápticas excitatórias e inibitórias são integradas pela célula em um único sinal de saída

Até agora, o foco foi principalmente as propriedades fisiológicas e moleculares das sinapses excitatórias e inibitórias isoladas. Entretanto, cada neurônio no sistema nervoso central é bombardeado constantemente por um conjunto de sinais sinápticos de muitos outros neurônios. Um único neurônio motor, por exemplo, pode ser inervado por até 10 mil terminais pré-sinápticos diferentes. Alguns são excitatórios, outros inibitórios; alguns são fortes, outros fracos. Alguns contatam os neurônios motores nas pontas de seus dendritos apicais, outros nos dendritos proximais; alguns nas hastes dendríticas, outros no corpo celular. Os diferentes sinais de entrada podem se reforçar ou se cancelar mutuamente. Como um dado neurônio integra esses sinais para uma resposta coerente?

Como visto anteriormente, os potenciais sinápticos produzidos por um único neurônio pré-sináptico em geral não são grandes o suficiente para despolarizar o neurônio pós-sináptico de modo a passar o limiar e gerar o potencial de ação. Os PEPSs produzidos em um neurônio motor pela maioria dos neurônios aferentes sensíveis ao estiramento são de apenas 0,2 a 0,4 mV de amplitude. Se os PEPSs gerados em um único neurônio motor fossem somados linearmente, pelo menos 25 neurônios aferentes teriam que disparar juntos e liberar transmissores para despolarizar a zona de gatilho até acumular os 10 mV necessários para atingir o limiar. Contudo, ao mesmo tempo em que a célula pós-sináptica está recebendo sinais excitatórios, ela pode também estar recebendo sinais inibitórios que impedem o disparo de potenciais de ação, tanto por um efeito de subtração quanto pela inibição por derivação. O efeito resultante dos sinais de entrada em qualquer sinapse excitatória ou inibitória dependerá de vários fatores: localização, tamanho e forma da sinapse, proximidade e força relativa de outras sinapses sinérgicas e antagonistas, e potencial de repouso da célula.

Os sinais de entrada são coordenados no neurônio pós-sináptico por um processo denominado *integração neuronal*. Esse processo celular reflete a tarefa que compete ao sistema nervoso como um todo: tomada de decisão. Uma célula, em qualquer dado momento, tem duas opções: disparar ou não o potencial de ação. Charles Sherrington descreveu a capacidade do encéfalo de escolher entre essas alternativas concorrentes como *ação integradora do sistema nervoso*. Ele considerava essa tomada de decisão como a operação mais fundamental do encéfalo.

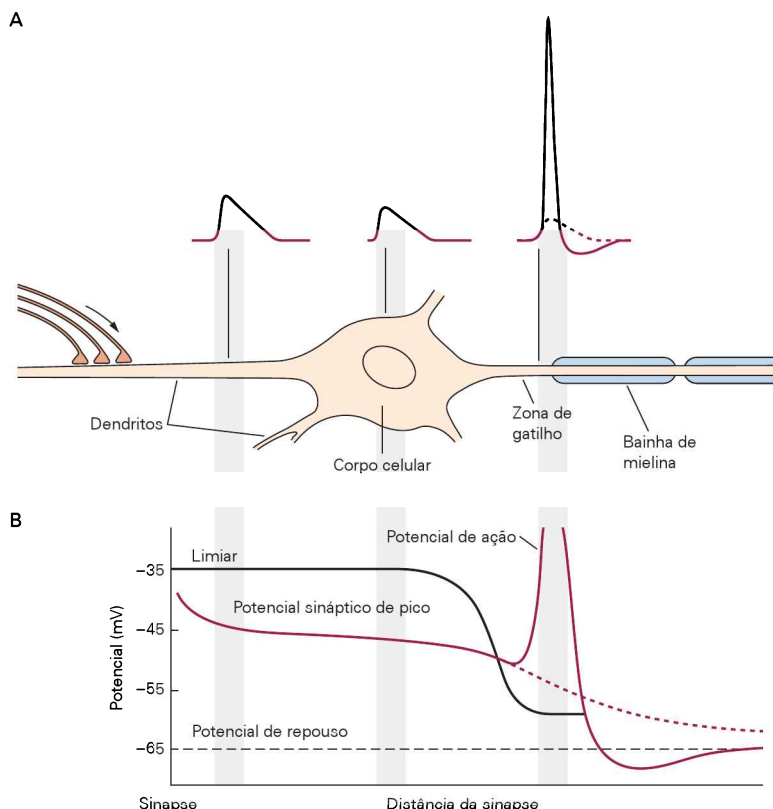
Sinais de entrada sinápticos são integrados para gerar um potencial de ação no segmento inicial do axônio

Na maioria dos neurônios, a decisão de iniciar um potencial de ação é feita em um local: o segmento inicial do axônio (ver Capítulo 2). Aqui, a membrana celular tem um limiar mais baixo para gerar um potencial de ação que no corpo celular ou nos dendritos, pois tem maior densidade de canais de Na^+ dependentes de voltagem (Figura 10-13). A cada incremento da despolarização de membrana, mais canais de Na^+ se abrem, gerando, assim, uma corrente de entrada maior (por unidade de área de membrana) no segmento inicial do axônio do que em qualquer outra parte da célula. No segmento inicial, a variação no potencial necessária para atingir o limiar para um potencial de ação (−55 mV) é de apenas 10 mV do potencial de repouso (−65 mV). Em contrapartida, a membrana do corpo celular precisa ser despolarizada em 30 mV para atingir o limiar (−35 mV). Portanto, a excitação sináptica primeiramente dispara na região da membrana que constitui o segmento inicial, também conhecido como *zona de gatilho*. O potencial de ação gerado nesse local então despolariza a membrana do corpo celular até o limiar e, ao mesmo tempo, propaga-se ao longo do axônio.

Como a integração neuronal envolve a "somação" de potenciais sinápticos que chegam até a zona de gatilho, ela é afetada crucialmente por duas propriedades passivas da membrana neuronal (ver Capítulo 6). Primeiro, a constante de tempo da membrana ajuda a determinar o curso temporal do potencial sináptico e, portanto, controla a *somação temporal*, o processo pelo qual potenciais sinápticos consecutivos no mesmo local são adicionados na célula pós-sináptica. Neurônios com uma grande constante de tempo de membrana têm maior capacidade para somação temporal do que neurônios com uma constante de tempo mais curta (Figura 10-14A). Sendo assim, quanto mais longa a constante de tempo, maior a probabilidade de que dois sinais consecutivos de uma pré-sinapse excitatória se somem de modo a levar a membrana da célula a seu limiar para um potencial de ação.

Figura 10-13 Os potenciais sinápticos que chegam aos dendritos podem gerar um potencial de ação no segmento inicial do axônio. (Reproduzida, com permissão, de Eckert et al., 1988.)

A. Um potencial sináptico excitatório originado nos dendritos diminui com a distância quando se propaga passivamente ao corpo celular. Não obstante, um potencial de ação pode ser iniciado na zona de gatilho (o segmento inicial do axônio), devido à alta densidade dos canais de Na^+ nessa região, e onde, portanto, o limiar é baixo.

B. Comparação do limiar para iniciação do potencial de ação em diferentes locais do neurônio (correspondente ao esquema em A). O potencial de ação é gerado quando a amplitude do potencial sináptico ultrapassa o limiar. A **linha tracejada** indica o decaimento do potencial sináptico se não houver geração de potencial de ação no segmento inicial do axônio.

Segundo, a constante de *comprimento* do neurônio determina o grau com que a despolarização diminui à medida que se espalha passivamente de uma sinapse ao longo do comprimento de um dendrito. Em neurônios com uma constante de comprimento maior, o sinal espalha-se com menor decremento para a zona de gatilho; em neurônios com uma constante de comprimento menor, os sinais diminuem rapidamente com a distância. Como a despolarização produzida em uma sinapse quase sempre é insuficiente para disparar um potencial de ação na zona de gatilho, os sinais de muitos neurônios pré-sinápticos que atuam em diferentes locais no neurônio pós-sináptico devem ser adicionados juntos. Esse processo é chamado de *somação espacial*. Neurônios com uma constante de comprimento maior têm uma probabilidade maior de atingir o limiar pela chegada de sinais de diferentes locais do que neurônios com uma constante de comprimento mais curta (Figura 10-14B).

Os dendritos são estruturas eletricamente excitáveis que podem gerar potenciais de ação

A propagação de sinais em dendritos foi originalmente considerada puramente passiva. Entretanto, os registros celulares no corpo celular de neurônios na década de 1950 e nos dendritos, iniciando na década de 1970, demonstraram que os dendritos poderiam produzir potenciais de ação. Realmente, agora se sabe que os dendritos da maioria dos neurônios possuem canais dependentes de voltagem de Na^+, K^+ e Ca^{2+}, além dos canais ativados por ligantes e dos canais de vazamento. De fato, a rica diversidade de condutâncias dendríticas sugere que os neurônios centrais dispõem de um sofisticado repertório de propriedades eletrofisiológicas para integrar os sinais sinápticos de entrada.

Uma função dos canais dendríticos de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem é a de amplificar o PEPS. Em alguns neurônios, há uma concentração de canais dependentes de voltagem nos dendritos suficiente para funcionar como uma zona de gatilho local, capaz de amplificar sinais excitatórios fracos que chegam das regiões dendríticas mais remotas. Quando uma célula tem várias zonas de gatilho dendríticas, cada uma delas soma a excitação e a inibição locais produzidas por sinapses próximas; se o sinal resultante supera o limiar, um potencial de ação dendrítico pode ser gerado, comumente por canais de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem (Figura 10-15). Contudo, o número de canais de Na^+ ou Ca^{2+} dependentes de voltagem nos dendritos não é suficiente para garantir a propagação regenerativa do tipo tudo-ou-nada desses potenciais de ação para o corpo celular. Em vez disso, os potenciais de ação gerados nos dendritos são eventos locais que se propagam de maneira eletrotônica para o corpo celular e o segmento inicial do axônio, onde eles são integrados com todos os outros sinais que chegam à célula.

As condutâncias ativas influenciam a integração dendrítica? Há atualmente um forte debate sobre quais regras aritméticas os dendritos usam para somar os sinais. Enquanto alguns resultados indicam que os dendritos são dispositivos não lineares, que funcionam pelo disparo de potenciais em espiga locais em ramos dendríticos individuais, outros apontam que os dendritos são integradores lineares

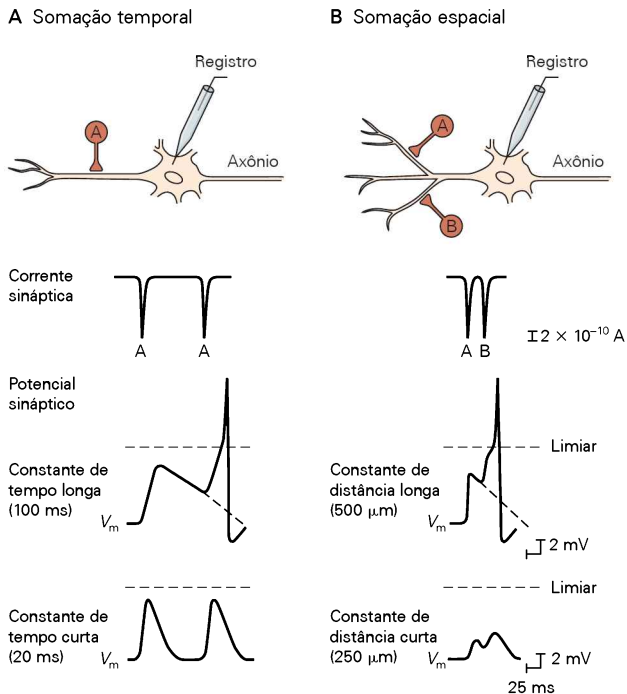



Figura 10-14 Os neurônios centrais são capazes de integrar uma variedade de sinais por meio da somação temporal e espacial dos potenciais sinápticos.

A. A constante de tempo de uma célula pós-sináptica (ver Figura 6-15) afeta a amplitude da despolarização causada por PEPSs consecutivos produzidos por um único neurônio pré-sináptico (**A**). Aqui a corrente sináptica gerada pelo neurônio pré-sináptico é aproximadamente a mesma para ambos os PEPSs. Em um neurônio com uma constante de tempo *longa*, o primeiro PEPS não decai completamente até que o segundo PEPS seja gerado. Portanto, o efeito despolarizante de ambos os potenciais é aditivo, levando o potencial de membrana acima do limiar e disparando um potencial de ação. Em um neurônio com uma constante de tempo *curta*, o primeiro PEPS volta até o potencial de repouso antes que o segundo PEPS seja gerado. O segundo PEPS sozinho não causa uma despolarização suficiente para disparar um potencial de ação.

B. A constante de comprimento da célula pós-sináptica (ver Figura 6-16) afeta as amplitudes de dois PEPSs produzidos pelos dois neurônios pré-sinápticos (A e B). Apenas para propósitos ilustrativos, as sinapses têm a mesma distância (500 μm) da zona de gatilho do neurônio pós-sináptico no segmento inicial do axônio, e as correntes produzidas em cada contato sináptico têm o mesmo valor. Se a distância entre os locais sinápticos dos sinais de entrada e a zona de gatilho na célula pós-sináptica é de apenas uma constante de comprimento (i.e., a célula tem uma constante de comprimento de 500 μm), os potenciais sinápticos produzidos em cada um dos neurônios pré-sinápticos irão diminuir a 37% de sua amplitude original ao atingir a zona de gatilho. A somação dos dois potenciais resulta em despolarização suficiente para superar o limiar e disparar o potencial de ação. Se a distância entre as sinapses e a zona de gatilho for igual a duas constantes de comprimento (i.e., a célula pós-sináptica tem uma constante de comprimento de 250 μm), cada potencial sináptico será menor do que 15% de sua amplitude original, e a somação será insuficiente para disparar um potencial de ação.

(i. e., eles somam aritmeticamente os pulsos). No cenário linear, as condutâncias dendríticas equilibrariam umas às outras para efetuar um regime de integração estável.

Os canais dependentes de voltagem nos dendritos também permitem que potenciais gerados no segmento inicial do axônio se propaguem "para trás" na árvore dendrítica. Essa *retropropagação* dos potenciais de ação é encontrada na maioria dos neurônios e é amplamente gerada por canais de Na^+ dependentes de voltagem nos dendritos. Embora o papel exato da retropropagação dos potenciais de ação seja desconhecido, ela pode proporcionar um mecanismo temporal e preciso para a regulação das correntes através dos receptores NMDA, garantindo a despolarização necessária para remover o bloqueio do Mg^{2+} (ver Figura 10-5).

As sinapses do sistema nervoso central são agrupadas de acordo com a função fisiológica

Todas as quatro regiões do neurônio (terminais, axônio, corpo celular e dendritos) podem ser, em princípio, locais pré ou pós-sinápticos. Os tipos de contato mais comuns, ilustrados na Figura 10-16, são axodendrítico, axossomático e axoaxônico (por convenção, o elemento pré-sináptico é identificado primeiro). As sinapses axodendríticas podem ocorrer na haste dendrítica ou nos espinhos. Contatos dendrodendríticos e somatossomáticos também foram descritos, mas são raros.

A proximidade entre uma sinapse e a zona de gatilho é tradicionalmente considerada importante em sua eficiência. A corrente pós-sináptica gerada em um local axossomático deveria produzir uma mudança maior no potencial de membrana na zona de gatilho e, portanto, exerceria uma influência maior na saída de um potencial de ação do que uma corrente equivalente em locais de contatos mais remotos axodendríticos, devido às propriedades passivas (propriedades de cabo condutor) da membrana de um dendrito (Figura 10-17). Contudo, parece que alguns neurônios compensam esse efeito colocando mais receptores de glutamato em sinapses distais do que em sinapses proximais, assegurando que sinais ao longo da árvore dendrítica tenham mais força nos segmentos iniciais, minimizando, assim, efeitos espaciais na integração dendrítica.

Em contrapartida aos sinais axodentrítico e axossomático, a maioria dos sinais de sinapses axoaxônicas não tem efeito direto na zona de gatilho das células pós-sinápticas. Em vez disso, eles afetam a atividade do neurônio pós-sináptico controlando a quantidade de neurotransmissor liberado dos terminais pré-sinápticos (ver Capítulo 12).

A localização dos sinais inibitórios em relação aos excitatórios é fundamental para a eficiência da estimulação inibitória. Inibições por derivação são mais significativas quando iniciam no corpo celular próximos ao cone axonal. A despolarização produzida por uma corrente excitatória em um dendrito deve passar pelo corpo celular quando se move para o segmento inicial do axônio. Ações inibitórias no corpo celular abrem canais de Cl^-, aumentando, assim, a condutância de Cl^- e reduzindo por derivação a despolarização induzida pelas correntes excitatórias. Como resultado, a influência das correntes excitatórias no potencial de membrana na zona de gatilho é fortemente cerceada (Figura 10-17). Em contrapartida, as ações inibitórias na

A Potencial de ação em retropropagação

Dendrito (retropropagação)

20 mV

1 ms

Corpo celular

Axônio (propagação para a frente)

100 μm

B Potencial de ação com propagação a partir do dendrito

Dendrito distal

Supralimiar

Sublimiar

20 mV

10 ms

Corpo celular

Supralimiar

Sublimiar

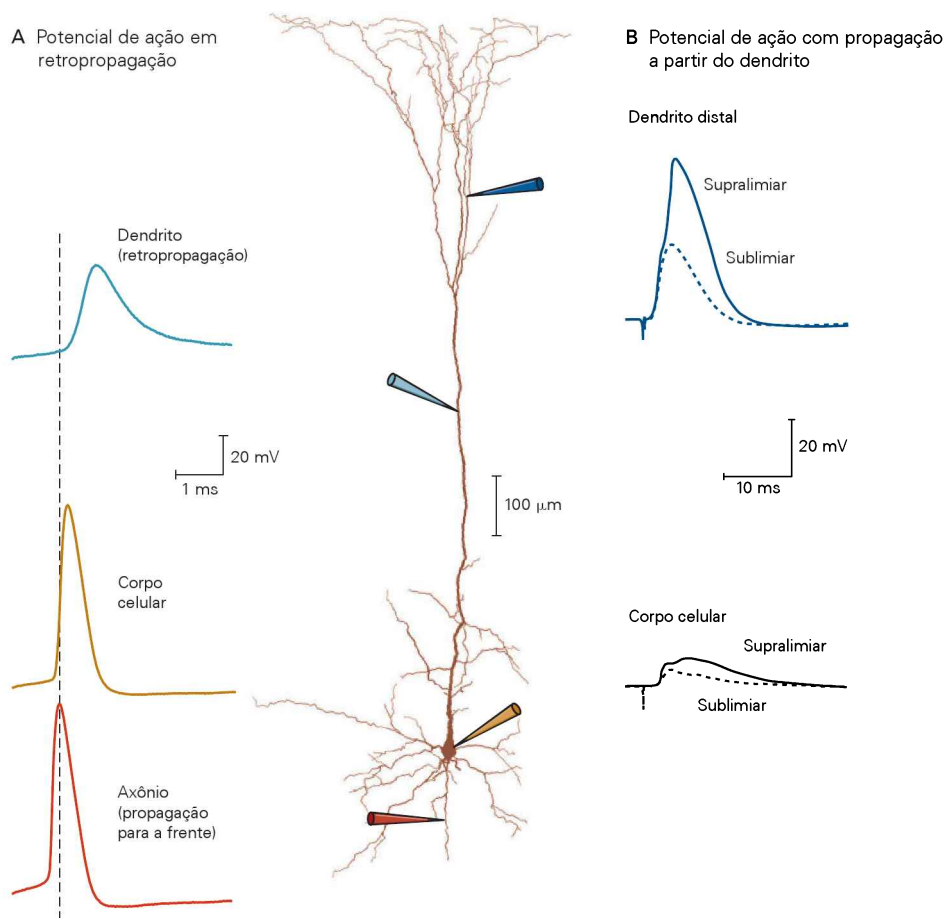



Figura 10-15 Os dendritos sustentam a propagação dos potenciais de ação para o segmento inicial do axônio e de volta a partir desse segmento. A figura ilustra um experimento no qual vários eletrodos são usados para registrar a voltagem da membrana e passar correntes estimulantes no axônio, no corpo celular e em vários locais ao longo da árvore dendrítica. O eletrodo de registro e o traçado de voltagem correspondente são pareados pela cor. (Adaptada, com permissão, de Stuart et al., 2000.)

A. Um potencial de ação pode se propagar do segmento inicial do axônio para os dendritos. Essa retropropagação depende da ativação de canais de Na^+ dependentes de voltagem nos dendritos. Diferente do potencial de ação que é continuamente regenerado ao longo do axônio, a amplitude de um potencial de ação em uma retropropagação diminui à medida que ele viaja ao longo do dendrito devido à relativamente baixa densidade de canais de Na^+ dependentes de voltagem nos dendritos.

B. Um PEPS forte e despolarizante no dendrito pode gerar um potencial de ação que viaja até o corpo celular. Tais potenciais de ação que se propagam para a frente com frequência são gerados por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nos dendritos e têm um alto limiar. Eles se propagam de maneira relativamente lenta e diminuem com a distância, frequentemente falhando em atingir o corpo celular. A **linha sólida** mostra uma resposta supralimiar gerada no dendrito, e a **linha pontilhada** mostra a resposta sublimiar.

parte remota de um dendrito são muito menos efetivas em inibir (por derivação) correntes excitatórias, ou em afetar a zona de gatilho, de localização mais distante. Portanto, não é surpreendente que, no encéfalo, sinais inibitórios significativos ocorram no corpo celular dos neurônios.

Mesmo considerando que alguns sinais excitatórios ocorram nas hastes dendríticas, cerca de 95% de todos os sinais excitatórios no encéfalo acontecem em espinhos dendríticos, evitando as hastes de modo surpreendente (ver Figura 10-3). Embora a função dos espinhos não seja completamente entendida, seus pescoços finos proporcionam uma barreira à difusão de várias moléculas sinalizadoras da cabeça do espinho para as hastes dendríticas. Como resultado, uma corrente de Ca^{2+} relativamente pequena através de receptores NMDA pode levar a um aumento relativamente grande na $[Ca^{2+}]$, que está localizada na cabeça do espinho ativado sinapticamente (Figura 10-18A). Além disso, como os potenciais de ação podem se retropropagar do corpo celular para os dendritos (ver anteriormente), os espinhos também servem como locais nos quais é integrada a informação das atividades pré-sináptica e pós-sináptica. Realmente, quando um potencial de ação retropropagado é pareado com a estimulação pré-sináptica, o sinal de Ca^{2+} no espinho é maior que a soma linear dos sinais de Ca^{2+} da estimulação sináptica sozinha ou do potencial de ação isolado. Essa "supralinearidade" é específica do espinho ativado e ocorre devido à remoção do Mg^{2+} dos receptores NMDA pela atividade despolarizante do potencial de ação,

Sinapses axossomáticas — Sinapses axodendríticas — Sinapse axoaxônica

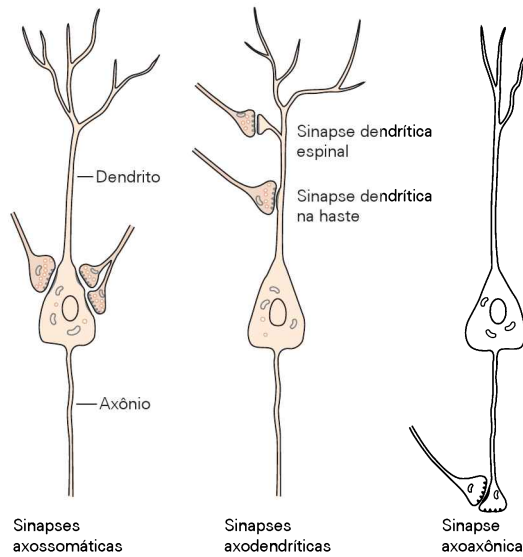



Figura 10-16 Contatos sinápticos podem ocorrer no corpo celular, nos dendritos ou no axônio dos neurônios pós-sinápticos. Os nomes dos vários tipos de sinapses – axossomáticas, axodendríticas e axoaxônicas – identificam as regiões de contato de ambos os neurônios envolvidos, pré-sinápticos e pós-sinápticos (sendo o elemento pré-sináptico identificado primeiro). Sinapses axodendríticas ocorrem tanto na haste do dendrito quanto em uma zona especializada, denominada espinho.

permitindo a entrada de Ca^{2+} no espinho (ver Figura 10-5). O acúmulo de Ca^{2+} resultante, portanto, proporciona, em uma sinapse individual, um detector bioquímico da quase simultaneidade de sinais de entrada (PEPS) e de saída (potencial de ação retropropagado), que se acredita ser um elemento-chave para o armazenamento da memória.

Como o pescoço fino do espinho restringe, pelo menos parcialmente, o aumento de Ca^{2+} e, portanto, a plasticidade de longa duração, ao espinho que recebe o sinal sináptico, os espinhos também asseguram que as mudanças dependentes de atividade sináptica, e portanto o armazenamento de memória, sejam restritas às sinapses ativadas. A capacidade dos espinhos de implementar tais regras de aprendizado localizadas em sinapses específicas pode ser fundamental para a capacidade das redes neurais de armazenar informações significativas (ver Apêndice E). Finalmente, os potenciais sinápticos locais em alguns espinhos são filtrados quando eles se propagam pelo pescoço e entram no dendrito, reduzindo o tamanho do PEPS no corpo celular. A regulação dessa filtragem elétrica poderia controlar a eficiência com a qual PEPSs locais são levados ao corpo celular.

Visão geral

Nos últimos anos, observou-se um crescimento notável da compreensão da diversidade de moléculas e mecanismos que forma a base das respostas pós-sinápticas nos neurônios no sistema nervoso central à liberação de neurotransmissores a partir de sinais pré-sinápticos. Contudo, quase todas as ações sinápticas são mediadas por apenas três aminoácidos neurotransmissores: o transmissor excitatório glutamato e os transmissores inibitórios GABA e glicina. Eles produzem mudanças rápidas no potencial de membrana pós-sináptico atuando em classes específicas de canais ativados por ligantes, conhecidos como recep-

Figura 10-17 O efeito da corrente inibitória no neurônio pós-sináptico depende da distância que a corrente percorre da sinapse até a zona de gatilho. Neste experimento hipotético, os sinais inibitórios de sinapses axossomáticas e axodendríticas são comparados pelo registro elétrico de ambos no corpo celular (V_1) e no dendrito (V_2) da célula pós-sináptica. A estimulação da sinapse axossomática a partir da célula B pré-sináptica produz um grande PIPS no corpo celular. Como o potencial sináptico é iniciado no corpo celular, ele irá sofrer um pequeno decaimento até atingir a zona de gatilho no segmento inicial do axônio. O PIPS diminui quando se propaga no dendrito, registrando-se apenas uma pequena hiperpolarização no local de registro dendrítico. A estimulação da sinapse axodendrítica a partir da célula **A** pré-sináptica produz um grande PIPS no dendrito, mas apenas um pequeno PIPS no corpo celular, devido à diminuição do potencial durante sua propagação do dendrito ao corpo celular. Portanto, o PIPS axossomático é mais efetivo que o PIPS axodentrítico na inibição do potencial de ação na célula pós-sináptica.

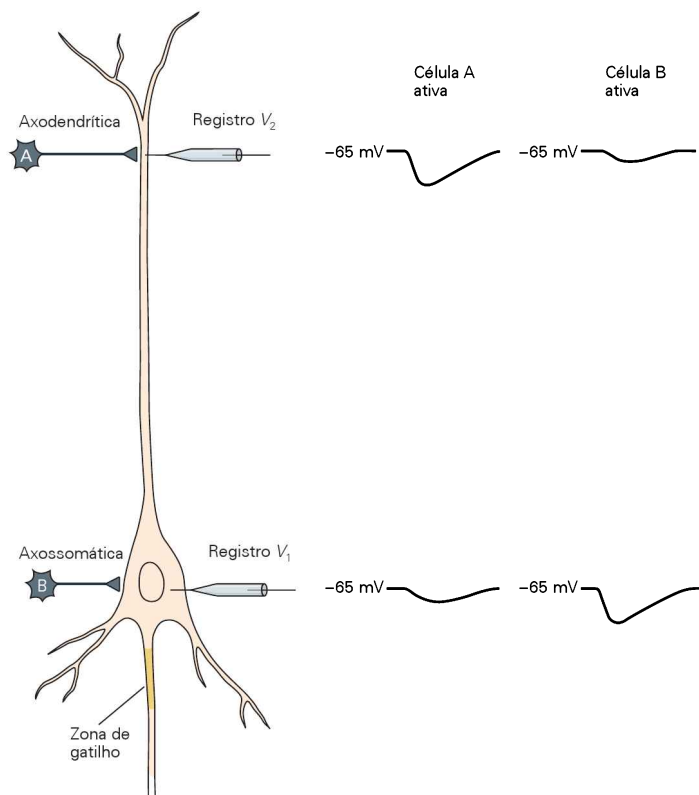
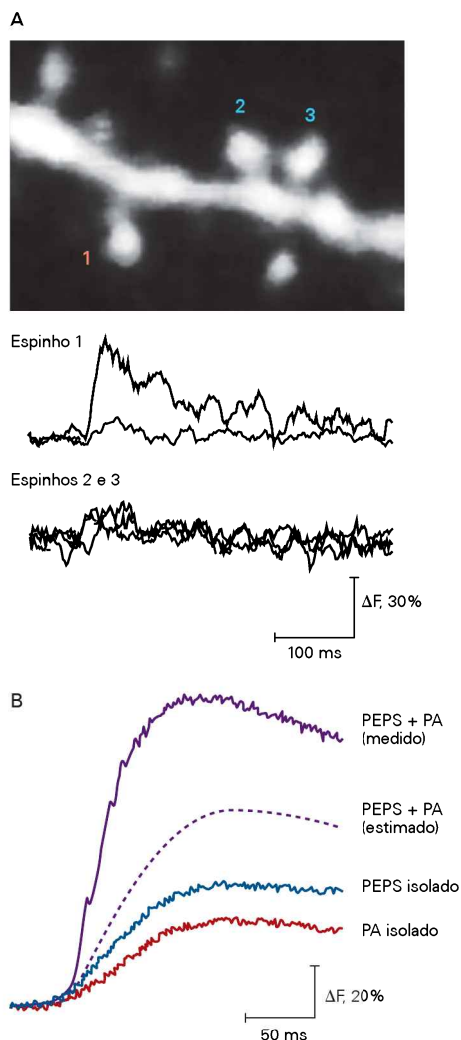



Figura 10-18 Espinhos dendríticos compartimentalizam o influxo de cálcio através de receptores NMDA.

A. Esta imagem de um neurônio piramidal hipocampal em CA1 carregado com marcadores fluorescentes sensíveis ao cálcio delineia uma haste dendrítica e vários espinhos. Quando o marcador liga Ca^{2+}, a intensidade da fluorescência aumenta. A intensidade da fluorescência em função do tempo após a estimulação do neurônio pós-sináptico é representada nos gráficos. No espinho 1, é mostrado um grande e rápido aumento da fluorescência (ΔF) em resposta à ativação sináptica (**linha em cor de laranja**), refletindo o influxo de Ca^{2+} através de receptores NMDA. Em contraste, há pouca mudança na intensidade da fluorescência na haste dendrítica vizinha (**linha em cinza**), mostrando que o acúmulo de Ca^{2+} é restrito à cabeça do espinho. Os espinhos 2 e 3 mostram pequeno aumento na fluorescência em resposta à estimulação sináptica, pois seus axônios pré-sinápticos não foram ativados pelo estímulo externo. (Reproduzida, com permissão, de Lang et al., 2004.)

B. A acumulação de Ca^{2+} é maior nos espinhos quando a estimulação sináptica é pareada com potenciais de ação pós-sinápticos. O eixo vertical é proporcional à concentração intracelular de Ca^{2+} no espinho dendrítico. O sinal de Ca^{2+} gerado quando um PEPS e um potencial de ação (PA) retropropagado são evocados ao mesmo tempo (PEPS + PA [medido]) é maior do que a soma esperada de sinais individuais de Ca^{2+} (PEPS + PA [estimado]) quando tanto um PEPS quanto um potencial de ação em retropropagação são evocados isoladamente. (Adaptada, com permissão, de Yuste e Denk, 1995.)

tores ionotrópicos. O glutamato despolariza a célula pós-sináptica agindo em três tipos de receptores ionotrópicos: cainato, AMPA e NMDA. Além disso, o glutamato age em receptores metabotrópicos para produzir ações sinápticas moduladoras mais lentas que podem ser tanto excitatórias quanto inibitórias. Os transmissores inibitórios rápidos hiperpolarizam as células agindo em receptores ionotrópicos $GABA_A$ ou glicina. O GABA também se liga aos receptores metabotrópicos inibitórios $GABA_B$.

Os receptores inibitórios $GABA_A$ e glicina pertencem à mesma superfamília dos receptores colinérgicos nicotínicos presentes na junção neuromuscular. Eles são compostos de cinco subunidades homólogas, cada uma contendo quatro segmentos α-hélice transmembrana. Os três tipos de receptores de glutamato pertencem a uma distinta família gênica de receptores. Eles são compostos de quatro subunidades homólogas, cada uma com duas regiões extracelulares de ligação e um domínio de membrana contendo três segmentos α-hélice transmembrana e uma alça P reentrante que forma o filtro de seletividade do canal.

Apesar do fato de a transmissão sináptica rápida no encéfalo depender apenas de três neurotransmissores predominantes atuando em cinco classes principais de receptores ionotrópicos, há uma enorme diversidade de propriedades pós-sinápticas nas sinapses centrais. Isso se deve, em parte, à presença de um grande número de subtipos dos diferentes receptores, resultante da presença de múltiplas isoformas de subunidades de receptores, codificadas em genes distintos, mas relacionados. Uma diversidade ainda maior é gerada por processamento pós-traducional, incluindo corte-junção alternativo e edição de RNA. Para os receptores $GABA_A$, tem sido estimado um número potencial de 800 subtipos, devido aos arranjos combinatórios das diferentes isoformas das subunidades, embora provavelmente um número bem menor seja de fato gerado no encéfalo.

É evidente que um grande desafio está na identificação de quais combinações de subunidades realmente existem e onde estão localizadas no sistema nervoso. Embora possa parecer uma tarefa desalentadora, o saldo potencial é grande, havendo a possibilidade de se encontrar fármacos específicos para determinados subtipos de receptores, que produziriam ações altamente específicas. For exemplo, enquanto compostos que produzem um bloqueio inespecífico sobre todos os receptores $GABA_A$ levam a excitação excessiva e convulsões, um fármaco que bloqueia seletivamente o subtipo de receptor $GABA_A$ que contém a subunidade α5 tem um efeito benéfico sobre o armazenamento da memória. Um fármaco diferente, que ativa o subtipo de receptor $GABA_A$ α2/α3, alivia a dor neuropática.

Como foi visto neste capítulo e será retomado ao longo do livro, uma das propriedades essenciais das sinapses neuronais é que sua função pode ser modulada pela experiência. Algumas formas de plasticidade sináptica envolvem mudanças de longo prazo na expressão de receptores. Um dos exemplos mais bem caracterizados de plasticidade sináptica dependente de atividade são as propriedades de receptores NMDA, que conduzem o Ca^{2+} para dentro da célula pós-sináptica quando dois critérios são satisfeitos: o glutamato deve ser liberado do terminal pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico deve estar despolarizado o suficiente para expelir o Mg^{2+} do poro do receptor por repulsão

eletrostática. Em quantidades normais, o Ca^{2+} desencadeia cascatas de sinalização que aumentam a transmissão sináptica excitatória, um processo essencial para certos tipos de memória (ver Capítulos 66 e 67). Em excesso, como ocorre durante eventos isquêmicos e doenças neurodegenerativas, o Ca^{2+} leva à morte neuronal e ao dano encefálico.

Outro aspecto essencial da transmissão sináptica no sistema nervoso central é o fato de que sinais individuais excitatórios e inibitórios costumam produzir mudanças relativamente pequenas no potencial de membrana neuronal. Um neurônio deve, portanto, integrar a informação de milhares de sinais excitatórios e inibitórios antes de decidir se o limiar para o potencial de ação (−55 mV) foi atingido. A somação desses sinais dentro de uma única célula depende criticamente das propriedades passivas da célula, as constantes de tempo e comprimento. Além disso, a localização da sinapse é fundamental para sua eficiência. As sinapses excitatórias tendem a se localizar nos espinhos dendríticos, enquanto as sinapses inibitórias predominam no corpo celular, onde podem efetivamente interromper e superar os sinais excitatórios que viajam dos dendritos ao corpo celular. A soma final de sinais é feita no segmento inicial do axônio, o qual contém a mais alta densidade de canais de Na^+ na célula e, portanto, o mais baixo limiar para o potencial de ação. As consequências de sinais mistos (excitatórios e inibitórios) nas redes neurais são discutidas no Apêndice E.

Muito da discussão neste capítulo tem como base um modelo esquemático de neurônio, delineado no Capítulo 2. De acordo com esse modelo, a árvore dendrítica é especializada como um polo receptivo, o axônio é a porção condutora do sinal, e o terminal axonal é o polo de transmissão. Esse modelo implica que o neurônio, a unidade de sinalização do sistema nervoso, apenas receba e envie informação. Na realidade, os neurônios, na maioria das regiões encefálicas, são mais complexos. Como visto neste capítulo, condutâncias ativas permitem que os dendritos propaguem potenciais de ação, os quais interagem com eventos sinápticos para produzir mudanças duradouras na transmissão sináptica. Além disso, espinhos dendríticos parecem idealmente adequados para executar as regras de aprendizado específicas a partir dos sinais. Portanto, a visão corrente é de que os dendritos são compartimentos complexos e integrativos que podem afetar de modo efetivo a propagação dos potenciais sinápticos para o corpo celular e a retransmissão da informação dependente de atividade do corpo celular e do segmento inicial do axônio de volta para as sinapses nos dendritos. Embora fundamentais para a integração neuronal, as propriedades elétricas dos dendritos e dos espinhos continuam pouco compreendidas e são uma área de investigação ativa. De fato, como será visto quando forem considerados os sistemas sensoriais e motores, as propriedades integradoras dos neurônios em muitas regiões encefálicas permitem que os neurônios realizem transformações essenciais sobre os sinais que chegam, em vez de servirem como simples estações de retransmissão.

Steven A. Siegelbaum
Eric R. Kandel
Rafael Yuste

Leituras selecionadas

Arundine M, Tymianski M. 2004. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. Cell Mol Life Sci 61:657–668.

Bredt DS, Nicoll RA. 2003. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. Neuron 40:361–379.

Colquhoun D, Sakmann B. 1998. From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. Neuron 20:381–387.

Hausser M, Spruston N, Stuart GJ. 2000. Diversity and dynamics of dendritic signaling. Science 290:739–744.

Kash TL, Trudell JR, Harrison NL. 2004. Structural elements involved in activation of the gamma-aminobutyric acid type A ($GABA_A$) receptor. Biochem Soc Trans 32:540–546.

Mayer ML, Armstrong N. 2004. Structure and function of glutamate receptor ion channels. Annu Rev Physiol 66:161–181.

Olsen RW, Sieghart W. 2009. $GABA_A$ receptors: subtypes provide diversity of function and pharmaocology. Neuropharmacology 56:141–148.

Peters A, Palay SL, Webster HD. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System.* New York: Oxford Univ. Press.

Sheng M, Hoogenraad CC. 2007. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. Ann Rev Biochem 76:823–847.

Referências

Armstrong N, Sun Y, Chen GQ, Gouaux E. 1998. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate. Nature 395:913–917.

Bormann J, Hamill O, Sakmann B. 1987. Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ-aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones. J. Physiol. 385:243-286.

Cash S, Yuste R. 1999. Linear summation of excitatory inputs by CA1 pyramidal neurons. Neuron 22:383–394.

Coombs JS, Eccles JC, Fatt P. 1955. The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. J Physiol 130:326–373.

Eccles JC. 1964. *The Physiology of Synapses.* New York: Academic.

Eckert R, Randall D, Augustine G. 1988. Propagation and transmission of signals. In: *Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations,* 3rd ed., pp. 134–176. New York: Freeman.

Finkel AS, Redman SJ. 1983. The synaptic current evoked in cat spinal motoneurones by impulses in single group Ia axons. J Physiol 342:615–632.

Gray EG. 1963. Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord. J Anat 97:101–106.

Grenningloh G, Rienitz A, Schmitt B, Methsfessel C, Zensen M, Beyreuther K, Gundelfinger ED, Betz H. 1987. The strychnine--binding subunit of the glycine receptor shows homology with nicotinic acetylcholine receptors. Nature 328:215–220.

Hamill OP, Bormann J, Sakmann B. 1983. Activation of multiple--conductance state chloride channels in spinal neurones by glycine and GABA. Nature 305:805–808.

Hestrin S, Nicoll RA, Perkel DJ, Sah P. 1990. Analysis of excitatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices. J Physiol 422:203–225.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts,* Sect. 1 *The Nervous System.* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 1 pp. 261–294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Rogers SW, Heinemann S. 1989. Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. Nature 342:643–648.

Jia H, Rochefort NL, Chen X, Konnerth A. 2010. Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo. Nature 464:1307–1312.

Lang C, Barco A, Zablow L, Kandel ER, Siegelbaum SA, Zakharenko SS. 2004. Transient expansion of synaptically connected dendritic spines upon induction of hippocampal long-term potentiation. Proc Natl Acad Sci U S A 101:16665–16670.
Llinas R. 1988. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science 23:242:1654–1664.
Llinas R, Sugimori M. 1980. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. J Physiol 305:197–213.
Magee JC, Cook EP. 2000. Somatic EPSP amplitude is independent of synapse location in hippocampal pyramidal neurons. Nat Neurosci 3:895–903.
Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B. 1997 Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. Science 275:213–215.
Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. 1991. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. Nature 349:760–765.
Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. 1991. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. Nature 354:31–37.
Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res Suppl 5:275–293.
Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. 1989. Importance of a novel $GABA_A$ receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. Nature 338:582–585.
Redman S. 1979. Junctional mechanisms at group Ia synapses. Prog Neurobiol 12:33–83.
Sakmann B. 1992. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. Neuron 8:613–629.
Sommer B, Köhler M, Sprengel R and Seeburg, PH. 1991. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. Cell 67:11–19.
Sheng M, Hoogenraad C. 2007. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. Ann Rev Biochem 76:823–847.
Sherrington CS. 1897. The central nervous system. In: M Foster. *A Text Book of Physiology*, 7th ed. London: Macmillan.
Sobolevsky AI, Rosconi MP, Gouaux E. 2009. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor. Nature 462:745–56.
Stuart G, Spruston N, Häuser M (eds). 1999. *Dendrites.* Oxford, England, and New York: Oxford Univ. Press.
Surprenant A, Buell G, North RA. 1995. P_{2x} receptors bring new structure to ligand-gated ion channels. Trends Neurosci 18:224–229.
Yuste R. 2010. *Dendritic Spines.* Cambridge, MA and London, England: MIT Press.
Yuste R, Denk W. 1995. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. Nature 375:682–684.

11

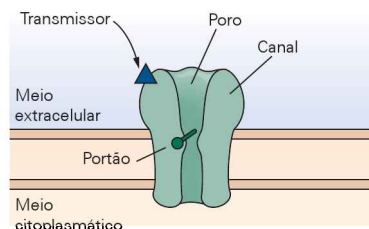
Modulação da transmissão sináptica: os segundos mensageiros

A LIGAÇÃO DO NEUROTRANSMISSOR aos receptores pós-sinápticos produz um potencial pós-sináptico tanto diretamente, por abrir canais, quanto indiretamente, por alterar a atividade de canais por meio de mudanças no estado bioquímico da célula pós-sináptica. Como visto no Capítulo 8, o tipo de ação depende do tipo de receptor. A ativação de *receptores ionotrópicos* abre diretamente canais iônicos, que fazem parte da macromolécula receptora em si. Em contrapartida, a ativação de *receptores metabotrópicos* regula a abertura de canais iônicos indiretamente por vias bioquímicas de sinalização. Os receptores e os canais iônicos afetados são macromoléculas distintas (Figura 11-1).

Enquanto a ação dos receptores ionotrópicos é rápida e breve, os receptores metabotrópicos produzem efeitos que começam lentamente e persistem por longos períodos, variando de centenas de milissegundos a muitos minutos. Os dois tipos de receptores também diferem em suas funções. Receptores ionotrópicos *medeiam* comportamentos, de reflexos simples a processos cognitivos complexos. Receptores metabotrópicos *modulam* comportamentos; eles modificam a intensidade de reflexos, ajudam a focar atenção, ajustam estados emocionais e contribuem para mudanças duradouras em circuitos neurais que constituem a base do aprendizado e da memória. Os receptores metabotrópicos são responsáveis por muitas ações de neurotransmissores, hormônios e fatores de crescimento.

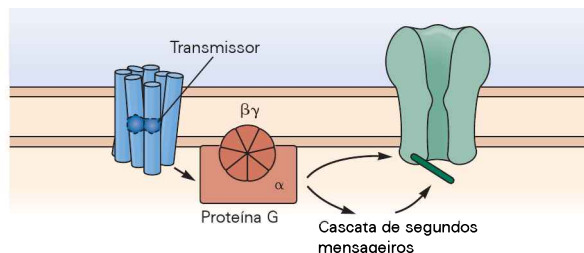
Os receptores ionotrópicos mudam rapidamente a distribuição de carga através da membrana neuronal. Como visto, essa mudança é localizada no início, mas é propagada como potencial de ação ao longo do axônio se a mudança do potencial de membrana supera o limiar. A ativação de receptores metabotrópicos também começa como uma ação local que pode se espalhar para uma região mais ampla da célula. Um neurotransmissor reagindo com um receptor metabotrópico ativa proteínas que, por sua vez, ativam enzimas efetoras. As enzimas efetoras frequentemente produzem moléculas que atuam como segundos mensageiros, que podem se difundir dentro da célula para

A Ativação direta

Transmissor
Poro
Canal
Meio extracelular
Portão
Meio citoplasmático

B Abertura indireta

1 Receptor acoplado à proteína G

Transmissor
βγ
α
Proteína G
Cascata de segundos mensageiros

2 Receptor tirosina-quinase

Transmissor
P
Cascata de segundos mensageiros

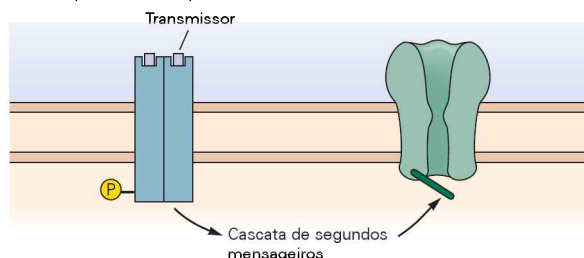



Figura 11-1 As ações de neurotransmissores podem ser divididas em dois grupos, de acordo com a maneira na qual receptor e molécula efetora estão acoplados funcionalmente. **A.** Ações diretas dos transmissores são produzidas por receptores ionotrópicos, canais ativados por ligantes nos quais os domínios de receptor e de canal iônico estão na mesma macromolécula. A ligação do transmissor ao receptor no meio extracelular da proteína abre diretamente o canal iônico embebido na membrana. **B.** Ações indiretas dos transmissores são causadas pela ligação desses transmissores aos receptores metabotrópicos, que são macromoléculas separadas dos canais que eles regulam. Há duas famílias desses receptores: **1.** Receptores acoplados à proteína G, que ativam proteínas que ligam GTP que, por sua vez, acionam cascatas de segundos mensageiros ou atuam diretamente sobre canais iônicos. **2.** Receptores tirosina-quinase, que iniciam uma cascata de reações de fosforilações proteicas, começando pela autofosforilação da própria proteína-quinase em resíduos de tirosina.

ativar ainda outras enzimas que catalisam modificações de uma variedade de proteínas-alvo, mudando intensamente suas atividades.

Há duas famílias principais de receptores metabotrópicos: receptores acoplados a proteínas G e receptores com atividade tirosina-quinase. Primeiro será descrita a família dos receptores acoplados a proteínas G e, mais adiante, será discutida a família dos receptores tirosina-quinase.

Os receptores acoplados à proteína G conectam-se às proteínas efetoras por uma proteína trimérica que liga nucleotídeos da guanina, daí o nome proteína G (Figura 11-1B). Essa família de receptores inclui os receptores adrenérgicos (α e β) para a noradrenalina, os receptores muscarínicos para a acetilcolina (ACh), os receptores metabotrópicos para o ácido γ-aminobutírico B ($GABA_B$), alguns tipos de receptores glutamatérgicos e serotonérgicos, todos os receptores da dopamina, receptores de neuropeptídeos, moléculas odoríferas, rodopsina (a proteína que reage com a luz e inicia a sinalização visual; ver Capítulo 26) e muitos outros. Considera-se que muitos desses receptores estejam envolvidos em doenças neurológicas e psiquiátricas e são alvos-chave das ações de fármacos terapêuticos importantes.

Os receptores acoplados à proteína G ativam uma variedade de moléculas efetoras. Em geral, as moléculas efetoras são enzimas que produzem um segundo mensageiro difusível. Esses segundos mensageiros, por sua vez, desencadeiam uma cascata bioquímica, tanto pela ativação de proteínas-quinase específicas, que fosforilam o grupo hidroxila de resíduos específicos de serina ou treonina de várias proteínas, quanto pela mobilização de Ca^{2+} dos estoques intracelulares, iniciando, assim, reações que mudam o estado bioquímico celular. Em alguns casos, as proteínas G ou os segundos mensageiros atuam diretamente sobre o canal iônico.

A via do AMP cíclico é a mais bem compreendida cascata de sinalização utilizando segundos mensageiros iniciada por receptores acoplados à proteína G

A via do 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico ou AMPc) é um protótipo de cascata de segundo mensageiro, tendo sido a primeira via de segundo mensageiro descoberta e originado a concepção atual de outras vias desse tipo.

A ligação do transmissor ao receptor, conectado à cascata de AMPc, primeiro ativa uma proteína G específica chamada de G_S, assim denominada por *estimular* a síntese de AMPc. No estado de repouso, a G_S, como outras proteínas G, liga uma molécula de difosfato de guanosina (GDP). A interação da G_S com o receptor ativado pelo ligante promove a troca do GDP ligado por trifosfato de guanosina (GTP), levando a uma mudança conformacional que ativa a proteína G. Em seu estado ativo, a G_S estimula a adenilato-ciclase, uma proteína integral de membrana, a catalisar a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em AMPc. Quando associada à adenilato-ciclase, a proteína G_S também age como uma GTPase, hidrolisando o GTP ligado, produzindo GDP. Quando o GTP é hidrolisado, a proteína G torna-se inativa e dissocia-se da adenilato-ciclase, interrompendo assim a síntese de AMPc (Figura 11-2). Em geral, a proteína G_S permanece ativa por alguns poucos segundos antes que o GTP ligado seja hidrolisado.

Uma vez que o receptor seja ativado pelo ligante, ele pode interagir sequencialmente com mais de uma molécula de proteína G. Como resultado, a ligação sequencial de algumas poucas moléculas de transmissor a um pequeno número de receptores pode ativar um grande número de complexos de adenilato-ciclase. O sinal é mais amplificado

A ligação do transmissor altera a conformação do receptor, expondo o local de ligação para a proteína G_s

A difusão na bicamada lipídica permite a associação do complexo receptor-ligante com a proteína G_s, ativando-a para a troca GTP-GDP

A substituição do GDP pelo GTP leva à dissociação da subunidade α do complexo G_s, expondo o local de ligação para a adenilato-ciclase na subunidade α

A subunidade α liga e ativa a ciclase para produzir muitas moléculas de AMPc

A hidrólise do GTP pela subunidade α faz com que a subunidade retorne à sua conformação inicial, fazendo-a dissociar-se da ciclase (que se torna inativa) e associar-se com o complexo $\beta\gamma$

A ativação da ciclase é repetida até a dissociação do transmissor, fazendo o receptor voltar para sua conformação original

Figura 11-2 **O ciclo do AMPc.** A ligação de um transmissor a certos receptores metabotrópicos ativa a proteína G estimuladora (G_S). A proteína G é um heterotrímero com as subunidades α, β e γ. As subunidades β e γ formam um dímero fortemente ligado à membrana. No estado de repouso, a subunidade α da G_S, denominada α_S, liga uma molécula de GDP. Quando ativada por sua interação com o receptor, o GDP a ela ligado é trocado por GTP, causando a dissociação funcional entre a subunidade α_S e o complexo $\beta\gamma$. A seguir, a α_S associa-se com um domínio intracelular da adenilato-ciclase, ativando-a para produzir AMPc, a partir do ATP. Quando ligada à ciclase, a subunidade α_S tem atividade GTPásica. A hidrólise do GTP a GDP e fosfato inorgânico (P_i) leva à dissociação da α_S da ciclase e a sua reassociação com o complexo $\beta\gamma$. A ciclase então interrompe a produção de segundo mensageiro. Em algum momento desse ciclo, o transmissor dissocia-se do receptor. O sistema volta para o estado inativo quando o local ligante do receptor está vazio, as três subunidades da proteína G estão reassociadas e o local ligante de nucleotídeo de guanina na subunidade α está ocupado por GDP. (Adaptada, com permissão, de Alberts et al., 1994.)

no próximo passo da cascata do AMPc, que leva à ativação da proteína-quinase.

O principal alvo do AMPc, na maioria das células, é a proteína-quinase dependente de AMPc (também chamada de proteína-quinase A ou PKA, de *protein kinase A*). Essa quinase, identificada e caracterizada por Edward Krebs e colaboradores, tem uma estrutura enzimática heterotetramérica, que consiste em um dímero com duas subunidades reguladoras (R) e um dímero com duas subunidades catalíticas (C). Na ausência de AMPc, as subunidades R ligam e inibem as subunidades C. Na presença de AMPc, cada subunidade R liga duas moléculas de AMPc, o que leva a uma mudança conformacional e à dissociação das subunidades catalíticas (Figura 11-3). As subunidades C dissociadas catalisam a transferência do grupo fosforila γ do ATP para grupos hidroxila de resíduos específicos de serina ou treonina nas proteínas substratos da PKA.

Figura 11-3 **A via do AMPc ativa a proteína-quinase A.** A adenilato-ciclase converte o ATP em AMPc. Quatro moléculas de AMPc ligam-se às duas subunidades reguladoras da PKA, liberando as duas subunidades catalíticas, as quais, então, estão livres para fosforilar substratos proteicos específicos em certos resíduos de serina ou treonina, produzindo, assim, uma resposta celular. Dois tipos de enzimas contrarregulam essa via: a fosfodiesterase, que converte AMPc em monofosfato de adenosina (que é inativo), e as proteínas-fosfatase, que removem grupos fosfato (P) dos substratos proteicos, liberando fosfato inorgânico (P_i) (ver também Figura 11-14).

Do ponto de vista evolutivo, a PKA está apenas vagamente relacionada às outras quinases que fosforilam resíduos de serina e treonina consideradas neste capítulo: as proteínas-quinase dependentes de Ca^{2+}/calmodulina e a proteína-quinase C. Essas quinases também têm domínios reguladores e catalíticos, mas ambos os domínios estão dentro da mesma molécula polipeptídica (ver Figura 11-6).

Além de bloquearem a atividade enzimática, as subunidades R da PKA também direcionam as subunidades C para sítios distintos dentro das células. A PKA em seres humanos tem dois tipos de subunidades R, cada um com dois subtipos: $R_{I\alpha}$, $R_{I\beta}$, $R_{II\alpha}$ e $R_{II\beta}$. Os genes são distintos para cada um deles, mas derivam de um único gene ancestral. As duas subunidades R em uma molécula de PKA estão presentes como um dímero, formado quando as subunidades R são sintetizadas. Como esses dímeros nunca se separam, os tipos híbridos da quinase não existem na célula. Isso é funcionalmente importante porque os tipos têm diferentes propriedades. Por exemplo, a PKA tipo II (que contém subunidades tipo R_{II}) é direcionada para a membrana por proteínas de anexação da quinase A (AKAPs, de *A kinase attachment proteins*). Uma AKAP direciona a PKA para o receptor glutamatérgico do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) ligando a PKA e a proteína PSD-95, uma proteína da densidade pós-sináptica que, por sua vez, se liga à extremidade citoplasmática do receptor NMDA (ver Capítulo 10). Além disso, essa AKAP também liga uma proteína-fosfatase, que remove o grupo fosfato de substratos proteicos (ver Figura 11-14). Pela localização da PKA e de outros componentes de sinalização próximo a seus substratos, as AKAPs formam complexos de sinalização local que aumentam a especificidade, a velocidade e a eficiência das cascatas de segundos mensageiros. Como as AKAPs têm apenas fraca afinidade pelas subunidades R_I, a maioria das PKAs tipo I está livre no citoplasma.

As quinases apenas podem fosforilar proteínas em resíduos de serina ou treonina que estão embebidos em *sequências específicas consensuais de fosforilação*. Por exemplo, fosforilação por PKA comumente requer uma sequência de dois aminoácidos básicos contíguos, lisina ou arginina, seguidos por um aminoácido qualquer e, então, pelo resíduo serina ou treonina a ser fosforilado (p. ex., Arg-Arg-Ala-Thr).

Vários substratos proteicos importantes para a PKA têm sido identificados em neurônios. Estes incluem canais iônicos dependentes de voltagem e canais iônicos ativados por ligantes, proteínas de vesículas sinápticas, enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores e proteínas que regulam a transcrição gênica. Como resultado, a via do AMPc tem amplos efeitos nas propriedades bioquímicas e eletrofisiológicas dos neurônios. Algumas dessas ações serão consideradas mais tarde neste capítulo.

As vias de segundos mensageiros iniciadas por receptores acoplados a proteínas G compartilham uma lógica comum

Aproximadamente 800 dos cerca de 23 mil genes que compõem o genoma humano codificam receptores acoplados às proteínas G. Embora muitos deles sejam receptores para

substâncias odoríferas nos neurônios olfatórios (ver Capítulo 32), muitos outros são receptores para neurotransmissores bem caracterizados e distribuídos por todas as partes do sistema nervoso. Apesar da enorme diversidade, todos os receptores acoplados às proteínas G consistem em uma única cadeia polipeptídica com sete segmentos transmembrana característicos (receptores em serpentina) (Figura 11-4).

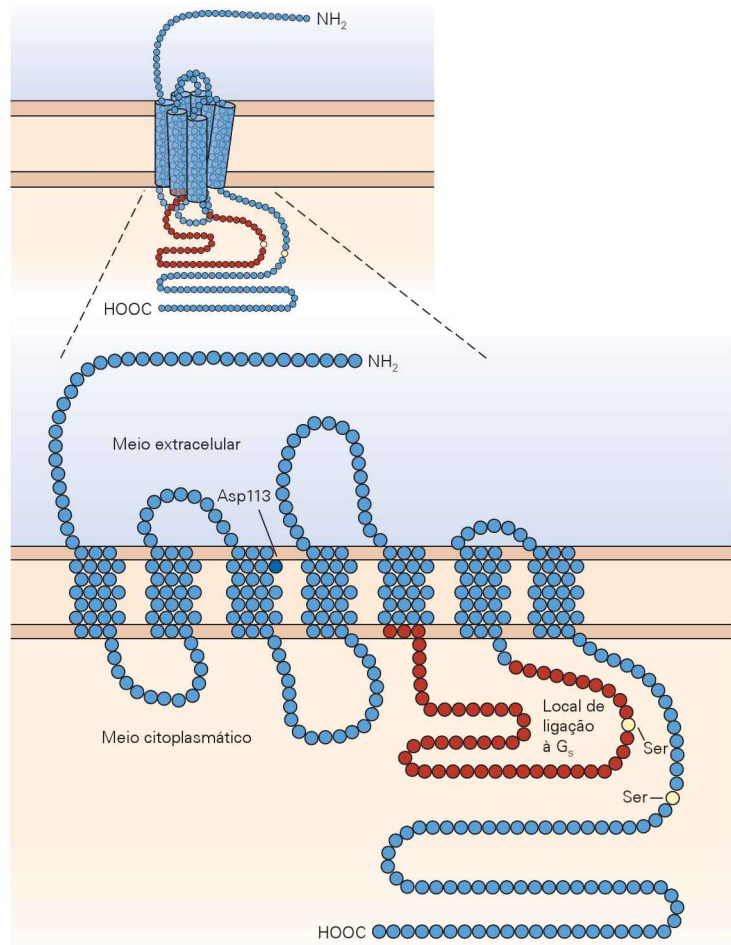
O número de substâncias que atuam como segundos mensageiros na transmissão sináptica é muito menor que o número de transmissores. Aproximadamente cem substâncias servem como neurotransmissores; cada uma pode ativar vários tipos de receptores na superfície celular. Os poucos segundos mensageiros caracterizados são classificados em duas categorias: intracelulares e transcelulares. Os mensageiros intracelulares são moléculas cujas ações são confinadas às células onde foram produzidos. Os mensageiros transcelulares são moléculas que podem rapidamente atravessar a membrana celular e, portanto, podem deixar as células onde foram produzidos e agir como sinais intercelulares ou primeiros mensageiros em células vizinhas.

Uma família de proteínas G ativa vias distintas de segundos mensageiros

A primeira proteína G, a G_S (sendo o "s" de *stimulatory*, estimuladora), foi identificada há mais de 30 anos por Martin Rodbell, Al Gilman e colaboradores. Desde então, uma grande família de proteínas G tem sido identificada. As proteínas G estão associadas ao folheto interno da membrana plasmática, onde interagem com receptores que acoplam-se especificamente a elas.

As proteínas G que acoplam receptores e efetores intracelulares são trímeros que consistem em três subunidades, α, β e γ (Figura 11-2). A subunidade α está frouxamente associada à membrana, sendo geralmente ela que acopla o receptor à enzima efetora primária. As subunidades β e γ formam um complexo fortemente ligado que é mais firmemente associado à membrana. Como será visto mais adiante, o complexo $\beta\gamma$ de proteínas G pode também regular diretamente a atividade de certos canais iônicos.

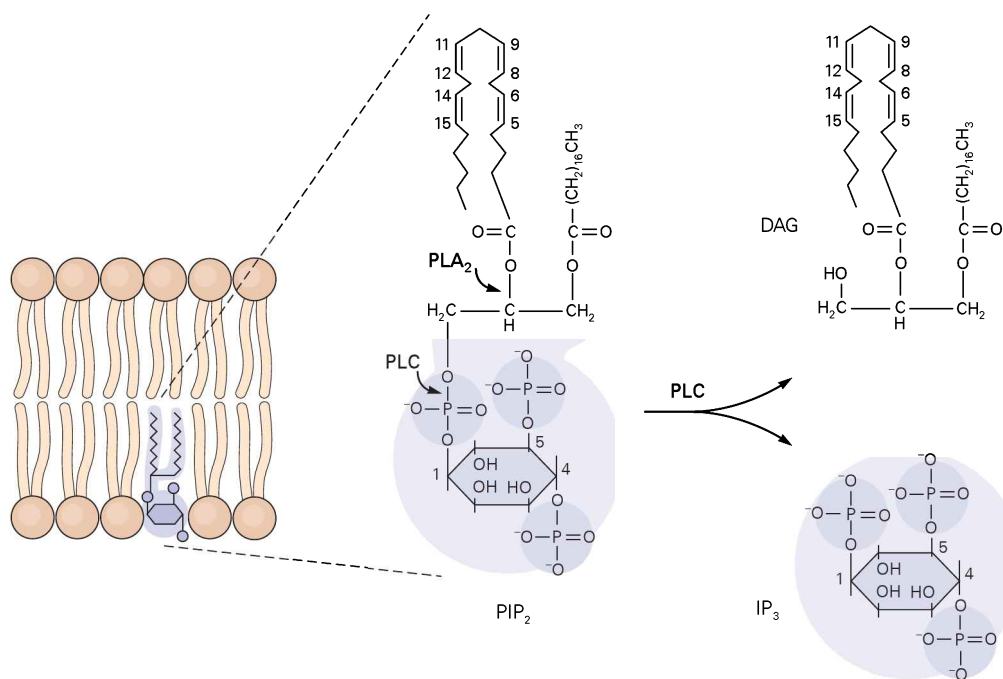
Aproximadamente 20 tipos de subunidades α, 5 tipos de subunidades β e 12 tipos de subunidades γ têm sido identificados. Proteínas G com diferentes subunidades α acoplam diferentes classes de receptores e proteínas efetoras, tendo, portanto, diferentes ações fisiológicas. Os receptores adrenérgicos β ativam a adenilato-ciclase por uma proteína G_s, que contém a subunidade α_s. Alguns receptores colinérgicos muscarínicos inibem a adenilato-ciclase pela proteína G_i (sendo o "i" de inibitório), que contém a subunidade α_i. Outras proteínas G (proteínas $G_{q/11}$, que contêm as subunidades α_q ou α_{11}) ativam a fosfolipase C e

Figura 11-4 Os receptores acoplados à proteína G contêm sete segmentos transmembrana. O receptor adrenérgico β_2 mostrado aqui é representativo dos receptores acoplados à proteína G, incluindo os receptores adrenérgico β_1, colinérgico muscarínico e da rodopsina. Ele consiste em uma única subunidade com o domínio extracelular aminoterminal, um domínio de membrana com sete segmentos transmembrana de α-hélices e um domínio intracelular carboxiterminal. O local de ligação para o neurotransmissor situa-se em uma fenda do receptor formada pelas hélices transmembrana. O resíduo de aminoácido aspartato (Asp-113) participa desse local. A parte do receptor indicada em **marrom** associa-se à subunidade α da proteína G. Dois resíduos de serinas (Ser) na cauda carboxiterminal intracelular são locais para fosforilação por quinases específicas, as quais ajudam a inativar o receptor. (Adaptada, com permissão, de Frielle et al., 1989.)

provavelmente outros mecanismos de transdução de sinal ainda não identificados. A proteína G_o, que contém a subunidade α_o, é expressa em níveis especialmente altos no encéfalo. Comparado a outros órgãos do corpo, o encéfalo contém uma variedade excepcionalmente grande de proteínas G. Mesmo assim, devido ao número limitado de classes de proteínas G, um tipo de proteína G frequentemente pode ser ativado por diferentes classes de receptores.

O número dos alvos efetores conhecidos de proteínas G é mais limitado do que o dos tipos de proteínas G. Os efetores incluem certos canais iônicos ativados pelo complexo $\beta\gamma$, a adenilato-ciclase da via do AMPc, a fosfolipase C da via do diacilglicerol e do inositol-polifosfato, e a fosfolipase A_2 da via do ácido araquidônico. Cada um desses efetores (exceto os canais iônicos) inicia mudanças em proteínas-alvo específicas dentro da célula, seja gerando segundos mensageiros que se ligam a proteínas-alvo ou ativando proteínas-quinase que fosforilam esses alvos. Apesar de suas diferenças, as vias de sinalização ativadas por proteínas G e envolvendo segundos mensageiros compartilham um padrão em comum (Figura 11-5).

A hidrólise de fosfolipídeos pela fosfolipase C produz dois importantes segundos mensageiros, IP_3 e diacilglicerol

Muitos segundos mensageiros importantes são gerados pela hidrólise de fosfolipídeos do folheto interno da membrana plasmática. A hidrólise é catalisada por três enzimas: fosfolipase C, fosfolipase D e fosfolipase A_2, assim denominadas pela posição no fosfolipídeo onde a ligação éster é hidrolisada. As fosfolipases são ativadas por diferentes proteínas G, acopladas a diferentes receptores.

O fosfolipídeo mais comumente hidrolisado é o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), que em geral contém um ácido graxo saturado, o ácido esteárico, esterificando a primeira posição da cadeia carbonada do glicerol, e um ácido graxo insaturado, o ácido araquidônico, na segunda posição:

A ativação de receptores acoplados à proteína G_q ou G_{11} estimula a fosfolipase C, que leva à hidrólise do PIP_2 (especificamente na ligação fosfodiéster entre o glicerol e o grupo fosfato da cabeça polar do fosfolipídeo), produzindo os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). O DAG, que é hidrofóbico, quando é formado permanece na membrana, recrutando a proteína-quinase C (PKC) citoplasmática. A PKC, junto com o DAG e certos fosfolipídeos de membrana, forma um complexo ativo que pode fosforilar muitos substratos proteicos na célula, associados à membrana ou ao citoplasma (Figura 11-6A). A ativação de algumas isoformas de PKC requer níveis elevados de Ca^{2+} citoplasmático além do DAG (Quadro 11-1).

O segundo produto da via da fosfolipase C, o IP_3, estimula a liberação do Ca^{2+} dos estoques intracelulares no lúmen do retículo endoplasmático liso. A membrana do retículo contém uma macromolécula integral de membrana, o receptor IP_3, que forma o sítio receptor na superfície citoplasmática e um canal permeável ao Ca^{2+} que atravessa a membrana do retículo. Quando essa macromolécula liga o IP_3, o canal abre-se, liberando o Ca^{2+} para o citoplasma (Figura 11-6A).

O aumento do Ca^{2+} intracelular desencadeia muitas reações bioquímicas e abre canais ativados por Ca^{2+} na membrana plasmática. O cálcio pode agir também como um segundo mensageiro para desencadear a liberação de Ca^{2+} adicional dos estoques internos por ligação a outra proteína integral na membrana do retículo endoplasmático liso, o receptor de rianodina (assim chamado por ligar rianodina, um alcaloide vegetal, que inibe o receptor; em contraste, a cafeína abre o receptor de rianodina). O receptor

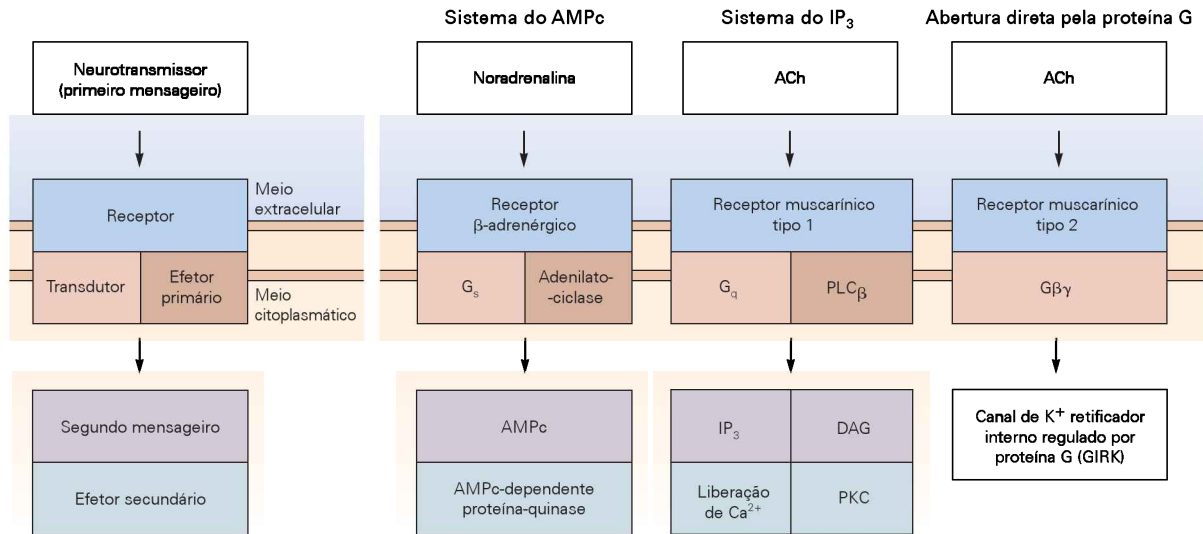



Figura 11-5 Os sistemas de segundos mensageiros nas sinapses que envolvem proteínas G seguem uma sequência em comum. As vias de transdução de sinal ilustradas aqui envolvem passos similares (**painel à esquerda**). Neurotransmissores que chegam às moléculas receptoras na membrana plasmática ativam uma família de proteínas G (transdutores) bastante relacionadas que, por sua vez, ativam diferentes enzimas ou canais (efetores primários). As enzimas ativadas produzem um segundo mensageiro, que ativa um efetor secundário ou age diretamente em uma proteína-alvo (ou reguladora).

Sistema do AMPc. Essa via pode ser ativada pela ligação de um neurotransmissor a um receptor adrenérgico β, o qual age por meio da subunidade α_s da proteína G_s ativando a enzima adenilato-ciclase. Essa enzima produz um segundo mensageiro, o AMPc, que ativa a PKA. A proteína G aqui é denominada G_s porque estimula (de *stimulate*) a ciclase. Alguns receptores ativam a proteína G_i, que inibe a ciclase.

Sistema do fosfatidilinositol. Essa via, ativada por um receptor colinérgico (ACh) muscarínico do tipo 1, usa a proteína G_q ou G_{11} (com as subunidades α_q ou α_{11}, respectivamente) para ativar um efetor primário, a fosfolipase C do tipo β (PLC_β). Essa enzima hidrolisa um fosfolipídeo, o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), resultando em um par de segundos mensageiros: diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). Por sua vez, o IP_3 libera o Ca^{2+} dos estoques internos, enquanto o DAG ativa a proteína-quinase C (PKC). A queda dos níveis de PIP_2 na membrana pode alterar diretamente a atividade de alguns canais iônicos.

Abertura de canais diretamente pela proteína G. Essa via representa o mecanismo sináptico mais simples para a ação dos receptores acoplados à proteína G. A acetilcolina (ACh) atuando em receptores muscarínicos do tipo 2 ativa a proteína G; levando à dissociação funcional da subunidade α_i e do complexo $\beta\gamma$. O complexo $\beta\gamma$ interage diretamente com o canal de potássio retificador interno regulado por proteína G (GIRK), abrindo-o e levando à hiperpolarização da membrana.

de rianodina, como o receptor de IP_3, ao qual está relacionado de forma distante, forma um canal permeável ao Ca^{2+} que atravessa a membrana do retículo; no entanto é o Ca^{2+} citoplasmático, e não o IP_3, que ativa os canais/receptores de rianodina.

O cálcio frequentemente age ligando uma pequena proteína citoplasmática, a calmodulina. Uma função importante do complexo Ca^{2+}/calmodulina é ativar a proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina (CaM quinase ou CaMK). Esta enzima é um complexo de muitas subunidades similares, onde em cada cadeia polipeptídica há ambos os domínios, regulador e catalítico. Quando o complexo Ca^{2+}/calmodulina está ausente, o domínio regulador C-terminal da quinase liga e inativa o domínio catalítico. A ligação do complexo Ca^{2+}/calmodulina causa mudanças conformacionais na proteína-quinase que libera o domínio catalítico para ação (Figura 11-6B). Uma vez ativada, a CaM quinase pode fosforilar a si mesma por reações intramoleculares em muitos sítios da proteína. A autofosforilação tem um efeito funcional importante: ela converte a enzima em uma forma independente de Ca^{2+}/calmodulina e, portanto, persistentemente ativa, mesmo na ausência de Ca^{2+}.

A ativação persistente de proteínas-quinase é um mecanismo importante e geral na manutenção de processos bioquímicos subjacentes às mudanças de longa duração nas funções sinápticas associadas a certas formas de memória. Além da ativação persistente da proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina, a PKA também pode se tornar ativa persistentemente após um aumento transitório de AMPc, devido à degradação enzimática da subunidade reguladora pela via da ubiquitina. O declínio na concentração da subunidade reguladora resulta na presença duradoura das subunidades catalíticas livres, mesmo após os níveis de AMPc terem declinado, levando à fosforilação contínua de substratos proteicos. A PKC também pode se tornar persistentemente ativa pela clivagem proteolítica do domínio regulador ou pelo aumento da expressão de isoformas sem o domínio regulador.

A hidrólise de fosfolipídeos pela fosfolipase A_2 libera ácido araquidônico para a produção de outros segundos mensageiros

A fosfolipase A_2 hidrolisa fosfolipídeos distintos do PIP_2 pela quebra da ligação éster entre a hidroxila na posição 2′ do glicerol e o ácido araquidônico. Isso libera ácido araqui-

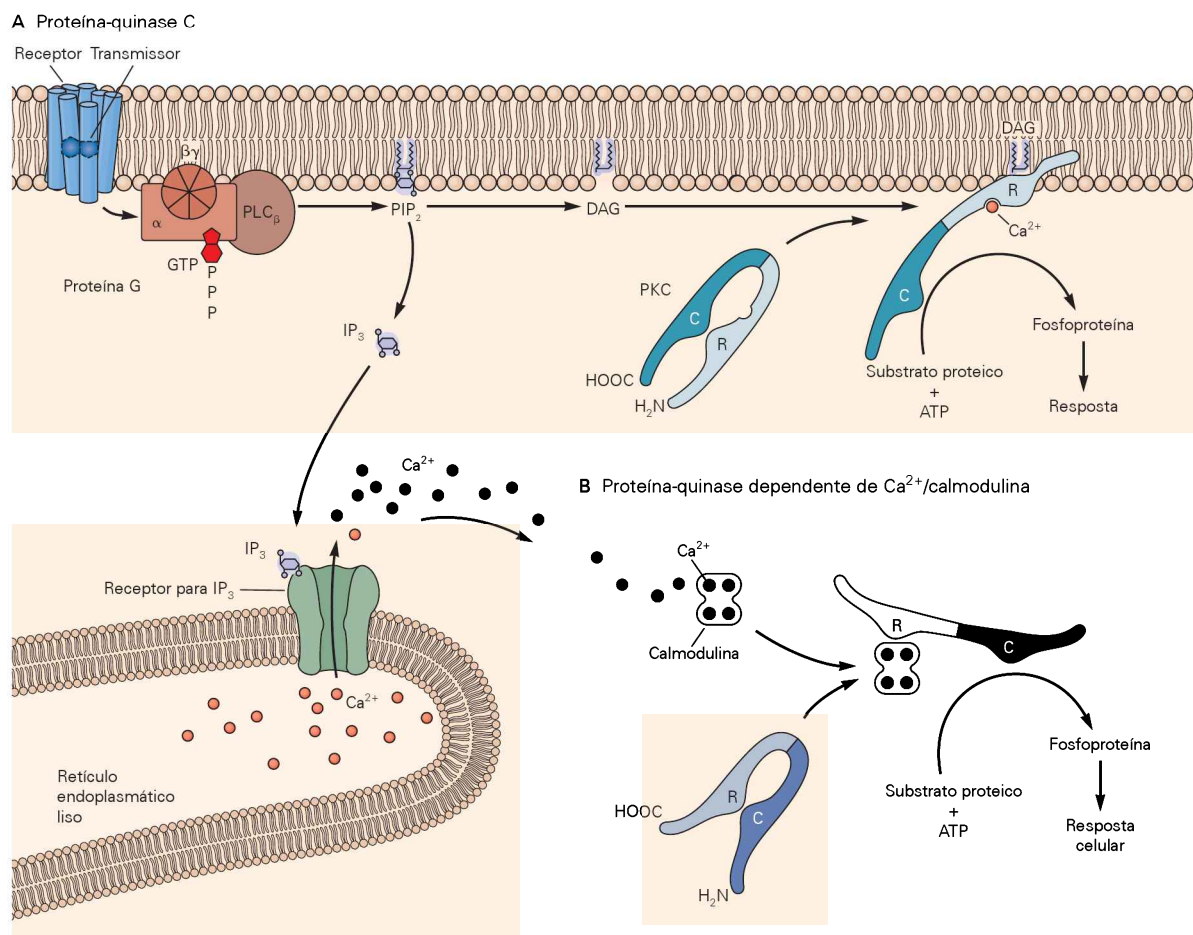



Figura 11-6 A hidrólise de fosfolipídeos na membrana celular ativa três principais cascatas de segundos mensageiros.
A. A ligação do neurotransmissor ao receptor ativa a proteína G que estimula a fosfolipase Cβ (PLC_β). Essa enzima cliva o PIP_2 em dois segundos mensageiros, IP_3 e DAG. O IP_3 é hidrossolúvel e difunde-se no citoplasma, onde se liga ao receptor/canal no retículo endoplasmático liso, o receptor para IP_3, e libera o Ca^{2+} dos estoques internos. O DAG permanece na membrana, onde ativa a PKC. O fosfolipídeo da membrana também é um cofator necessário para a ativação da PKC. Algumas isoformas de PKC também requerem Ca^{2+} para sua ativação. A PKC é composta por uma única molécula proteica que tem ambos os domínios: regulador, que liga DAG, e catalítico, que fosforila proteínas em resíduos de serina ou treonina.
B. A proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina é ativada quando o Ca^{2+} se liga à calmodulina. O complexo Ca^{2+}/calmodulina então se liga ao domínio regulador da quinase, causando sua ativação. A quinase é composta de muitas subunidades similares (apenas uma é representada aqui), cada uma com ambos os domínios: regulador e catalítico. O domínio catalítico fosforila proteínas em resíduos de serina ou treonina. (**ATP**, trifosfato de adenosina; **C**, subunidade catalítica; **COOH**, terminal carboxílico; **H_2N**, terminal amino; **R**, subunidade reguladora.)

dônico, o qual é então convertido, por ação enzimática, em um composto de uma família de metabólitos denominados *eicosanoides*, assim chamados por possuírem 20 (do grego *eicosa*) átomos de carbono.

Três tipos de enzimas metabolizam o ácido araquidônico: (1) cicloxigenases, que produzem prostaglandinas e tromboxanos; (2) várias lipoxigenases, as quais produzem uma variedade de metabólitos, que serão discutidos a seguir; e (3) o complexo citocromo P450, que oxida o próprio ácido araquidônico, bem como os metabólitos das cicloxigenases e lipoxigenases (Figura 11-7).

O ácido araquidônico e seus metabólitos são lipossolúveis e, portanto, rapidamente difundem-se através das membranas. Sendo assim, além de agirem dentro das células onde são produzidas, estas substâncias podem agir nas células vizinhas, incluindo neurônios pré-sinápticos. Dessa maneira, agem como mensageiros sinápticos transcelulares (discutidos na próxima seção).

A síntese de prostaglandinas e tromboxanos no encéfalo é aumentada de modo notável por estimulação inespecífica, como eletrochoque convulsivante, trauma ou isquemia aguda (falta localizada de perfusão sanguínea). Muitas ações das prostaglandinas são mediadas na membrana plasmática por uma família de receptores acoplados à proteína G. Os membros dessa família podem ativar ou inibir a adenilato-ciclase ou ativar a fosfolipase C.

As lipoxigenases introduzem uma molécula de oxigênio em uma molécula de ácido araquidônico, gerando ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs). Esses metabólitos são sintetizados em fatias encefálicas em resposta

Quadro 11-1 Isoformas da proteína-quinase C

Pelo menos nove isoformas da proteína-quinase C (PKC) foram encontradas no tecido nervoso. Em vez de possuírem funções reguladoras e catalíticas em diferentes subunidades, como a PKA, a maioria das isoformas da PKC possui domínio regulador e catalítico em uma única cadeia polipeptídica (ver Figura 11-6A).

Duas diferenças funcionalmente interessantes foram encontradas, até agora, entre as isoformas. Todas as isoformas principais (α, β_I, β_{II} e γ) têm um local ligante de Ca^{2+} e são ativadas por Ca^{2+} com diacilglicerol. As isoformas menos abundantes (p. ex., δ, ε e ζ) não possuem o domínio ligante de cálcio e, portanto, suas atividades independem de Ca^{2+}.

A segunda diferença relevante é que, das isoformas principais, apenas a PKCγ é ativada por baixas concentrações de ácido araquidônico, um ácido graxo de fosfolipídeos de membrana, embora todas as isoformas respondam ao diacilglicerol ou a ésteres de forbol (toxinas de plantas que ligam PKC e induzem tumores).

Com uma única exceção, isoformas de PKC também contêm um sítio entre os domínios regulador e catalítico que é suscetível à proteólise. Níveis elevados de Ca^{2+} citoplasmático podem ativar proteases que clivam a PKC nesse sítio, liberando uma isoforma citoplasmática de PKC denominada proteína-quinase M (PKM). Esse fragmento proteico é ativo constitutivamente porque perdeu o domínio regulador. Como resultado, elevações no Ca^{2+} podem levar à ativação prolongada dessa quinase.

Ativações duradouras da PKC também podem ser produzidas pela expressão do gene que codifica a PKCζ. Essa isoforma é singular, pois não tem domínio regulador e, portanto, está ativa constitutivamente. A expressão de PKCζ leva à ativação persistente da PKC em neurônios hipocampais durante a indução da potenciação de longa duração, a qual é considerada a base de certas formas de aprendizado e memória no hipocampo (ver Capítulo 67).

à despolarização com altas concentrações extracelulares de K^+, glutamato ou NMDA. Os compostos 5-HPETE, 12-HPETE e alguns de seus metabólitos modulam certos canais iônicos. Esses metabólitos podem também ser importantes na mediação da sensação dolorosa pela ativação de canais iônicos de *potencial de receptor transitório* (TRP, de *transient receptor potential*) localizados em certos neurônios sensoriais (ver Capítulo 5). Eles também podem agir como segundos mensageiros transcelulares, uma função que parece importante para mudanças de longa duração em sinapses hipocampais.

Os mensageiros transcelulares são importantes para a regulação da função pré-sináptica

A compreensão atual sobre a importância de mensageiros transcelulares continua a evoluir. Além dos metabólitos do ácido araquidônico da via da lipoxigenase, dois outros grupos importantes de mensageiros transcelulares são os endocanabinoides e os gases, os quais prontamente difundem-se através da membrana para o espaço extracelular.

Os endocanabinoides são derivados do ácido araquidônico

No início da década de 1990, pesquisadores identificaram dois tipos de receptores acoplados à proteína G, CB1 e CB2, os quais ligam com alta afinidade o composto ativo da maconha, o Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC). Ambos os receptores são acoplados a proteínas G do tipo G_i e G_o.

Os receptores CB1 são os receptores acoplados à proteína G mais abundantes no encéfalo e são encontrados predominantemente nos axônios e nos terminais pré-sinápticos nos sistemas nervosos central e periférico. A ativação desses receptores inibe a liberação de vários tipos de neurotransmissores, inclusive o neurotransmissor inibitório GABA e o neurotransmissor excitatório glutamato. Os receptores CB2 são encontrados principalmente nos linfócitos, onde modulam a resposta imunológica.

A identificação dos receptores canabinoides levou à purificação de seus ligantes endógenos, os endocanabinoides. Dois endocanabinoides importantes foram identificados. A anandamida (do sânscrito *ananda*, que significa felicidade) consiste em um ácido araquidônico conjugado à etanolamina (araquidonil-etanolamida); o 2-araquidonilglicerol (2-AG) consiste em um ácido araquidônico esterificado na posição 2 do glicerol. Ambos são produzidos pela hidrólise enzimática de fosfolipídeos contendo ácido araquidônico, em um processo que é iniciado quando certos receptores acoplados à proteína G são estimulados ou quando as concentrações internas de Ca^{2+} são elevadas (Figura 11-7). Os dois endocanabinoides ligam-se a ambos os receptores CB1 e CB2.

Como os endocanabinoides são metabólitos lipídicos que podem se difundir através da membrana, eles também podem agir como sinais transcelulares retrógrados (Figura 11-8). Sua produção costuma ser estimulada nos neurônios pós-sinápticos pelo aumento do Ca^{2+} que resulta da excitação pós-sináptica. Uma vez produzidos, os endocanabinoides difundem-se através da membrana para os terminais pré-sinápticos próximos, onde se ligam ao receptor CB1 e inibem a liberação de neurotransmissores. Dessa maneira, o neurônio pós-sináptico pode controlar a atividade do neurônio pré-sináptico. Há atualmente um intenso interesse no entendimento de como a ativação desses receptores no encéfalo leva aos vários efeitos comportamentais do uso da maconha.

Os segundos mensageiros gasosos, óxido nítrico e monóxido de carbono, estimulam a síntese de GMP cíclico

Os dois mensageiros transcelulares gasosos mais estudados são o óxido nítrico (NO) e o monóxido de carbono (CO). O NO e o CO não são exclusivos dos neurônios e, como outros segundos mensageiros, operam em outras cé-

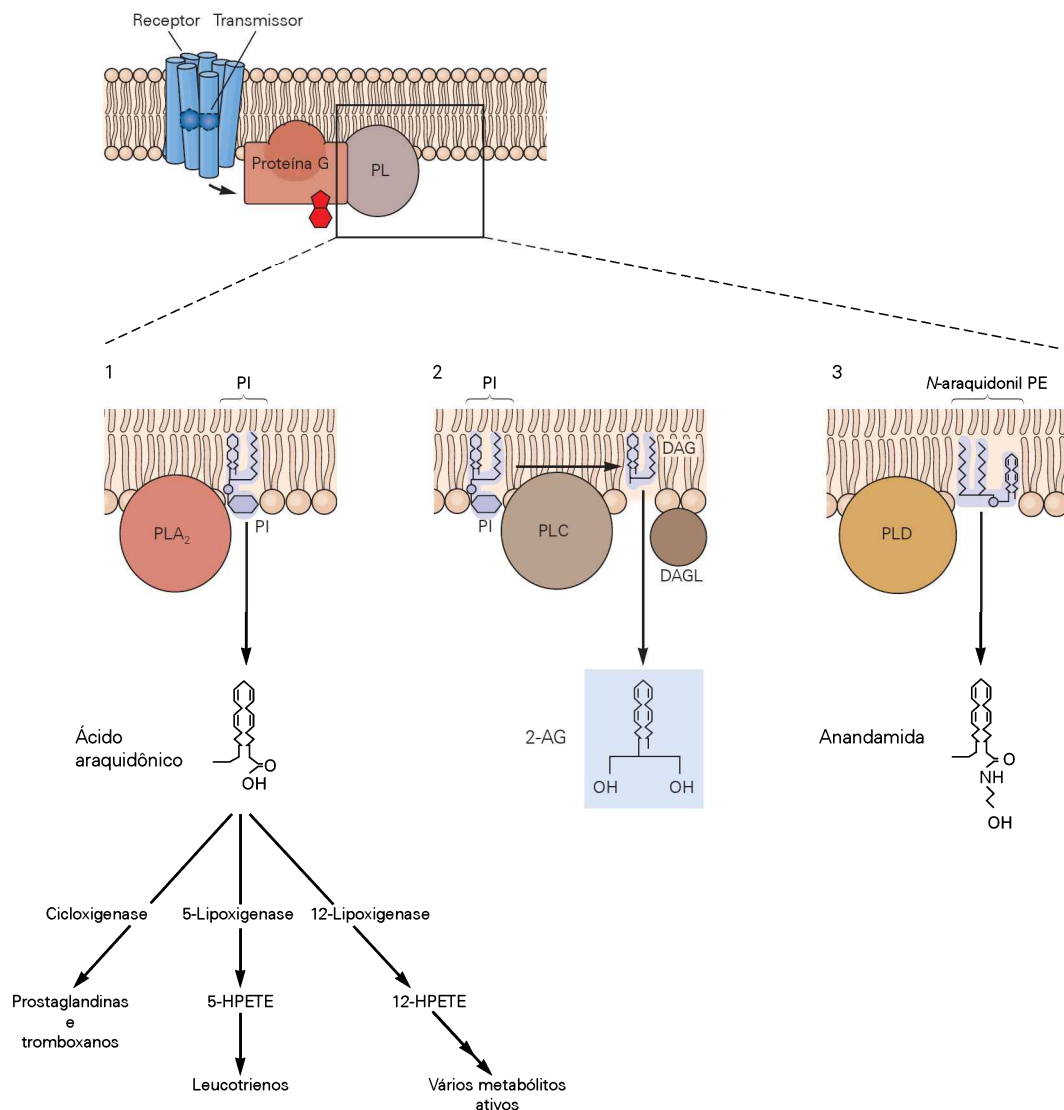



Figura 11-7 Três fosfolipases geram segundos mensageiros distintos pela hidrólise de fosfolipídeos contendo ácido araquidônico.

Via 1. A estimulação de receptores acoplados à proteína G leva à ativação de fosfolipase A_2 (PLA_2) pelo complexo de subunidades βγ livre. A fosfolipase A_2 hidrolisa fosfatidilinositol (PI) na membrana plasmática, levando à liberação de ácido araquidônico, um ácido graxo de 20 carbonos que é um componente de muitos fosfolipídeos. Uma vez liberado, o ácido araquidônico é metabolizado por várias vias, três das quais estão indicadas. As vias das 5 e 12-lipoxigenases produzem vários metabólitos ativos; a via da cicloxigenase produz prostaglandinas e tromboxanos. A cicloxigenase é inibida por indometacina, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides. O ácido araquidônico e muitos de seus metabólitos modulam a atividade de certos canais iônicos.

Via 2. Outras proteínas G ativam a fosfolipase C (PLC), a qual hidrolisa PI na membrana plasmática para gerar DAG (ver Figura 11-6). A hidrólise de DAG por uma segunda enzima, a diacilglicerol-lipase (DAGL), leva à produção de 2-araquidonilglicerol (2-AG), um endocanabinoide que é liberado das membranas neuronais e ativa receptores de endocanabinoides acoplados à proteína G na membrana plasmática de neurônios vizinhos.

Via 3. A elevação do Ca^{2+} intracelular ativa a fosfolipase D (PLD), a qual hidrolisa fosfolipídeos que têm uma cabeça polar incomum contendo ácido araquidônico (*N*-araquidonilfosfatidiletanolamina [*N*-araquidonil PE]). Essa ação gera um segundo endocanabinoide denominado anandamida (araquidoniletanolamida). (**HPETE**, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.)

lulas. Por exemplo, o NO é um mensageiro local liberado pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, causando relaxamento da musculatura lisa da parede vascular. Como os metabólitos do ácido araquidônico, o NO e o CO facilmente atravessam as membranas celulares. Eles afetam as células próximas sem necessariamente atuar em receptores na superfície e têm vida média muito curta.

Como o NO e o CO produzem suas ações? Ambos estimulam a síntese de 3′-5′-monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico ou GMPc), que, como o AMPc, é um segundo mensageiro citoplasmático que ativa uma proteína-quinase. Especificamente, o NO e o CO ativam a guanilato-ciclase, enzima que catalisa a conversão de GTP em GMPc. Há dois tipos de guanilato-ciclase. Um dos tipos é uma

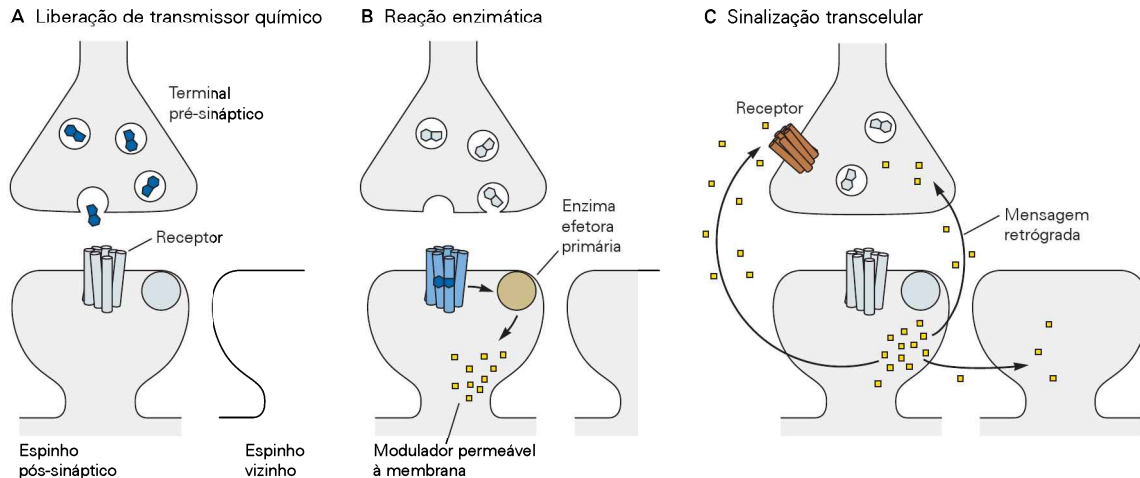



Figura 11-8 A sinalização transcelular pode ocorrer do neurônio pós-sináptico para o neurônio pré-sináptico (neurotransmissão retrógrada) e entre células pós-sinápticas. Até recentemente, a sinalização sináptica era pensada apenas da pré-sinapse para a pós-sinapse. A sinalização transcelular é iniciada por um sinal pré-sináptico. O terminal pré-sináptico libera um neurotransmissor que reage com um receptor acoplado à proteína G no espinho dendrítico pós-sináptico (**A**). O receptor ativa enzimas que produzem um modulador permeável à membrana (**B**). O modulador liberado do espinho dendrítico pós-sináptico difunde-se para os espinhos vizinhos, bem como para os terminais pré-sinápticos (**C**). Lá ele produz tanto efeitos de primeiro mensageiro, agindo em receptores acoplados à proteína G na membrana, quanto de segundo mensageiro, entrando e agindo na célula. Esse tipo de modulador no terminal pré-sináptico é chamado de *mensageiro retrógrado* e não de segundo mensageiro, e sua ação é denominada *sinalização transcelular*.

proteína integral de membrana com um domínio receptor extracelular e um domínio catalítico intracelular que sintetiza GMPc. O outro é uma proteína citoplasmática (guanilato-ciclase solúvel), a isoforma ativada pelo NO.

O GMPc tem duas ações principais. Ele atua diretamente abrindo canais ativados por nucleotídeo cíclicos (importantes na fototransdução e na sinalização olfatória, como descrito nos Capítulos 26 e 32 respectivamente) e também atua ativando a proteína-quinase dependente de GMPc (PKG). A PKG difere da proteína-quinase dependente de AMPc por consistir em uma única cadeia polipeptídica, contendo os domínios regulador (ligante de GMPc) e catalítico, que são homólogos aos domínios reguladores e catalíticos de outras proteínas-quinase.

A fosforilação proteica dependente de GMPc é bastante proeminente nas células de Purkinje no cerebelo, neurônios grandes com ramificação dendrítica abundante. Lá a cascata de GMPc é ativada pelo NO produzido e liberado nos terminais pré-sinápticos dos axônios das células granulares (fibras paralelas) que fazem sinapses excitatórias nas células de Purkinje. O aumento do GMPc nos neurônios de Purkinje reduz a resposta dos receptores α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) para o glutamato, diminuindo, portanto, a transmissão excitatória rápida nas sinapses das fibras paralelas.

Uma família de receptores tirosina-quinase medeia alguns efeitos de receptores metabotrópicos

Os receptores tirosina-quinase compreendem a segunda principal família de receptores que modulam indiretamente a abertura de canais iônicos. Esses receptores são proteínas integrais de membrana compostas de uma única subunidade, na qual o domínio ligante extracelular se conecta à região citoplasmática por um único segmento transmembrana. A região citoplasmática contém o domínio proteína-quinase que fosforila a si (autofosforilação) e outras proteínas em resíduos de tirosina (Figura 11-9). Essa fosforilação resulta na ativação de um grande número de proteínas, incluindo outras quinases que são capazes de agir em canais iônicos.

Os ligantes para os receptores tirosina-quinase são hormônios peptidérgicos*, incluindo o fator de crescimento epitelial (EGF, de *epidermal growth factor*), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF, de *fibroblast growth factor*), o fator de crescimento neural (NGF, de *nerve growth factor*), o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain derived neurotrophic factor*) e a insulina. As células também possuem tirosinas-quinase citoplasmáticas (não receptores), como o proto-oncogene *src*. Essas quinases frequentemente são ativadas por interação com tirosinas-quinase de membrana (receptores) e são importantes na regulação do crescimento e na diferenciação celular.

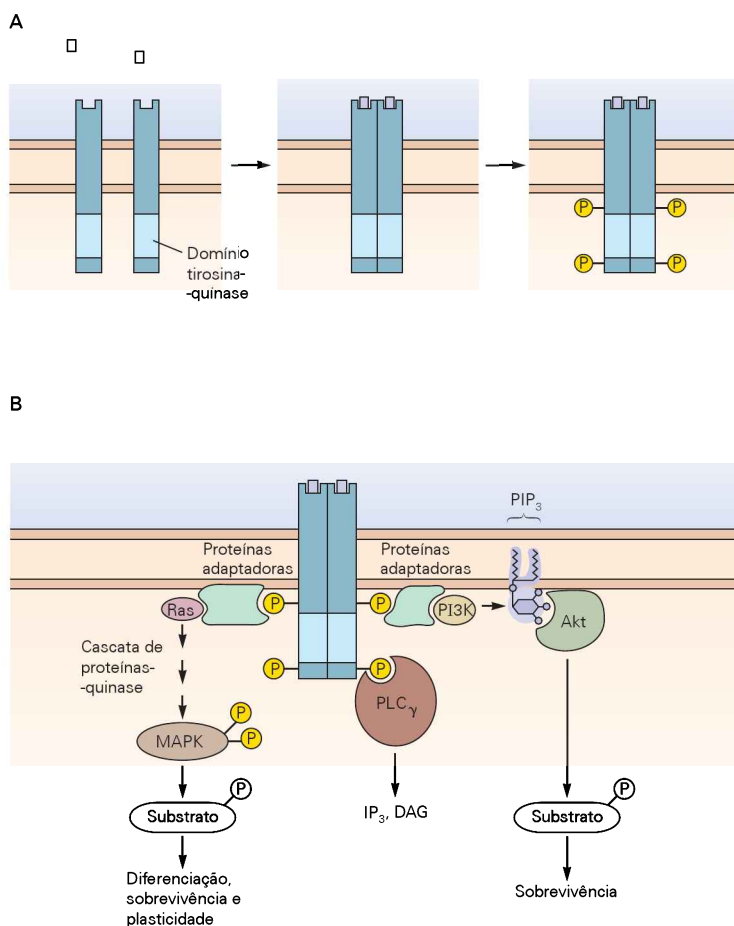
Muitos dos receptores tirosina-quinase (mas não todos) existem como monômeros na membrana plasmática na ausência de ligantes. A chegada do ligante leva à associação da subunidade com outra para formar homodímeros capazes de ativar as quinases intracelulares. Cada monômero fosforila sua contraparte em um resíduo de tirosina, uma ação que permite à quinase fosforilar outros substratos intracelulares. As tirosinas-quinase, como as serinas/treonina-quinases, regulam a atividade das proteínas que elas fosforilam, incluindo a atividade de certos canais iônicos.

---

* N. de T. O termo "hormônio" foi usado aqui de modo informal. Formalmente, refere-se a um sinal/mensageiro secretado por uma célula que viaja pela corrente sanguínea antes de atingir a célula-alvo.

Figura 11-9 Os receptores tirosina-quinase são uma classe importante de receptores metabotrópicos.

A. Os receptores tirosina-quinase são monômeros na ausência de ligante. O receptor contém um grande domínio ligante extracelular, que está conectado por um único segmento transmembrana a uma grande região intracelular que possui um domínio catalítico tirosina-quinase. A ligação ao receptor frequentemente causa a ligação de duas subunidades do receptor formando dímeros, possibilitando à enzima fosforilar a si mesma na região intracelular em vários resíduos de tirosina.

B. Depois da autofosforilação do receptor, várias cascatas de sinalização posteriores tornam-se ativadas pela ligação de proteínas adaptadoras específicas aos resíduos de fosfotirosina (P) do receptor. A cascata de sinalização à esquerda ilustra a ativação da proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPK). Uma série de proteínas adaptadoras recruta uma pequena proteína ligante de GTP da família Ras, a qual ativa uma cascata de proteínas-quinase que leva à fosforilação dual da MAPK em resíduos vizinhos de tirosina e treonina. A MAPK ativada então fosforila substratos proteicos em resíduos de serina e treonina, incluindo canais iônicos e fatores de transcrição. A via de sinalização à direita ilustra a ativação da proteína-quinase Akt (também denominada PKB). Primeiro, as proteínas adaptadoras ativam a proteína-quinase de fosfoinositídeo de membrana denominada PI3K, a qual adiciona um grupo fosforila no PIP_2, convertendo-o em PIP_3, que, por sua vez, possibilita a ativação da Akt. Em outra via ainda, a fosfolipase Cγ torna-se ativada por ligação a outro resíduo de fosfotirosina, proporcionando um mecanismo para a produção de IP_3 e DAG, que não depende de proteína G. (**PLCγ**, fosfolipase Cγ.)

Tirosinas-quinase também ativam uma isoforma da fosfolipase C (PLC), a PLCγ, que, como a PLCβ, cliva o PIP_2 em IP_3 e diacilglicerol.

Receptores tirosina-quinase iniciam cascatas de reações envolvendo várias proteínas adaptadoras e outras proteínas-quinase que frequentemente levam a mudanças na transcrição gênica. As proteínas-quinase ativadas por mitógenos (MAPKs, de *mitogen-activated protein kinases*) são um grupo importante de serinas/treoninas-quinase que são ativadas por uma cascata de sinalização iniciada pela estimulação dos receptores tirosina-quinase. As MAPKs são ativadas por outras proteínas-quinase (i.e., quinases das quinases), específicas para cada tipo das três MAPKs: a quinase regulada por sinais extracelulares (ERK, de *extracellular signal regulated kinase*), a quinase p38 e a quinase *c-Jun* N-terminal (JNK, de *c-Jun N-terminal kinase*).

As cascatas de sinalização das MAPKs são iniciadas quando uma proteína adaptadora específica se liga a um resíduo de fosfotirosina na cauda citoplasmática do receptor tirosina-quinase ativado. A ligação é mediada por um domínio SH2 na proteína adaptadora, assim denominado por ser domínio homólogo a uma região da src. Um segundo domínio da proteína adaptadora, chamado de SH3 (assim denominado também por ser homólogo a outra região da src), liga-se a uma região enriquecida em resíduos de prolina das proteínas efetoras, acoplando, assim, receptor ativado e efetor. O complexo de sinalização finalmente liga-se a uma pequena proteína monomérica ligante de GTP, de massa molecular entre 20 e 40 kDa, da família Ras. A Ras foi inicialmente identificada como um proto-oncogene. Essas pequenas proteínas G são parentes distantes da subunidade α das proteínas G heterotriméricas, discutidas no início deste capítulo.

A Ras torna-se ativa após a troca da molécula de GDP ligada por GTP, de maneira similar à ativação das proteínas G triméricas. A proteína Ras ativada inicia, então, uma cascata de reações envolvendo duas quinases, que leva à fosforilação e à ativação da MAPK. Quando ativadas, as MAPKs têm várias ações importantes. Elas translocam-se para o núcleo, onde ativam a transcrição gênica pela fosforilação de certos fatores de transcrição. Essa ação é considerada importante para a formação da memória de longa duração. As MAPKs também fosforilam proteínas citoplasmáticas e de membrana, produzindo ações reguladoras de curto prazo (Figura 11-9).

As ações fisiológicas de receptores ionotrópicos e metabotrópicos são diferentes

As cascatas de segundos mensageiros podem aumentar ou diminuir a abertura de muitos tipos de canais iônicos

As diferenças estruturais entre receptores metabotrópicos e ionotrópicos se refletem em seus efeitos funcionais

(Tabela 11-1). As ações dos receptores metabotrópicos são muito mais lentas que as dos ionotrópicos. As ações fisiológicas dos dois receptores também diferem.

Os receptores ionotrópicos regulam canais que funcionam como simples interruptores liga-desliga, cuja ação principal é excitar um neurônio, para que dispare um potencial de ação, ou inibi-lo, evitando, assim, o potencial de ação. Como esses canais normalmente são confinados à região pós-sináptica da membrana, a ação dos receptores ionotrópicos é local. Por outro lado, os receptores metabotrópicos, por ativarem segundos mensageiros difusíveis, podem atuar sobre canais relativamente distantes do receptor. Sendo assim, os receptores metabotrópicos regulam uma variedade de canais, incluindo canais de vazamento, canais dependentes de voltagem, que geram o potencial de ação ou proporcionam o influxo da Ca^{2+} para a liberação de neurotransmissores, e canais ativados por ligantes.

Finalmente, enquanto a ligação de um neurotransmissor sempre leva a um aumento na abertura de um receptor ionotrópico, a ativação de receptores metabotrópicos pode levar tanto ao aumento quanto à diminuição na abertura de um canal. Por exemplo, a fosforilação pela MAPK de um canal de K^+ transiente/inativante (do tipo A) nos dendritos de neurônios piramidais hipocampais reduz a magnitude da corrente de K^+, aumentando, assim, o disparo do potencial de ação dendrítico.

As ações sinápticas lentas dos receptores metabotrópicos normalmente são insuficientes para causar o disparo do potencial de ação. Contudo, esses receptores podem influenciar bastante as propriedades eletrofisiológicas de um neurônio. Os receptores metabotrópicos, por atuarem em canais de vazamento e canais dependentes de voltagem no corpo celular e em dendritos, podem alterar o potencial de repouso, a resistência ao sinal de entrada (*input resistance*), as constantes de tempo e comprimento, o limiar, a duração do potencial de ação e as características de disparo repetitivo. Por atuarem em canais nos terminais axonais e na membrana pós-sináptica, os receptores metabotrópicos podem modular, respectivamente, a liberação de neurotransmissores e a abertura de canais ionotrópicos, regulando, assim, a transmissão sináptica. Essas várias ações dos receptores metabotrópicos são referidas como *ações sinápticas moduladoras* (Figura 11-10).

A distinção entre regulação direta e indireta de canais iônicos é bem ilustrada pela transmissão sináptica colinérgica nos gânglios autonômicos. A estimulação de terminais pré-sinápticos libera ACh, que diretamente abre canais colinérgicos nicotínicos, produzindo um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) rápido no neurônio pós-sináptico. O PEPS rápido é seguido por um PEPS lento, que leva aproximadamente 100 milissegundos para se desenvolver, mas dura por vários segundos. O PEPS lento é produzido pela ativação de receptores colinérgicos muscarínicos (metabotrópicos), que fecham os canais de K^+ retificadores lentos, denominados sensíveis à muscarina ou canais de K^+ do tipo M. Esses canais dependentes de voltagem estão parcialmente ativados quando a célula está em repouso, e a corrente através deles contribui para determinar o potencial de repouso e a resistência ao sinal (Figura 11-11).

O canal de K^+ do tipo M distingue-se dos demais canais de K^+ retificadores lentos por sua ativação lenta. Várias centenas de milissegundos são necessárias para a ativação completa na despolarização. O fechamento de canais do tipo M em resposta à estimulação muscarínica causa o decréscimo do efluxo de K^+ de uma célula no potencial de repouso. Como resultado, o efluxo de K^+ já não equilibra o influxo de Na^+ através dos canais de vazamento, e o influxo líquido de Na^+ leva à despolarização da membrana (Figura 11-11).

Quanto a membrana irá despolarizar? A despolarização da membrana diminui a força com que o Na^+ se desloca para dentro e aumenta a força com que o K^+ se desloca para fora, de modo que a corrente líquida para dentro diminui. Portanto, a membrana irá despolarizar até que o decréscimo na condutância de K^+ (resultante do fechamento dos canais do tipo M) seja compensado pelo aumento na força de saída do K^+ e pelo decréscimo na força de entrada do Na^+ (como resultado da despolarização). Nesse novo estado estacionário do potencial de membrana, a corrente para fora do K^+ e a corrente para dentro do Na^+ estão novamente em equilíbrio.

Embora a magnitude do PEPS lento causado pelo fechamento dos canais de K^+ do tipo M seja relativamente modesta, o decréscimo na condutância de K^+ aumenta profundamente o disparo do potencial de ação em resposta ao sinal excitatório rápido. Quais são as propriedades especiais do PEPS lento responsáveis pela produção desse efeito? Primeiro, a despolarização resultante da redução na condutância do K^+ no repouso deixa a membrana mais perto do limiar. Segundo, o aumento da resistência de entrada (*input resistence*) diminui a quantidade de corrente excitatória necessária para a despolarização da célula em determinada voltagem. Terceiro, a redução nas correntes de

Tabela 11-1 Comparação da excitação sináptica produzida pela abertura e pelo fechamento de canais iônicos

	Canais iônicos envolvidos	Efeito sobre a condutância total da membrana	Contribuição ao potencial de ação	Curso de tempo	Segundo mensageiro	Natureza da ação sináptica
PEPS causado pela abertura de canais	Canais não seletivos de cátions	Aumento	Desencadeia potencial de ação	Comumente rápido (milissegundos)	Nenhum	Mediadora
PEPS causado pelo fechamento de canais	Canais de K^+	Redução	Modula potencial de ação	Lento (segundos ou minutos)	AMPc (ou outro mensageiro)	Moduladora

PEPS, potencial excitatório pós-sináptico.

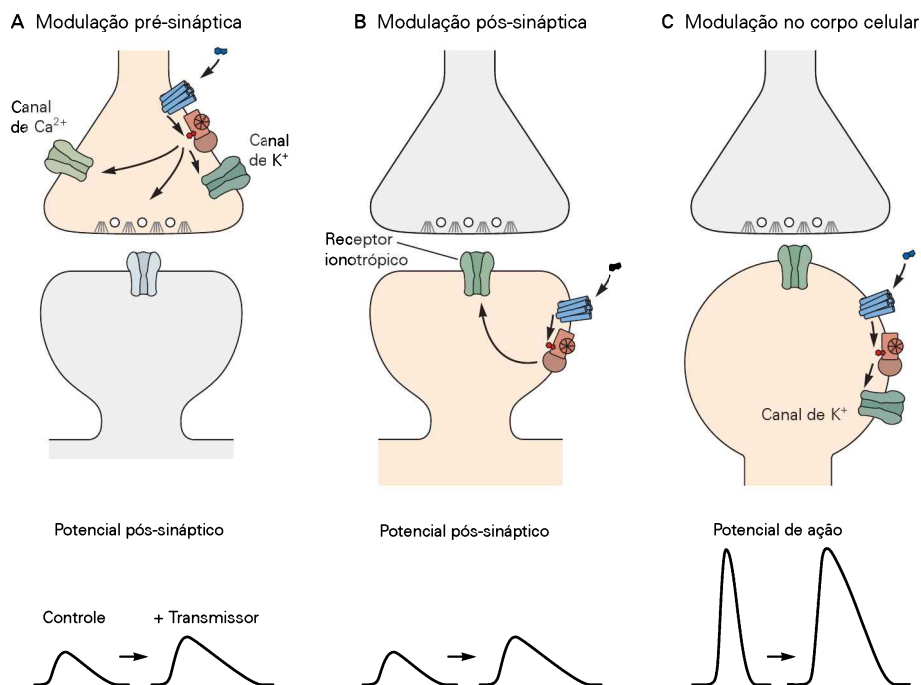



Figura 11-10 As ações moduladoras dos segundos mensageiros podem ocorrer em três locais celulares.
A. No neurônio pré-sináptico, os segundos mensageiros podem modular a atividade de canais de K^+ e Ca^{2+}, bem como a maquinaria de liberação de neurotransmissores, regulando a eficiência da liberação e, portanto, o tamanho do potencial pós-sináptico rápido, mediado por receptores ionotrópicos.
B. No neurônio pós-sináptico, os segundos mensageiros podem alterar diretamente a amplitude dos potenciais pós-sinápticos modulando receptores ionotrópicos.
C. Segundos mensageiros também podem afetar a função dos canais de vazamento e dos canais regulados por voltagem no corpo celular e nos dendritos, alterando, assim, as propriedades elétricas da célula, incluindo potencial de repouso, resistência de entrada, constantes de tempo e comprimento, limiar e duração do potencial de ação (como ilustrado aqui).

atraso (*delayed*) de K^+ permite à célula uma produção mais sustentada de disparos de potencial de ação em resposta a um estímulo despolarizante prolongado.

Na ausência de ACh, os neurônios ganglionares normalmente disparam apenas um ou dois potenciais de ação e, então, interrompem os disparos em resposta a uma estimulação excitatória prolongada que está um pouco acima do limiar. Esse processo é denominado *acomodação* e resulta, em parte, do aumento da corrente através de canais de K^+ do tipo M em resposta à despolarização prolongada, o que ajuda a repolarizar a membrana abaixo do limiar. Com resultado, se o mesmo estímulo prolongado é aplicado durante um PEPS lento (quando os canais de K^+ do tipo M estão fechados), os neurônios permanecem despolarizados acima do limiar durante toda a estimulação e disparam uma rajada de impulsos, em um processo denominado *antiacomodação* (Figura 11-11C). Como essa modulação por ACh ilustra, os canais de K^+ do tipo M fazem mais do que contribuir para o ajuste do potencial de repouso – eles também controlam a excitabilidade.

A proteína G medeia a modulação do canal do tipo M pela ativação de receptores muscarínicos. Entretanto, até recentemente, o efetor-alvo da proteína G permanecia um mistério. Embora várias evidências implicassem a via da hidrólise do PIP_2, nem a PKC nem o IP_3 parecia exercer um papel na regulação da abertura dos canais do tipo M. Sabe-se agora que o PIP_2 é um cofator necessário para o funcionamento de muitos tipos de canais, incluindo canais do tipo M. Como resultado, a estimulação de receptores muscarínicos que ativam a PLC leva ao fechamento dos canais do tipo M, pois os níveis de PIP_2 decrescem na membrana. Portanto, os canais do tipo M são regulados mais pela degradação de uma substância do que pela síntese de um mensageiro químico. O modo pelo qual a ligação de PIP_2 proporciona o funcionamento apropriado do canal permanece desconhecido.

Embora não se saiba precisamente o mecanismo molecular de regulação dos canais do tipo M, tem-se um entendimento mais detalhado de como os efetores regulam a função de canais em outros tipos de ações moduladoras. Inicialmente será descrito o mecanismo mais simples, a abertura direta de canais iônicos por proteínas G, e, depois, será considerado um mecanismo mais complexo dependente da fosforilação via PKA.

As proteínas G podem modular diretamente os canais iônicos

O mecanismo mais simples de ativação de um canal iônico é a abertura direta de um receptor/canal, como quando a ACh liga e abre um receptor colinérgico nicotínico. O mecanismo mais simples para uma abertura indireta de um canal acontece quando um receptor metabotrópi-

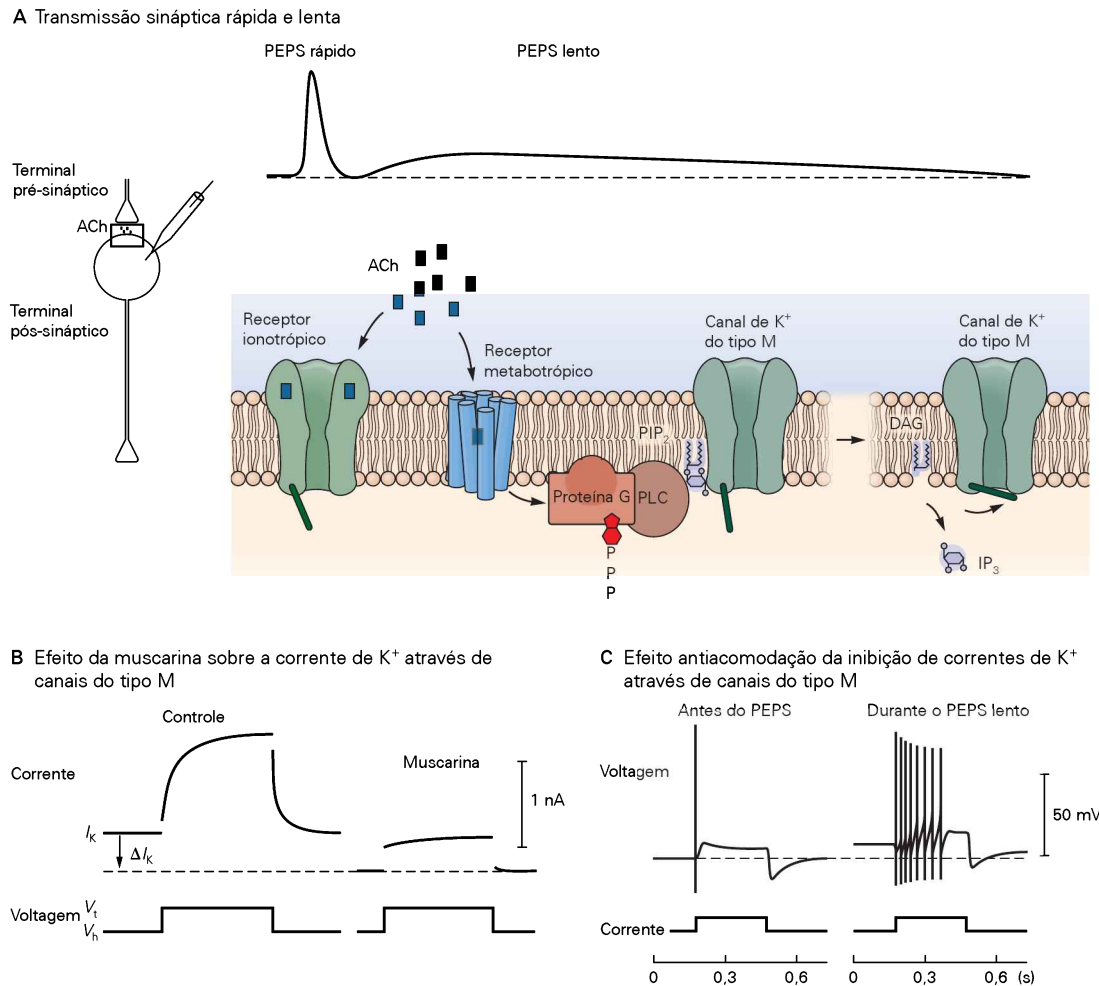



Figura 11-11 Ações sinápticas ionotrópicas rápidas e metabotrópicas lentas nos gânglios autonômicos.

A. A liberação de acetilcolina no neurônio pós-sináptico em gânglios autonômicos produz um PEPS rápido seguido por outro lento. O PEPS rápido é produzido pela ativação de receptores colinérgicos nicotínicos (ionotrópicos), enquanto o PEPS lento é produzido pela ativação de receptores colinérgicos muscarínicos (metabotrópicos). Esse receptor estimula a PLC a hidrolisar o PIP_2, resultando em IP_3 e DAG. O decréscimo de PIP_2 causa o fechamento do canal de K^+ retificador tardio do tipo M.

B. Registros com fixação de voltagem indicam que a liberação de acetilcolina reduz a magnitude da corrente através do canal de K^+ do tipo M. A despolarização da membrana de um potencial fixado negativo (V_h, comumente −60 mV) para um potencial de teste mais positivo (V_t, comumente −30 mV) em geral causa um aumento lento na corrente de saída de K^+ (I_k) mediado pelo canal de K^+ do tipo M (controle). A aplicação de muscarina, um alcaloide de plantas que seletivamente estimula o receptor colinérgico muscarínico, reduz a corrente de saída de K^+ no potencial fixado (notar o desvio na base da corrente, ΔI_K) pelo fechamento do canais de K^+ do tipo M que estão abertos no repouso. A perda funcional dos canais do tipo M também decresce a magnitude da corrente de K^+ ativada lentamente em resposta a estímulos despolarizantes progressivos. (Adaptada, com permissão, de Adams et al., 1986.)

C. Na ausência da estimulação de receptores colinérgicos muscarínicos, o neurônio dispara apenas um único potencial de ação em resposta ao estímulo despolarizante prolongado, um processo denominado acomodação (**à esquerda**). Isso ocorre devido à ativação lenta dos canais de K^+ do tipo M, que repolariza a membrana abaixo do limiar. Quando a mesma corrente estimulante é aplicada durante o PEPS lento, o neurônio dispara uma série contínua de potenciais de ação (**à direita**) porque o decréscimo da corrente através dos canais do tipo M reduz a taxa em que a membrana repolariza durante o estímulo. (Adaptada, com permissão, de Adams et al., 1986.)

co ativa uma proteína G que interage diretamente com o canal e modifica sua atividade. Esse mecanismo é usado para regular dois tipos de canais iônicos: os canais de K^+ retificadores internos regulados por proteína G (GIRK, de *G protein-gated inward-rectifier K^+ channel*) e os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Em ambos os tipos de canais, o complexo βγ da proteína G é o mediador (Figura 11-12A).

O canal GIRK, como outros canais retificadores internos, passa a corrente mais rapidamente para dentro do que para fora, embora, em situações fisiológicas, a corrente de K^+ seja sempre para fora. Como visto no Capítulo 5, os canais retificadores internos lembram um canal de K^+ dependente de voltagem truncado onde dois segmentos transmembrana são conectados pela alça P, formando o filtro de seletividade do canal (ver Figura 5-12).

A Abertura direta do canal GIRK por uma proteína G

Receptor colinérgico muscarínico

Canal GIRK

Subunidade GIRK

Proteína G_i

N C

ACh

Meio extracelular

Membrana

Meio citoplasmático

α_i $\beta\gamma$ K^+

B A abertura de canais GIRK pela ACh hiperpolariza as células musculares cardíaca

50 mV

Estimulação do nervo vago

1 s

C A abertura de canais GIRK pela ACh não requer segundos mensageiros

Sem ACh

Com ACh no meio – sem resposta

Com ACh na pipeta – abertura aumentada

5 pA

40 ms

Figura 11-12 Algumas proteínas G abrem canais iônicos diretamente sem envolverem segundos mensageiros.

A. O canal de K^+ GIRK é aberto diretamente pela proteína G. A ligação da acetilcolina (ACh) ao receptor muscarínico causa a dissociação do complexo $\alpha_i\beta\gamma$ da proteína G_i; as subunidades $\beta\gamma$ se ligam ao domínio citoplasmático do canal, causando sua abertura.

B. A estimulação do nervo vago (parassimpático) libera ACh, a qual age em receptores muscarínicos e abre canais GIRK nas membranas de células musculares cardíacas. A corrente através desses canais hiperpolariza as células, ajudando, assim, a reduzir a frequência cardíaca. (Adaptada, com permissão, de Toda e West, 1967.)

C. Três registros com um único canal GIRK mostram que a abertura não envolve segundos mensageiros difusíveis. Neste experimento, a pipeta com uma alta concentração de K^+ torna o E_K menos negativo. Sendo assim, quando canais GIRK são abertos, eles geram breves pulsos de corrente entrantes, baixando a voltagem. Na ausência de ACh, os canais abrem-se de modo breve e infrequente (registro na parte superior). A aplicação de ACh no meio que banha (por fora) a pipeta não aumenta a abertura do canal que está no fragmento de membrana sob a pipeta (registro do meio). A ACh colocada na pipeta ativa o canal (registro de baixo). Isso ocorre porque as subunidades $\beta\gamma$, liberadas pela ligação da ACh com o receptor, permanecem dentro da membrana e ativam apenas canais GIRK próximos. As subunidades não podem se difundir livremente para canais da membrana fora da região aderida sob a pipeta. (Reproduzida, com permissão, de Soejima e Noma, 1984.)

Na década de 1920, Otto Loewi descreveu como a liberação de ACh em resposta à estimulação do nervo vago desacelera o coração (Figura 11-12B). Sabe-se agora que a ACh ativa receptores muscarínicos que estimulam a atividade da proteína G, a qual abre diretamente o GIRK. Por muitos anos, a ação desse transmissor foi vista como um quebra-cabeça, pois tinha propriedades tanto de ações sobre os receptores ionotrópicos, quanto sobre os metabotrópicos. O curso temporal de ativação de uma corrente de K^+ após a liberação de ACh é mais lento (50 a 100 ms para atingir o pico de atividade) que o de receptores ionotrópicos (abaixo de 1 ms). Entretanto, a taxa de ativação do canal de K^+ é muito mais rápida do que a das ações mediadas por segundos mensageiros que dependem de fosforilação proteica (as quais podem levar muitos segundos para iniciar). Embora estudos bioquímicos e eletrofisiológicos tenham demonstrado claramente que proteínas G são necessárias para essa ação, os experimentos com fixação de membrana mostraram que a proteína G não desencadeia a produção de um segundo mensageiro difusível (Figura 11-12C). Esses achados foram compreendidos quando foi descoberto que a ativação de receptores muscarínicos leva à liberação de subunidades $\beta\gamma$ da proteína G, as quais abrem diretamente o canal de K^+.

A ativação de canais GIRK hiperpolariza a membrana na direção do E_K (–80 mV). Em certas classes de neurônios espontaneamente ativos, a corrente para fora de K^+ através desses canais atua predominantemente para reduzir a taxa intrínseca de disparos do neurônio, opondo-se à despolarização lenta causada por correntes excitatórias marca-passo através de canais ativados por hiperpolarização, regulados por nucleotídeos cíclicos (ver Capítulo 7). Como os canais GIRK são ativados por neurotransmissores, eles proporcionam um meio para a regulação da taxa de disparos das células excitáveis. Esses canais são regulados em uma variedade de neurônios por um grande número de neurotransmissores e neuropeptídeos, que agem em diferentes receptores acoplados à proteína G que ativam G_i ou G_o, liberando, portanto, subunidades $\beta\gamma$.

Vários receptores acoplados à proteína G também agem inibindo a abertura de certos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, novamente como resultado da ligação direta ao canal do complexo $\beta\gamma$ de proteínas G_i ou G_o. Como o influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem normalmente tem um efeito despolarizante, a ação dual das subunidades $\beta\gamma$ – inibição do canal de Ca^{2+} e ativação do canal de K^+ – inibe fortemente o disparo neuronal. Como será visto no Capítulo 12, a inibição de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos pelas subunidades $\beta\gamma$ da proteína G pode suprimir a liberação de neurotransmissor, em um processo denominado *inibição pré-sináptica*.

A fosforilação proteica dependente de AMP cíclico pode fechar os canais de potássio

No molusco marinho *Aplysia*, a estimulação de certos interneurônios resulta na liberação do neurotransmissor serotonina. Esse neurotransmissor produz um PEPS lento em um grupo de neurônios mecanossensoriais. Esses neurônios sensoriais iniciam o reflexo defensivo de retirada em resposta a estímulos táteis por sinapses excitatórias rápidas com neurônios motores. A serotonina sensibiliza esse reflexo, aumentando a resposta do animal ao estímulo, resultando em uma forma simples de aprendizado (ver Capítulo 66).

A ação moduladora da serotonina depende de sua ligação a um receptor acoplado à proteína G_s, que eleva os níveis de AMPc e ativa a PKA. Isso leva à fosforilação direta e ao consequente fechamento do canal de K^+ sensível à serotonina (ou do tipo S), que atua como um canal de vazamento (Figura 11-13). O fechamento do canal de K^+ do tipo S, como o fechamento do canal do tipo M pela acetilcolina, diminui o efluxo de K^+ da célula, despolarizando-a e decrescendo sua condutância de membrana no repouso.

A abertura do mesmo canal do tipo S pode ser aumentada pelo neuropeptídeo FMRFamida, agindo por meio de metabólitos resultantes da ação da lipoxigenase-12 sobre o ácido araquidônico. Essa abertura aumentada do canal de K^+ leva a um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) hiperpolarizante lento associado ao aumento na condutância de repouso da membrana. Portanto, um único canal pode ser regulado de maneiras opostas por vias de segundos mensageiros distintos que produzem efeitos opostos sobre a excitabilidade neuronal. Um canal de vazamento de K^+ com dois domínios formadores de poro em cada subunidade (TREK) em neurônios de mamíferos também é duplamente regulado por PKA e ácido araquidônico de uma maneira muito similar à regulação dual do canal do tipo S em *Aplysia*.

As ações sinápticas mediadas por fosforilação são terminadas por proteínas-fosfatase

As ações sinápticas mediadas por fosforilação são terminadas por fosfatases de fosfoproteínas, enzimas que removem grupos fosforila de proteínas, liberando fosfato inorgânico. Uma classe de fosfatases desfosforila proteínas em resíduos de serina ou treonina e, por isso, pode reverter as ações das quinases PKA, PKC e CaMK (Figura 11-14). Uma segunda classe de proteínas-fosfatase desfosforila as proteínas em resíduos de tirosina. Finalmente, um terceiro grupo é específico para um par de resíduos fosforilados adjacentes que medeiam a ação das MAPKs.

A atividade de fosfatases pode ser regulada por diferentes mecanismos. Uma das principais serina/treoninas-fosfatase em neurônios, a fosfatase-1, está sob o controle de uma proteína reguladora denominada inibidor-1. O inibidor-1 liga-se e inibe a fosfatase-1 apenas quando o inibidor-1 se encontra fosforilado pela PKA (Figura 11-14). Um aumento do AMPc, portanto, tem dois efeitos que aumentam a fosforilação proteica: ele aumenta a fosforilação por ativar a PKA e reduz a taxa de desfosforilação por inibir a fosfatase-1.

Outra serina/treonina-fosfatase, a calcineurina, é ativada em resposta ao aumento da concentração intracelular de Ca^{2+}. O Ca^{2+} liga-se à calmodulina e, então, o complexo Ca^{2+}/calmodulina ativa a fosfatase. Uma das importantes funções da calcineurina é desfosforilar o inibidor-1. Em neurônios dos núcleos da base, Paul Greengard e colaboradores mostraram que a dopamina (agindo por meio de receptores metabotrópicos D_1 e pela produção de AMPc) ativa a PKA, que, por sua vez, fosforila o inibidor-1 (denominado DARPP-32) nessas células. A inibição resultante da fosfatase-1 leva a um aumento da fosforilação proteica neuronal. Entretanto, se receptores NMDA são ativados pela liberação de glutamato, o influxo de Ca^{2+} resultante pode estimular a calcineurina. Isso leva à desfosforilação do inibidor-1, o qual libera fosfatase-1 que estava inibida, resultando em uma redução geral da fosforilação proteica nos neurônios dos núcleos da base. Como será visto mais tarde no Capítulo 67, acredita-se que uma cascata similar envolvendo calcineurina esteja na base do fenômeno de depressão de longa duração da transmissão sináptica no hipocampo.

Os segundos mensageiros podem afetar a transmissão sináptica com consequências duradouras

Até agora, foi descrito como os segundos mensageiros sinápticos alteram a bioquímica neuronal por períodos que duram de segundos a minutos. Segundos mensageiros

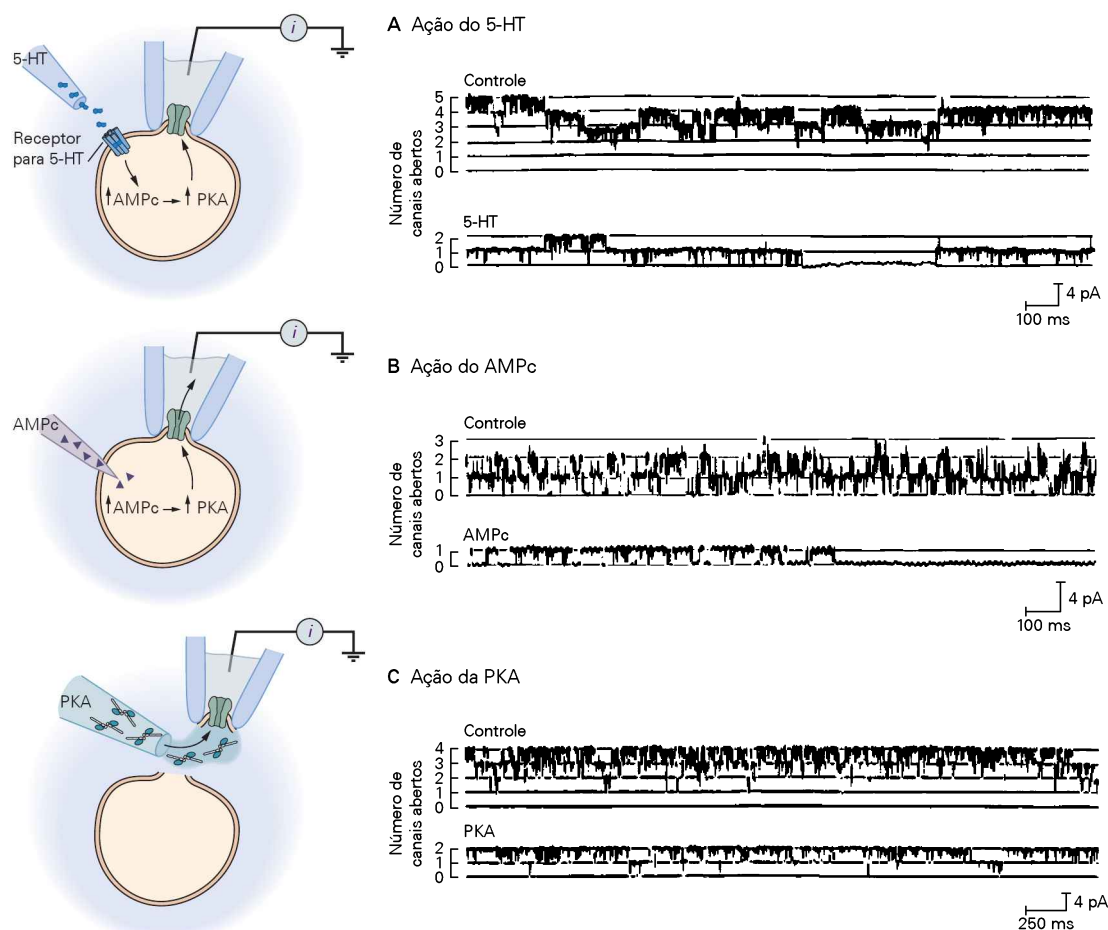



Figura 11-13 A serotonina fecha um canal de K^+ utilizando AMPc, um segundo mensageiro difusível. A serotonina (5-HT) produz um PEPS lento em neurônios sensoriais de *Aplysia* pelo fechamento de canais de K^+ sensíveis à serotonina ou tipo S. O receptor de 5-HT é acoplado à proteína G_s, a qual estimula a adenilato-ciclase. O aumento no AMPc ativa a PKA, a qual fosforila o canal do tipo S, levando a seu fechamento. Registros de um único canal ilustram a ação de 5-HT, AMPc e PKA sobre os canais do tipo S.

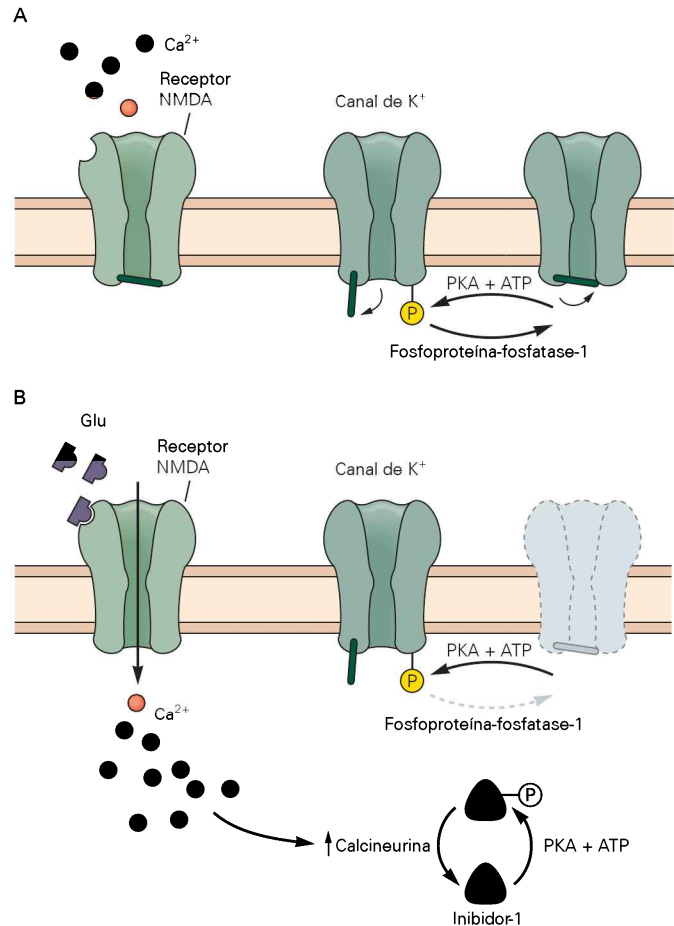
A. A adição de 5-HT ao meio fecha 3 dos 5 canais de K^+ do tipo S ativos no fragmento de membrana aderido à pipeta. O experimento envolve um mensageiro difusível, já que a 5-HT aplicada ao meio não tem acesso direto ao canal do tipo S no fragmento de membrana aderido sob a pipeta. Cada canal aberto contribui com o pulso da corrente de saída (positiva,no caso). (Adaptada, com permissão, de Siegelbaum, Camardo e Kandel, 1982.)

B. A injeção de AMPc dentro do neurônio sensorial por um microeletrodo fecha os três canais do tipo S ativos neste fragmento de membrana. O registro de baixo mostra o fechamento do último canal ativo na presença de AMPc. (Adaptada, com permissão, de Siegelbaum, Camardo e Kandel, 1982.)

C. A aplicação da subunidade catalítica purificada de PKA à superfície citoplasmática da membrana (aderida sob a pipeta) fecha dois dos quatro canais de K^+ do tipo S ativos neste fragmento de membrana. ATP foi adicionado à solução que banha esta superfície como fonte de grupos fosfato para a fosforilação proteica. (Adaptada, com permissão, de Shuster et al., 1985.)

podem também causar mudanças a longo prazo, com duração de dias a semanas, como resultado da expressão de genes específicos (Figura 11-15). Tais mudanças na expressão gênica resultam da capacidade de cascatas de segundos mensageiros de controlar a atividade de fatores de transcrição, proteínas reguladoras que controlam a síntese de RNA mensageiro (mRNA).

A atividade de alguns fatores de transcrição pode ser diretamente regulada por fosforilação. Por exemplo, o fator de transcrição estimulado por AMPc, a proteína ligadora de elemento de resposta ao AMPc (CREB, de *cAMP response element-binding protein*), é ativado por meio de fosforilação por PKA, CaMK, PKC ou MAPK. Uma vez ativada, a CREB aumenta a transcrição gênica, por se ligar a um componente da maquinaria de transcrição denominado proteína de ligação ao CREB (CBP, de *CREB-binding protein*). A CBP ativa a transcrição por recrutamento da RNA-polimerase II e por sua atividade acetilase, adicionando grupamentos acetila em certos resíduos de lisina nas histonas. A acetilação enfraquece a ligação entre as histonas e o DNA, abrindo a estrutura da cromatina, e possibilita a transcrição de genes específicos. As mudanças na transcrição e na estrutura da cromatina são importantes para a regulação do desenvolvimento neuronal, bem como para o aprendizado e a memória de longa duração (ver Capítulos 66 e 67).

Figura 11-14 Fosfoproteínas-fosfatase encerram a ação de proteínas-quinase.
A. A taxa de fosforilação de substratos proteicos (neste caso, um canal de K^+) é controlada por proteínas-quinase, enquanto a taxa de desfosforilação é controlada por proteínas-fosfatase. **B.** A extensão e a duração da fosforilação proteica podem ser controladas pela regulação da atividade fosfatase por meio de uma proteína denominada inibidor-1. Quando o inibidor-1 é fosforilado pela proteína-quinase dependente de AMPc (PKA), ele liga e bloqueia a atividade da proteína-fosfatase-1. A extensão da fosforilação do inibidor-1 é controlada por outra fosfatase, a calcineurina, que é ativada pelo complexo Ca^{2+}/calmodulina. Dessa maneira, o Ca^{2+} que entra na célula pelo canal/receptor glutamatérgico do tipo NMDA ativa a calcineurina e desencadeia a desfosforilação do inibidor-1. Este, por sua vez, leva à desinibição da proteína-fosfatase-1, que desfosforila muitos substratos, incluindo o canal de K^+. (**ATP**, trifosfato de adenosina; **P**, fosfato; **Glu**, glutamato.) (Adaptada, com permissão, de Halpain, Girault e Greengard, 1990.)

Visão geral

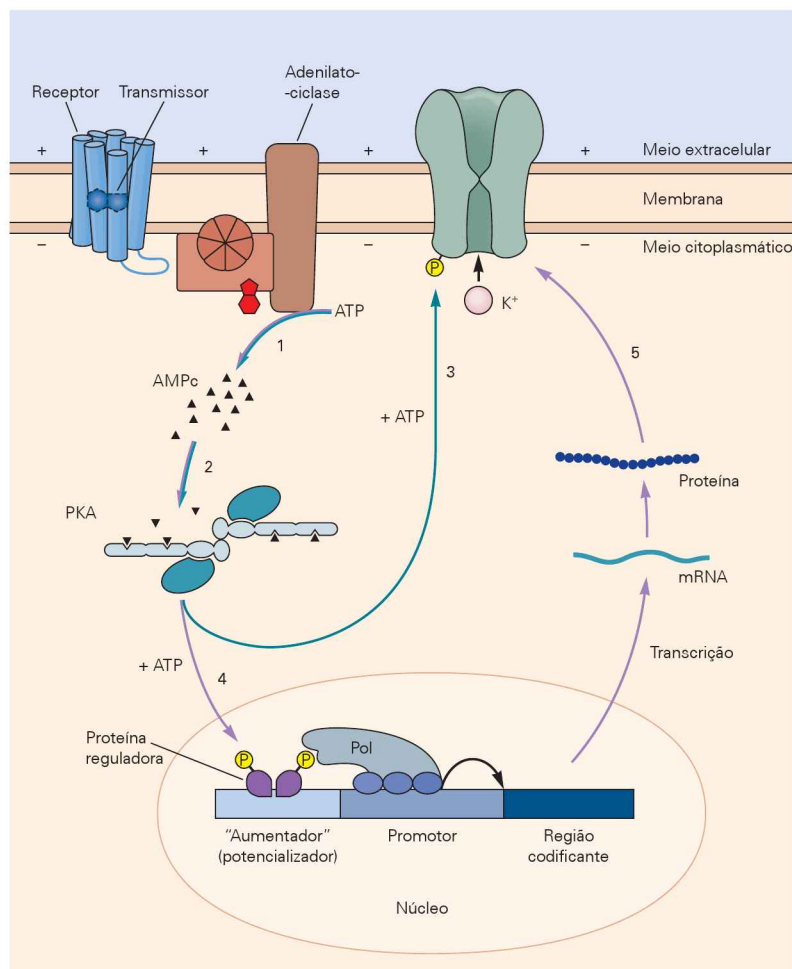
A sinalização entre neurônios ocorre quando neurotransmissores se ligam a seus receptores pós-sinápticos. Duas classes distintas de receptores, ionotrópicos e metabotrópicos, diferem amplamente em mecanismo bioquímico, duração da ação e funções fisiológicas.

A ligação de um neurotransmissor a um receptor ionotrópico abre diretamente um canal, que é parte da macromolécula receptora. Esses receptores ativados por ligantes produzem um tipo de ação sináptica mais rápida e mais breve, durando apenas alguns milissegundos. Essa transmissão sináptica rápida medeia a maioria das ações motoras e o processamento sensorial.

Efeitos mais duradouros de transmissores são mediados por dois tipos principais de receptores metabotrópicos: os receptores acoplados à proteína G e os receptores tirosina-quinase. Os receptores acoplados à proteína G são proteínas integrais de membrana com sete segmentos transmembrana. Eles são membros de uma grande superfamília gênica e todos agem por meio de proteínas G, tanto ativando cascatas de segundos mensageiros quanto alterando diretamente a atividade de canais iônicos. Segundos mensageiros proeminentes são o AMPc e os produtos de hidrólise dos fosfolipídeos: IP_3, diacilglicerol e ácido araquidônico.

Muitas ações de segundos mensageiros envolvem a fosforilação de uma variedade de proteínas-alvo, incluindo canais iônicos, mudando, assim, o estado funcional de canais. Essas ações de segundos mensageiros geralmente duram de segundos a minutos e, portanto, não medeiam respostas rápidas. Em vez disso, elas modulam a força e a eficiência da transmissão sináptica rápida – por modulação da liberação de transmissores ou da responsividade de receptores ionotrópicos ao ligante – ou a excitabilidade elétrica das células pós-sinápticas. As ações de segundos mensageiros não apenas abrem os canais iônicos, como fazem as ações sinapses rápidas mediadas por receptores ionotrópicos, mas também fecham canais que normalmente estão abertos na ausência do transmissor, diminuindo, assim, a condutância da membrana.

Essas ações moduladoras são importantes na produção de estados emocionais, no humor, no alerta e nas formas simples de aprendizado e memória. Considera-se que muitos distúrbios neurológicos e transtornos psiquiátricos, incluindo doença de Parkinson, depressão, ansiedade e esquizofrenia, envolvem alterações na transmissão sináptica dependente de receptores metabotrópicos. Fármacos que agem para aumentar ou diminuir a ativação de receptores metabotrópicos são importantes no tratamento dessas doenças.

Figura 11-15 Um único neurotransmissor pode ter efeitos tanto de curto prazo quanto de longo prazo sobre um canal iônico. Neste exemplo, uma exposição curta do neurotransmissor ativa o sistema AMPc de segundo mensageiro (**1**), que, por sua vez, ativa a PKA (**2**). A quinase fosforila um canal de K^+; esse canal produz um potencial sináptico que dura vários minutos e modifica a excitabilidade do neurônio (**3**). Com a ativação prolongada do receptor, a quinase transloca-se para o núcleo, onde fosforila um ou mais fatores de transcrição que iniciam a expressão gênica (**4**). Como resultado dessa síntese proteica induzida, as ações sinápticas são mais duradouras – fechamento do canal e mudanças na excitabilidade duram dias ou mais (**5**). (**Pol**, polimerase.)

Os efeitos duradouros de neurotransmissores envolvem mudanças na expressão gênica, alterações que podem persistir por dias ou mais. Essas ações mais permanentes são mediadas por muitos dos tipos de receptores e vias de segundos mensageiros que operam nas ações moduladoras de duração mais curta dos neurotransmissores. Entretanto, os processos de longo prazo podem requerer estimulação repetida dos receptores e ações mais prolongadas de segundos mensageiros. As mudanças na expressão gênica induzidas por alterações na sinapse são críticas para o armazenamento de longa duração da memória, como será visto nos Capítulos 66 e 67.

Steven A. Siegelbaum
David E. Clapham
James H. Schwartz

Leituras selecionadas

Berridge MJ. 2009. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. Biochim Biophys Acta 1793:933–940.

Brown DA, Passmore GM. 2009. Neural KCNQ (Kv7) channels. Br J Pharmacol 156:1185–1195.

Greengard P. 2001. The neurobiology of slow synaptic transmission. Science 294:1024–1030.

Hernandez CC, Zaika O, Tolstykh GP, Shapiro MS. 2008. Regulation of neural KCNQ channels: signalling pathways, structural motifs and functional implications. J Physiol 586:1811–1821.

Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. 2009. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. Physiol Rev 89:309–380.

Levitan IB. 1999. Modulation of ion channels by protein phosphorylation. How the brain works. Adv Second Messenger Phosphoprotein Res 33:3–22.

Milligan G, Kostenis E. 2006. Heterotrimeric G-proteins: a short history. Br J Pharmacol 147 (Suppl 1):S46–55.

Nishizuka Y. 2003. Discovery and prospect of protein kinase C research: epilogue. J Biochem 133:155–158.

Schwartz JH. 2001. The many dimensions of cAMP signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 98:13482–13484.

Suh BC, Hille B. 2008. PIP2 is a necessary cofactor for ion channel function: how and why? Annu Rev Biophys 37:175–195.

Referências

Adams PR, Jones SW, Pennefather P, Brown DA, Koch C, Lancaster B. 1986. Slow synaptic transmission in frog sympathetic ganglia. J Exp Biol 124:259–285.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Carnegie GK, Means CK, Scott JD. 2009. A-kinase anchoring proteins: from protein complexes to physiology and disease. IUBMB Life 61:394–406.

Chen Z, Gibson TB, Robinson F, Silvestro L, Pearson G, Xu B, Wright A, Vanderbilt C, Cobb MH. 2001 MAP kinases. Chem Rev 101:2449–2476.

Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. 1993. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 62:453–481.

Francis SH, Corbin JD. 1994. Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases. Annu Rev Physiol 56:237–272.

Frielle T, Kobilka B, Dohlman H, Caron MG, Lefkowitz RJ. 1989. The β-adrenergic receptor and other receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. In: S Chien (ed). *Molecular Biology in Physiology*, pp. 79–91. New York: Raven.

Greenberg SM, Castellucci VF, Bayley H, Schwartz JH. 1987. A molecular mechanism for long-term sensitization in *Aplysia*. Nature 329:62–65.

Halpain S, Girault JA, Greengard P. 1990. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. Nature 343:369–372.

Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. 1987. The βγ subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K^+ channel in heart. Nature 325:321–326.

Murphy RC, Fitzpatrick FA (eds). 1990. Arachidonate related lipid mediators. Methods Enzymol 187:1–683.

Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowith JB. 1986. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 55:69–102.

Osten P, Valsamis L, Harris A, Sacktor TC. 1996. Protein synthesis-dependent formation of protein kinase Mzeta in long-term potentiation. J Neurosci 16:2444–2451.

Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM, Hille B. 1985. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. Nature 317:536–538.

Piomelli D, Volterra A, Dale N, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, Belardetti F. 1987. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messengers for presynaptic inhibition of *Aplysia* sensory cells. Nature 328:38–43.

Shuster MJ, Camardo JS, Siegelbaum SA, Kandel ER. 1985. Cyclic AMP-dependent protein kinase closes the serotonin-sensitive K+ channels of Aplysia sensory neurones in cell-free membrane patches. Nature 313:392–395.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1994. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 7th ed. Amsterdam: Elsevier.

Siegelbaum SA, Camardo JS, Kandel ER. 1982. Serotonin and cyclic AMP close single K^+ channels in *Aplysia* sensory neurones. Nature 299:413–417.

Soejima M, Noma A. 1984. Mode of regulation of the ACh-sensitive K-channel by the muscarinic receptor in rabbit atrial cells. Pflugers Arch 400:424–431.

Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. 2001. Small GTP-binding proteins. Physiol Rev 81:153–208.

Tedford HW, Zamponi GW. 2006. Direct G protein modulation of Cav2 calcium channels. Pharmacol Rev 58:837–862.

Toda N, West TC. 1967. Interactions of K, Na, and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit. Am J Physiol 212:416–423.

Wayman GA, Lee YS, Tokumitsu H, Silva AJ, Soderling TR. 2008. Calmodulin-kinases: modulators of neuronal development and plasticity. Neuron 59:914–931.

12

Liberação de neurotransmissores

Algumas das mais notáveis habilidades do encéfalo, como memória e aprendizado, são consideradas como derivadas das propriedades elementares das sinapses químicas, em que neurotransmissores liberados da pré-sinapse ativam receptores pós-sinápticos. Nos últimos três capítulos, foi visto como receptores pós-sinápticos controlam canais iônicos e geram o potencial pós-sináptico. Aqui será considerado como eventos elétricos e bioquímicos no terminal pré-sináptico levam à secreção de neurotransmissores. No próximo capítulo, será examinada a química dos neurotransmissores em si.

A liberação de transmissores é regulada pela despolarização pré-sináptica

Quais sinais no terminal pré-sináptico levam à liberação de neurotransmissores? Bernard Katz e Ricardo Miledi demonstraram, pela primeira vez, a importância da despolarização da membrana pré-sináptica pelo disparo de um potencial de ação pré-sináptico. Para esse propósito, eles usaram as sinapses gigantes de uma lula, uma sinapse grande o suficiente para permitir a inserção de eletrodos nas estruturas pré e pós-sinápticas. Dois eletrodos são inseridos no terminal pré-sináptico – um para estimulação e outro para registro –, e um eletrodo é inserido na célula pós-sináptica para registro do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), o qual proporciona um índice da liberação de neurotransmissores (Figura 12-1A).

Quando o neurônio pré-sináptico é estimulado, ele dispara um potencial de ação e, depois de um curto período de tempo, um PEPS, suficientemente grande para desencadear um potencial de ação, é registrado na célula pós-sináptica. Katz e Miledi perguntaram-se, então, como o potencial pré-sináptico desencadeia a liberação de transmissores. Eles descobriram que, quando os canais de Na^+ dependentes de voltagem são bloqueados pela aplicação de tetrodotoxina, os sucessivos potenciais de ação tornam-se progressivamente menores. Quando o potencial de ação é reduzido em tamanho, o PEPS decresce de modo propor-

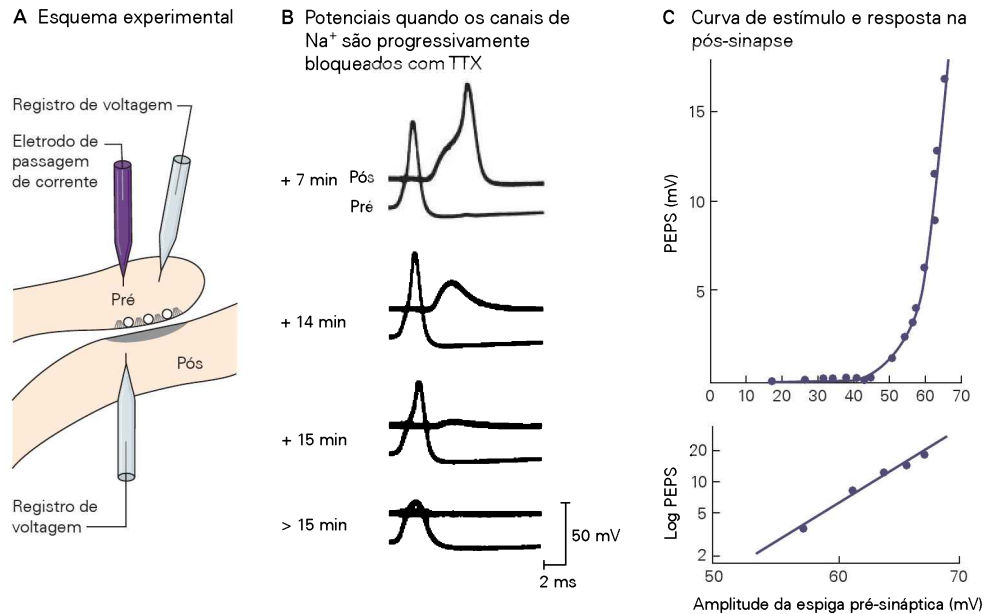



Figura 12-1 A liberação de transmissor é desencadeada por mudanças no potencial da membrana pré-sináptica. (Adaptada, com permissão, de Katz e Miledi, 1967a.)

A. Eletrodos de registro de voltagem são inseridos nas fibras pré e pós-sinápticas de sinapses gigantes no gânglio estrelado de uma lula. Um eletrodo de passagem de corrente também é inserido na pré-sinapse para provocar um potencial de ação pré-sináptico.

B. Tetrodotoxina (TTX) é adicionada à solução que banha a célula para bloquear os canais de Na^+ dependentes de voltagem que embasam o potencial de ação. A amplitude tanto do potencial de ação pré-sináptico quanto do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) decresce gradualmente à medida que os canais de Na^+ são bloqueados. Depois de 7 minutos, o potencial de ação pré-sináptico pode ainda produzir um PEPS supralimiar que desencadeia um potencial de ação na célula pós-sináptica. Depois de cerca de 14 a 15 minutos, a espiga pré-sináptica gradualmente torna-se menor e produz despolarizações pós-sinápticas menores. Quando a espiga pré-sináptica é reduzida para 40 mV ou menos, ela falha em produzir um PEPS. Portanto, o tamanho da despolarização pré-sináptica (indicado aqui pelo potencial de ação) controla a magnitude da liberação de transmissor.

C. Uma curva estímulo-resposta da liberação de neurotransmissor é determinada a partir da dependência da amplitude do PEPS em relação à amplitude do potencial de ação pré-sináptico. Essa relação é obtida pela estimulação do nervo pré-sináptico durante o inicio do bloqueio com TTX dos canais de Na^+ pré-sinápticos, quando há uma redução progressiva na amplitude do potencial de ação pré-sináptico e despolarização pós-sináptica. O gráfico superior demonstra que (1) um potencial de ação pré-sináptico de 40 mV é necessário para produzir um potencial pós-sináptico. Além desse limiar, há um aumento íngreme na amplitude do PEPS em resposta a pequenos aumentos na amplitude do potencial de ação pré-sináptico. O gráfico inferior demonstra que (2) a relação entre a espiga pré-sináptica e o PEPS é logarítmica. Em 10 mV, a espiga pré-sináptica produz um aumento de 10 vezes no PEPS.

cional (Figura 12-1B). Quando o bloqueio do canal de Na^+ se torna tão intenso de forma a reduzir a amplitude da espiga pré-sináptica abaixo de 40 mV (positivo em relação ao potencial de repouso), o PEPS desaparece completamente. Portanto, a quantidade de transmissor liberado (medido pelo tamanho da despolarização pós-sináptica) é uma função extremamente relacionada à quantidade de despolarização pré-sináptica (Figura 12-1C).

A seguir, Katz e Miledi investigaram como a despolarização pré-sináptica desencadeia a liberação de neurotransmissores. O potencial de ação é produzido por um influxo de Na^+ e um efluxo de K^+ através de canais dependentes de voltagem. Para determinar se o influxo de Na^+ e o efluxo de K^+ são necessários para desencadear a liberação de transmissores, Katz e Miledi bloquearam inicialmente os canais de Na^+ com tetrodotoxina. Eles questionaram, então, se a despolarização direta da membrana pré-sináptica, pela injeção de corrente, ainda desencadearia a liberação de transmissores. De fato, a despolarização da membrana pré-sináptica, acima do limiar de cerca de 40 mV em relação ao potencial de repouso, provocou um PEPS na célula pós-sináptica. Além desse limiar, o aumento da despolarização progressivamente leva a uma liberação cada vez maior de transmissores. Esse resultado mostra que, durante um potencial de ação normal, o influxo de Na^+ pré-sináptico não é necessário para a liberação. O influxo de Na^+ apenas é importante na medida em que ele despolariza a membrana o suficiente para que a liberação de transmissor ocorra (Figura 12-2B).

Para examinar a contribuição do efluxo de K^+ para a liberação de neurotransmissores, Katz e Miledi bloquearam os canais de K^+ dependentes de voltagem com tetraetilamônio, ao mesmo tempo em que bloquearam os canais de Na^+ regulados por voltagem com tetrodotoxina. Então, eles injetaram uma corrente despolarizante no terminal pré-sináptico e observaram que os PEPSs estavam normais em tamanho, indicando que havia ocorrido uma liberação normal de transmissores (Figura 12-2C). Portanto, nem o fluxo de Na^+, nem o fluxo de K^+ é necessário para a liberação de neurotransmissores.

Na presença de tetraetilamônio, o pulso de corrente provoca uma despolarização pré-sináptica sustentada, pois a corrente de K^+ que normalmente repolariza a membrana pré-sináptica está bloqueada. Como resultado, a liberação de transmissores é mantida pelo pulso da corrente, refletida na despolarização prolongada da célula pós-sináptica. A despolarização sustentada aumentou a precisão das medidas e permitiu a Katz e Miledi determinar uma curva completa de estímulo e resposta relacionando a despolarização pré-sináptica à liberação de neurotransmissores (Figura 12-2D). Eles confirmaram que a liberação de neurotransmissores depende de modo acentuado da despolarização pré-sináptica. Na faixa de despolarização na qual a liberação de neurotransmissores aumenta (40 a 70 mV positivos em relação ao nível de repouso), um aumento de 10 mV na despolarização produz um aumento de 10 vezes na liberação de neurotransmissores. A despolarização da membrana pré-sináptica acima de um limite superior não mais produz um aumento no potencial pós-sináptico.

A liberação é disparada pelo influxo de cálcio

A seguir, Katz e Miledi voltaram a atenção para os íons Ca^{2+}. Anteriormente, Katz e José del Castillo tinham visto que, aumentando a concentração de Ca^{2+} extracelular, aumentava a liberação de neurotransmissores, enquanto um decréscimo na concentração reduzia e, por fim, bloqueava a transmissão sináptica. Como a liberação de neurotransmissores é um processo intracelular, esses achados implicavam que a entrada do Ca^{2+} deveria influenciar a liberação.

Um trabalho prévio com axônios gigantes de lula havia identificado uma classe de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, cuja abertura resultava em grande influxo de Ca^{2+} devido ao potencial eletroquímica para a entrada desse íon. A concentração extracelular de Ca^{2+}, cerca de 2 mM em vertebrados, normalmente é 4 ordens de grandeza maior que a concentração intracelular, em torno de 10^{-7} M no repouso. Entretanto, porque esses canais estão distribuídos esparsamente ao longo do axônio, eles não podem, por sua conta, proporcionar corrente suficiente para produzir um potencial de ação regenerativo.

Katz e Miledi observaram que os canais de Ca^{2+} eram muito mais abundantes no terminal pré-sináptico. Ali, na presença de tetraetilamônio e tetrodotoxina, um pulso de corrente despolarizante algumas vezes era capaz de desencadear uma despolarização regenerativa dependente de Ca^{2+} extracelular, uma *espiga de cálcio*. Katz e Miledi propuseram então que o Ca^{2+} teria uma função dual. Ele transporta a carga despolarizante durante o potencial de ação (como o Na^+) e é um sinal químico especial, um se-

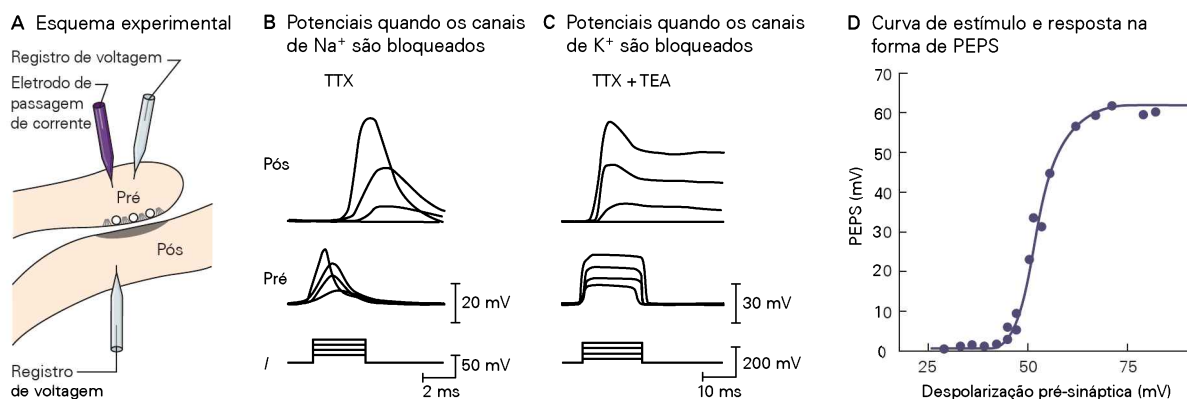



Figura 12-2 A liberação de transmissor não é desencadeada diretamente pela abertura de canais pré-sinápticos de Na^+ ou K^+ dependentes de voltagem. (Adaptada, com permissão, de Katz e Miledi, 1967a.)

A. Eletrodos de registro de voltagem são inseridos nas fibras pré- e pós-sinápticas de sinapses gigantes no gânglio estrelado de uma lula. Um eletrodo de passagem de corrente também é inserido na célula pré-sináptica.

B. A despolarização do terminal pré-sináptico com uma corrente injetada através do microeletrodo pode desencadear a liberação de neurotransmissor mesmo depois que os canais de Na^+ dependentes de voltagem estejam completamente bloqueados pela adição de tetrodotoxina (TTX) à solução que banha a preparação. Três conjuntos de registros representam (de baixo para cima) o pulso de corrente despolarizante injetado no terminal pré-sináptico (*I*), o potencial resultante no terminal pré-sináptico (**Pré**), e o PEPS gerado na célula pós-sináptica (**Pós**) pela liberação do transmissor. Pulsos de corrente progressivamente mais fortes na pré-sinapse produzem despolarizações correspondentemente maiores no terminal pré-sináptico. Quanto maior a despolarização pré-sináptica, maior o PEPS. A despolarização pré-sináptica não é mantida durante todo o período em que é aplicado o pulso de corrente despolarizante devido à ativação tardia dos canais de K^+ dependentes de voltagem, que leva à repolarização.

C. A liberação de transmissor ocorre mesmo depois de os canais de Na^+ dependentes de voltagem terem sido bloqueados com TTX *e* os canais de K^+ dependentes de voltagem terem sido bloqueados com tetraetilamônio (TEA). Neste experimento, TEA foi injetado no terminal pré-sináptico. Os três registros representam as mesmas medidas do painel B. Como os canais de K^+ pré-sinápticos estão bloqueados, a despolarização pré-sináptica é mantida durante o pulso de corrente. A grande despolarização sustentada na pré-sinapse produz grandes PEPSs sustentados.

D. O bloqueio dos canais de Na^+ e K^+ permite um controle preciso da voltagem pré-sináptica e a determinação completa da curva estímulo-resposta. Além de certo limiar (40 mV positivos em relação ao potencial de repouso), há uma relação íngreme entre despolarização pré-sináptica e liberação de neurotransmissor, medida pelo tamanho do PEPS. Despolarizações acima de determinado nível não causam um aumento adicional na liberação de neurotransmissor. O potencial pré-sináptico de repouso inicial foi de cerca de –70 mV.

gundo mensageiro, informando sobre as mudanças no potencial de membrana à maquinaria intracelular responsável pela liberação de neurotransmissores. Os íons cálcio servem como eficientes mensageiros devido a sua baixa concentração no repouso, cerca de 10^5 vezes mais baixa que a concentração de Na^+ no repouso. Como resultado, pequenas quantidades de íons que entram ou saem durante um potencial de ação podem levar a uma grande mudança percentual do Ca^{2+} intracelular, que desencadeia várias reações bioquímicas. Provas da importância dos canais de Ca^{2+} na liberação de neurotransmissores vieram de experimentos mais recentes usando toxinas que bloqueiam esses canais, as quais também bloqueiam a liberação de transmissores.

As propriedades dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos de lula foram medidas por Rodolfo Llinás e colaboradores. Usando a fixação de voltagem, Llinás despolarizou o terminal enquanto bloqueava os canais de Na^+ dependentes de voltagem com tetrodotoxina e os canais de K^+ com tetraetilamônio. Ele observou que despolarizações gradativas levavam a correntes gradativas de entrada de Ca^{2+}, as quais resultam em liberações gradativas de neurotransmissores (Figura 12-3). A corrente de Ca^{2+} é gradativa porque os canais de Ca^{2+} são dependentes de voltagem como os canais dependentes de voltagem de Na^+ e K^+. Entretanto, os canais de Ca^{2+} nos terminais de lula diferem dos canais de Na^+, pois não são inativados rapidamente e permanecem abertos enquanto durar a despolarização da pré-sinapse.

Figura 12-3 A liberação de transmissor é regulada pelo influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Os canais de Na^+ e K^+ sensíveis à voltagem em sinapses gigantes de lula foram bloqueados com tetrodotoxina e tetraetilamônio, respectivamente. A membrana pré-sináptica teve a voltagem fixada e o potencial de membrana mantido em seis níveis diferentes de controle da despolarização (**registro de baixo**). A amplitude da despolarização pós-sináptica (**registro de cima**) varia com o tamanho da corrente de entrada de Ca^{2+} na pré-sinapse (**registro do meio**) porque a quantidade de transmissor liberado está relacionada à concentração de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. O entalhe no registro do potencial pós-sináptico é um artefato que ocorre quando o potencial de controle na pré-sinapse é desligado. (Adaptada, com permissão, de Llinás e Heuser, 1977.)

Os canais de Ca^{2+} estão concentrados nos terminais pré-sinápticos nas *zonas ativas*, os locais de onde os neurotransmissores são liberados, exatamente em frente aos receptores pós-sinápticos (Figura 12-4). Os íons Ca^{2+} não se difundem por longas distâncias a partir do local de entrada, pois são rapidamente tamponados por proteínas ligantes de Ca^{2+}. Como resultado, o influxo de Ca^{2+} cria um aumento local agudo da concentração de Ca^{2+} nas zonas ativas. Esse aumento de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos pode ser visualizado usando-se marcadores fluorescentes sensíveis ao Ca^{2+} (Figura 12-4B). Um aspecto marcante na liberação de neurotransmissores em todas as sinapses é a dependência acentuada e não linear do influxo de Ca^{2+}; um aumento de duas vezes no influxo de Ca^{2+} pode aumentar a quantidade liberada de neurotransmissores em 16 vezes. Essa relação indica que, em algum local, o *sensor de Ca^{2+}*, a ligação cooperativa de diversos íons Ca^{2+} é necessária para desencadear a liberação.

A relação entre a concentração pré-sináptica de cálcio e a liberação

Quanto Ca^{2+} é necessário para induzir a liberação de neurotransmissores? Para responder a essa questão, Bert Sakmann e Erwin Neher e colaboradores mediram a transmissão sináptica no cálice de Held, uma sinapse grande do tronco encefálico que faz parte da via auditiva. Essa sinapse é especializada na transmissão rápida e confiável, de modo a permitir a localização do som no ambiente.

O cálice forma um terminal pré-sináptico em um formato de taça que engolfa o corpo celular pós-sináptico (Figura 12-5A). Para assegurar que cada potencial de ação fidedignamente resulte em transmissão sináptica, a sinapse em cálice inclui quase mil zonas ativas que funcionam como sinapses independentes. Em contrapartida, os terminais sinápticos de um neurônio típico no encéfalo contêm apenas uma única zona ativa. Como o terminal em cálice é grande, é possível inserir eletrodos em estruturas pré e pós-sinápticas, assim como nas sinapses gigantes de lula, e medir diretamente o acoplamento sináptico entre os dois compartimentos. Esse registro pareado permite a determinação precisa do curso temporal das atividades celulares pré e pós-sinápticas (Figura 12-5B).

Esses registros revelaram um atraso curto de 1 a 2 ms entre o início do potencial de ação pré-sináptico e o PEPS, que representa o que Sherrington denominou *atraso sináptico*. Como os canais de Ca^{2+} abrem mais lentamente que os canais de Na^+, a entrada do Ca^{2+} não começa no terminal pré-sináptico até que a repolarização da membrana comece. De modo surpreendente, uma vez que o Ca^{2+} entre no terminal, o neurotransmissor é rapidamente liberado com um atraso de apenas algumas centenas de microssegundos. Portanto, o atraso sináptico é atribuído em grande parte ao tempo necessário para a abertura dos canais de Ca^{2+}. A velocidade espantosa da ação do Ca^{2+} indica que, antes do influxo de Ca^{2+}, a maquinaria bioquímica que embasa o processo de liberação já deva existir em um estado aparelhado e pronto para ser acionado.

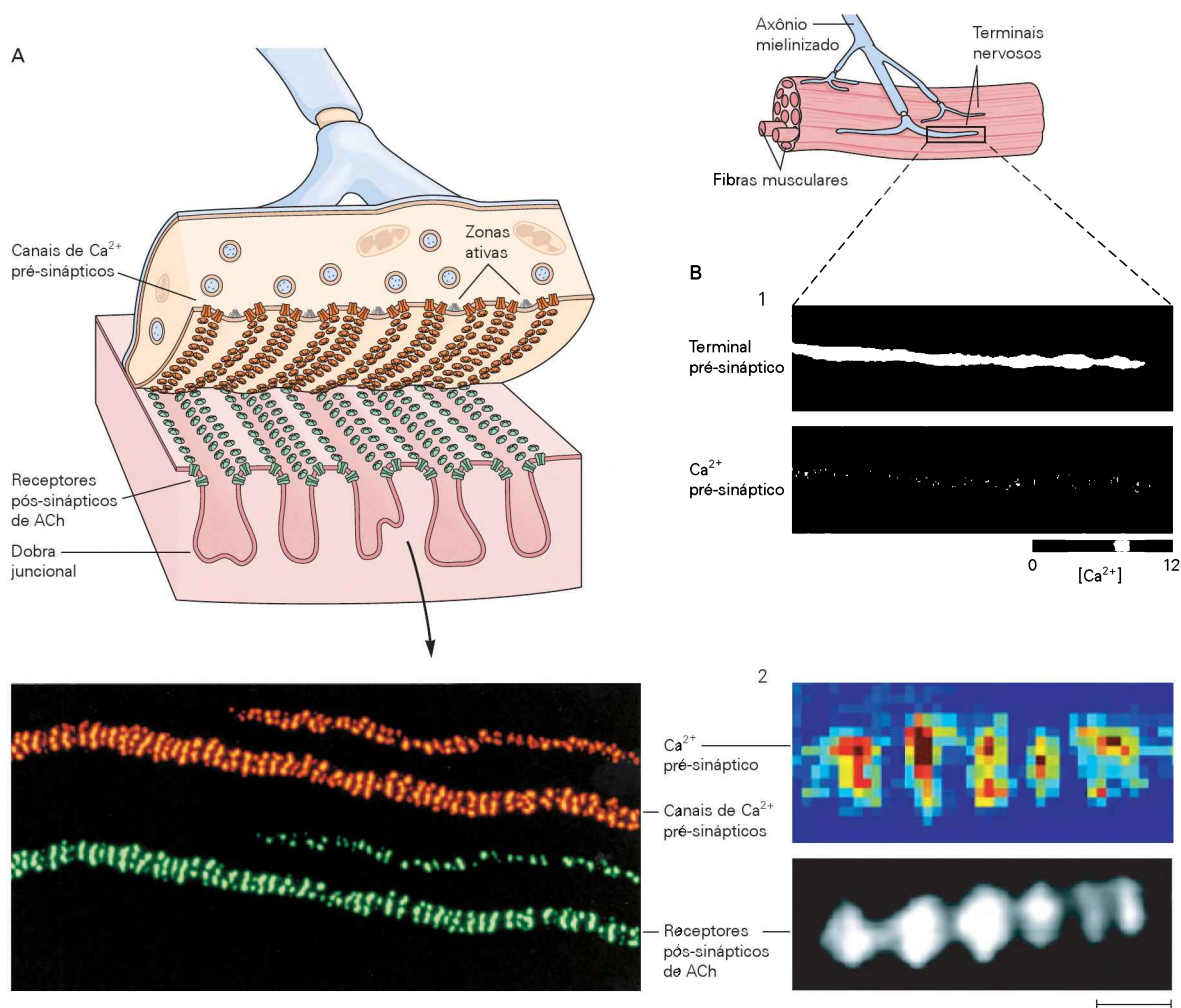



Figura 12-4 O influxo de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico durante a transmissão sináptica na junção neuromuscular está mais concentrado na zona ativa. Canais de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos nas placas motoras terminais são concentrados em frente aos agregados de receptores de acetilcolinas (ACh) nicotínicos na membrana muscular pós-sináptica. Dois desenhos mostram a junção neuromuscular em uma rã.

A. Uma visão ampliada da microanatomia da junção neuromuscular com o terminal pré-sináptico levantado. A imagem fluorescente mostra os canais de Ca^{2+} pré-sinápticos (marcados com uma toxina de molusco marinho que liga canais de Ca^{2+} conjugada com vermelho do Texas) e receptores de ACh pós-sinápticos (marcados com α-bungarotoxina fluorescente, que seletivamente liga receptores de ACh). As duas imagens normalmente são superpostas, mas foram separadas para facilitar a visualização. Os padrões de marcação com as duas sondas mostram o alinhamento quase perfeito das zonas ativas dos neurônios pré-sinápticos com as membranas pós-sinápticas contendo altas concentrações de receptores de ACh. (Reproduzida, com permissão, de Robitaille, Adler e Charlton, 1990.)

B. O influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos está localizado nas zonas ativas. O Ca^{2+} pode ser visualizado usando-se sondas fluorescentes sensíveis ao Ca^{2+}. **1.** Um terminal pré-sináptico na junção neuromuscular, com a sonda fura-2 em condições de repouso, é mostrado na imagem em preto e branco. A intensidade da fluorescência muda quando a sonda liga Ca^{2+}. Na imagem colorida, as mudanças na intensidade da fluorescência, vistas pela escala de cor, mostram locais bem definidos com alta concentração de Ca^{2+} intracelular em resposta a um único potencial de ação. A cor **vermelha** indica regiões com grande aumento da concentração de Ca^{2+}; a cor **azul** indica pequeno aumento na concentração de Ca^{2+}. Picos regulares de Ca^{2+} são vistos ao longo do terminal, correspondendo à localização dos canais de Ca^{2+} nas zonas ativas. **2.** A imagem colorida mostra uma visão ampliada de um pico dos níveis de Ca^{2+} no terminal. A imagem correspondente em preto e branco mostra a marcação fluorescente de receptores ACh nicotínicos na membrana pós-sináptica, ilustrando a boa correspondência espacial entre as áreas pré-sinápticas de influxo de Ca^{2+} e as áreas de receptores pós-sinápticos. A barra de escala representa 2 μm. (Reproduzida, com permissão, de Wachman et al., 2004.)

Um potencial de ação pré-sináptico normalmente produz apenas um aumento breve na concentração pré-sináptica de Ca^{2+}, pois os canais de Ca^{2+} abrem somente por um tempo curto. Além disso, o influxo de Ca^{2+} é localizado na zona ativa. Essas duas propriedades contribuem para um pulso local e concentrado de Ca^{2+} que induz uma rajada de liberação de neurotransmissores (Figura 12-5B). Como se pode ver, mais adiante, neste capítulo, a duração do potencial de ação regula a quantidade de Ca^{2+} que flui no terminal e, portanto, a quantidade de neurotransmissor liberado.

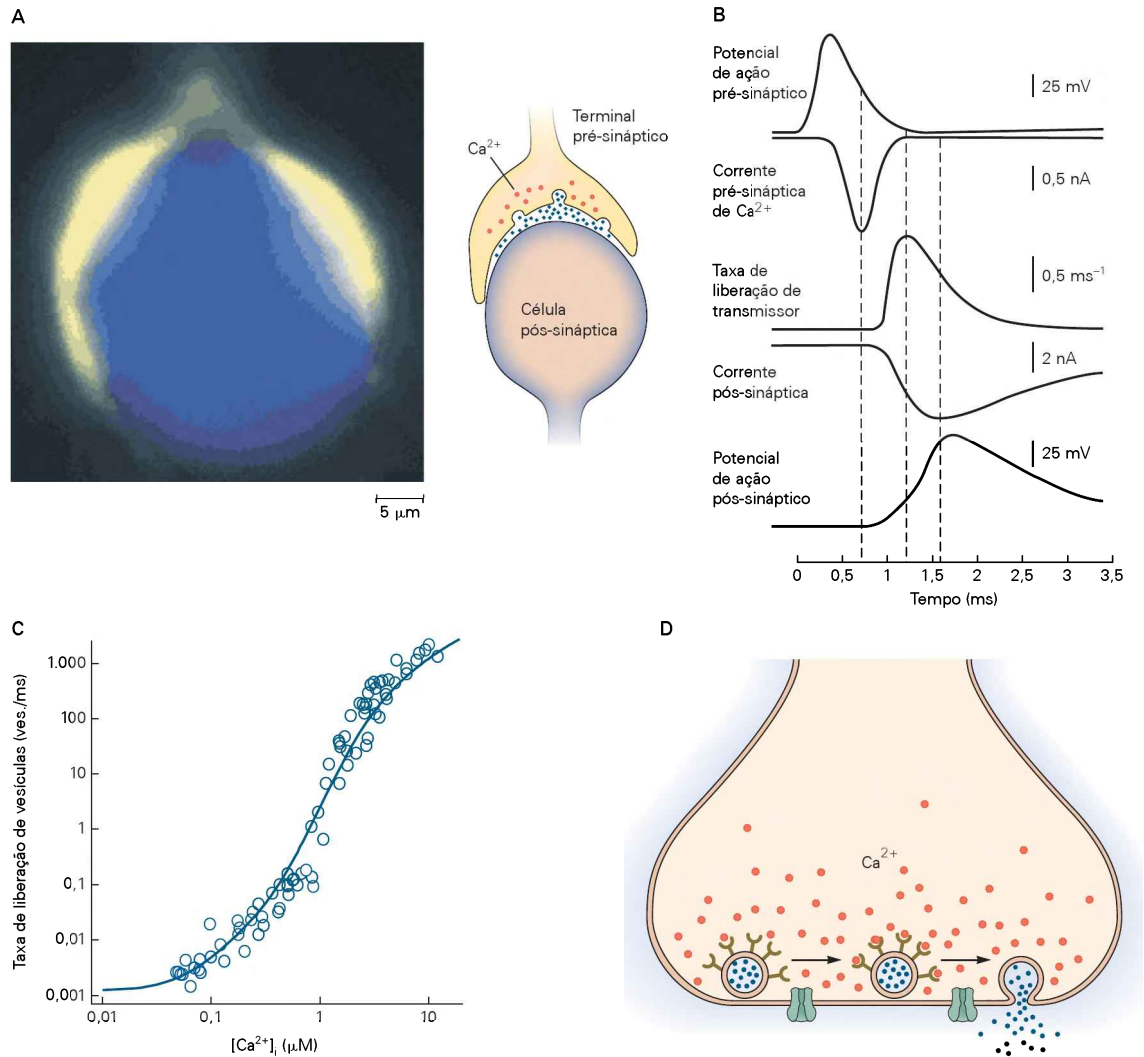



Figura 12-5 A relação precisa entre o Ca^{2+} pré-sináptico e a liberação de neurotransmissor em uma sinapse central tem sido medida. (Reproduzida, com permissão, de Meinrenken, Borst e Sakmann, 2003; e Sun et al., 2007.)

A. O grande terminal pré-sináptico do cálice de Held no tronco encefálico de mamíferos (em **amarelo**) engolfa o corpo da célula pós-sináptica (em **azul**). A imagem fluorescente à esquerda mostra o cálice preenchido com a sonda sensível ao Ca^{2+}.

B. Cursos temporais do potencial de ação pré-sináptico, da corrente de Ca^{2+} pré-sináptica, da taxa de liberação do neurotransmissor, da corrente pós-sináptica através dos receptores glutamatérgicos e do potencial de ação pós-sináptico. As **linhas tracejadas** mostram os picos de resposta para a corrente de Ca^{2+}, a liberação de neurotransmissor e o potencial pós-sináptico.

C. A liberação de transmissor é acentuadamente dependente da concentração de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. O cálice foi carregado com um composto ligante de Ca^{2+}, que libera o Ca^{2+} em resposta a um pulso de luz ultravioleta, e com uma sonda sensível ao Ca^{2+}, que permite medir quanto Ca^{2+} é liberado. Com o controle da intensidade da luz pode-se regular a quantidade de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico. O gráfico, em escala logarítmica, mostra a relação entre a concentração intracelular de Ca^{2+} e a taxa de vesículas liberadas. Os círculos representam as medidas de experimentos individuais, e a linha azul representa o ajuste dos dados a um modelo que considera que a liberação é desencadeada por um sensor principal de Ca^{2+}, que liga cinco íons Ca^{2+} de maneira cooperativa. Devido à relação não linear entre Ca^{2+} e liberação, pequenos aumentos na concentração de Ca^{2+} acima de 1 μM causam grandes aumentos na liberação.

D. A liberação de transmissor de uma vesícula requer a ligação de cinco íons Ca^{2+} a uma proteína vesicular ligante de Ca^{2+}. Na figura, a ligação de Ca^{2+} para desencadear a exocitose é mostrada como ocorrendo por cinco sensores presentes em uma vesícula. Na realidade, um único sensor liga vários íons Ca^{2+} para desencadear a liberação.

Para determinar quanto Ca^{2+} é necessário para desencadear a liberação, os grupos de Neher e Sakmann introduziram no terminal pré-sináptico uma forma inativa de Ca^{2+} que era conjugada a um *carreador* sensível à luz. Eles também colocaram nos terminais um composto fluorescente que se excita quando liga Ca^{2+} e que pode, portanto, ser usado em ensaios para avaliar a concentração intracelular de Ca^{2+}. Quando os íons Ca^{2+} eram liberados do carreador por um pulso de luz, os pesquisadores podiam desencadear a liberação de neurotransmissores por um aumento conhecido e uniforme da concentração de Ca^{2+}. Esses experimentos revelaram que um aumento na concentração de

Ca^{2+} menor que 1 μM é suficiente para induzir a liberação de algum neurotransmissor, mas que cerca de 10 a 30 μM são requeridos para a liberação da quantidade normalmente observada durante um potencial de ação. Aqui mais uma vez a relação entre concentração de Ca^{2+} e liberação de neurotransmissor é altamente não linear, sendo consistente com um modelo no qual quatro ou cinco íons Ca^{2+} devem se ligar ao sensor de cálcio para desencadear a liberação (Figura 12-5C, D).

Várias classes de canais de cálcio medeiam a liberação de transmissores

Canais de Ca^{2+} são encontrados em todos os neurônios e em muitas outras células. Nas células musculares esqueléticas e cardíacas, os canais de Ca^{2+} são importantes para o acoplamento excitação-contração; nas células endócrinas, eles medeiam a liberação de hormônios. Neurônios contêm cinco classes de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem – tipo L, tipo P/Q, tipo N, tipo R e tipo T –, cada uma codificada por genes ou famílias gênicas distintas. Cada tipo tem propriedades biofísicas e farmacológicas específicas, bem como funções fisiológicas distintas (Tabela 12-1).

Os canais de cálcio são proteínas multiméricas cujas propriedades distintas são determinadas por sua subunidade formadora do poro, a subunidade α_1. A subunidade α_1 é homóloga à subunidade α dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, composta por quatro repetições de um domínio com seis segmentos transmembrana que inclui o sensor de voltagem S4 e a região P de revestimento do poro (ver Figura 7-14). Os canais de Ca^{2+} também têm subunidades auxiliares (denominadas α_2, β, γ e δ) que modificam as propriedades do canal formado pela subunidade α_1.

Quatro dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem – L, P/Q, N e R – requerem despolarização bastante forte para serem ativados (diferenças de voltagem positivas despolarizando até –40 a –20 mV são necessárias) e, portanto, com frequência são referidos como canais de Ca^{2+} *ativados por alta voltagem*. Em contraste, canais do tipo T abrem em resposta a pequenas despolarizações em torno do limiar para gerar o potencial de ação (–60 a –40 mV) e, portanto, são chamados de canais de Ca^{2+} *ativados por baixa voltagem*. Como são ativados por pequenas mudanças no potencial de membrana, os canais do tipo T ajudam a controlar a excitabilidade no potencial de repouso e são importantes fontes de correntes excitatórias que conduzem o ritmo de atividades nos marca-passos de certas células no coração e no encéfalo.

Em neurônios, a liberação de neurotransmissores convencionais associados à transmissão sináptica rápida é mediada principalmente por canais de Ca^{2+} do tipo P/Q e N, pois são os canais concentrados nas zonas ativas. A localização dos canais do tipo N na junção neuromuscular de rãs tem sido visualizada usando-se toxinas marcadas com compostos fluorescentes que se ligam seletivamente a esses canais (ver Figura 12-4A). Os canais do tipo L não são encontrados nas zonas ativas e, portanto, não contribuem para a liberação rápida de neurotransmissores clássicos como glutamato e acetilcolina (ACh). Entretanto, o influxo de Ca^{2+} através de canais do tipo L é importante para as formas mais lentas de liberação que não ocorrem nas zonas ativas, como a liberação de neuropeptídeos por neurônios e a liberação de hormônios por células endócrinas. Como será visto a seguir, a regulação do influxo de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico controla a quantidade de neurotransmissor liberado e, portanto, a força da transmissão sináptica.

Canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem são responsáveis por certas doenças adquiridas e genéticas. Uma mutação puntual na subunidade α_1 dos canais P/Q está na base de uma forma hereditária de enxaqueca. Uma mutação da subunidade α_1 dos canais L inibe a inativação dependente de voltagem desses canais, que está na base da síndrome de Timothy, um distúrbio pervasivo do desenvolvimento, que envolve déficit cognitivo e uma forma grave de autismo. Pacientes com a síndrome de Lambert-Eaton, uma doença autoimune associada a fraqueza muscular, produzem anticorpos contra as subunidades α_1 dos canais do tipo L, reduzindo a corrente de Ca^{2+}.

Os transmissores são liberados em unidades *quanta*

Como o influxo de Ca^{2+} desencadeia a liberação? Katz e colaboradores possibilitaram a compreensão dessa questão mostrando que os neurotransmissores são liberados em quantidades delimitadas chamadas *quanta*. Cada *quantum* de neurotransmissor produz um potencial pós-sináptico

Tabela 12-1 Canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem em neurônios

Gene	Nome anterior	Tipo de canal de Ca^{2+}	Tecido	Bloqueador	Dependência de voltagem[1]	Função
$Ca_v1.1$-1.4	$\alpha_{1C, D, F, S}$	L	Músculos, neurônios	Di-hidropiridinas	AAV	Contração, liberação lenta
$Ca_v2.1$	α_{1A}	P/Q	Neurônios	ω-Agatoxina (veneno de aranha)	AAV	Liberação rápida (+++)
$Ca_v2.2$	α_{1B}	N	Neurônios	ω-Conotoxina (veneno de moluscos marinhos)	AAV	Liberação rápida (++)
$Ca_v2.3$	α_{1E}	R	Neurônios	SNX-482 (veneno de tarântula)	AAV	Liberação rápida (+)
$Ca_v3.1$-3.3	$\alpha_{1G, H, I}$	T	Músculos, neurônios	Mibefradil (seletividade limitada)	ABV	Ritmo em marca-passos

[1]**AAV**, ativados por alta voltagem; **ABV**, ativados por baixa voltagem.

de tamanho fixo denominado *potencial sináptico quântico*. O potencial pós-sináptico total é composto por uma grande quantidade de potenciais quânticos. Os PEPSs parecem ter uma amplitude levemente graduada apenas porque cada potencial quântico (ou unidade) é pequeno em relação ao potencial total.

Katz e Fatt obtiveram a primeira pista sobre a natureza quântica da transmissão sináptica em 1951, quando observaram potenciais pós-sinápticos espontâneos de cerca de 0,5 mV nas sinapses neuromusculares de rãs. Como potenciais de placa motora evocados pela estimulação neural, essas pequenas respostas despolarizantes foram maiores nos sítios de contato neuromuscular e diminuíram eletrotonicamente com a distância (ver Figura 9-5). Pequenos potenciais espontâneos têm sido observados em músculos e neurônios centrais. Como os potenciais pós-sinápticos nas sinapses neuromusculares de vertebrados são chamados de *potenciais de placa terminal motora*, Fatt e Katz denominaram esses potenciais espontâneos de *potenciais de placa terminal em miniatura*.

Vários resultados convenceram Fatt e Katz de que os potenciais de placa em miniatura refletiam respostas à liberação de pequenas quantidades de aceticolina (ACh), o neurotransmissor usado na sinapse neuromuscular. O curso temporal dos potenciais de placa em miniatura e os efeitos de vários fármacos sobre eles são indistinguíveis das propriedades dos potenciais de placa motora. Como os potenciais de placa motora, os potenciais em miniatura são aumentados e prolongados com prostigmina, um fármaco que bloqueia a hidrólise da ACh pela acetilcolinesterase. Por sua vez, eles são reduzidos e até mesmo abolidos por agentes que bloqueiam o receptor da ACh. Os potenciais de placa em miniatura representam respostas a pequenos pacotes de neurotransmissor que são espontaneamente liberados no terminal pré-sináptico na ausência de um potencial de ação. A frequência desses potenciais pode ser aumentada por uma pequena despolarização do terminal pré-sináptico. Eles desaparecem se o nervo motor pré-sináptico degenera e reaparecem quando uma nova sinapse motora é formada.

Como poderia ser explicado o tamanho pequeno e fixo do potencial em miniatura (cerca de 0,5 a 1 mV)? Del Castillo e Katz primeiro testaram a possibilidade de cada evento representar a resposta à abertura de um *único* receptor/canal de ACh. Pequenas quantidades de ACh aplicadas na placa motora do músculo de rã provocaram respostas pós-sinápticas despolarizantes muito menores que a resposta de 0,5 mV dos potenciais em miniatura. Esse achado esclareceu que o potencial de placa em miniatura representa a abertura de mais de um canal/receptor colinérgico. De fato, Katz e Miledi mais tarde foram capazes de estimar as respostas de voltagem a correntes elementares por um único canal/receptor colinérgico em torno de 0,3 μV (ver Capítulo 9). Com base nisso, o potencial em miniatura estimado em 0,5 mV representaria a soma de correntes elementares de cerca de 2 mil canais. Mais tarde, um trabalho mostrou que um potencial em miniatura é uma resposta à liberação sincrônica de aproximadamente 5 mil moléculas de ACh.

Qual é a relação entre os potenciais de placa motora evocados por estimulação nervosa e os pequenos e espontâneos potenciais de placa em miniatura? Essa questão foi abordada por del Castillo e Katz em um estudo de sinalização na sinapse neuromuscular banhada em uma solução com baixa concentração de Ca^{2+}. Sob essa condição, o potencial de placa é acentuadamente reduzido, de 70 mV para cerca de 0,5 a 2,5 mV. Além disso, nessas condições, a amplitude de cada potencial de placa sucessivo varia de modo aleatório de um estímulo para outro; com frequência, nenhuma resposta pode ser detectada (as denominadas *falhas*). Entretanto, a mínima resposta acima de zero – o PEPS unitário em resposta ao potencial de ação pré-sináptico – é idêntica em amplitude (cerca de 0,5 mV) e em forma aos potenciais de placa espontâneos em miniatura. É importante mencionar que a amplitude de cada potencial de placa é um múltiplo integral do potencial unitário (Figura 12-6).

Agora del Castillo e Katz podiam perguntar: Como o aumento de Ca^{2+} intracelular, que acompanha cada potencial de ação, afeta a liberação de neurotransmissores? Eles observaram que o aumento da concentração externa de Ca^{2+} não muda a amplitude do potencial sináptico unitário. Entretanto, a proporção de falhas diminui, e a incidência de respostas de maior amplitude (compostas de múltiplas unidades quânticas) aumenta. Essas observações mostram que um aumento na concentração externa de Ca^{2+} não aumenta o *tamanho* de um *quantum* de transmissor (i.e., o número de moléculas de ACh em cada *quantum*), mas, sim, atua para aumentar o número médio de *quanta* que são liberados em resposta ao potencial de ação pré-sináptico (Quadro 12-1). Quanto maior o influxo de Ca^{2+} no terminal, maior o número de *quanta* de neurotransmissor liberados.

Portanto, três descobertas levaram del Castillo e Katz a concluir que o neurotransmissor é liberado em pacotes com uma quantidade fixa de neurotransmissor, um *quantum*: a amplitude de um potencial de placa varia de maneira gradual em baixos níveis de liberação de ACh; o aumento da amplitude em cada passo é um múltiplo integral do potencial unitário; e o potencial unitário tem a mesma amplitude média dos potenciais espontâneos em miniatura.

Na ausência de um potencial de ação, a taxa de liberação quântica é baixa – apenas um *quantum* por segundo é liberado espontaneamente na placa terminal. Na presença de uma concentração extracelular normal de Ca^{2+}, o disparo de um potencial de ação no terminal pré-sináptico neuromuscular em vertebrados libera cerca de 150 *quanta*, cada um com 0,5 mV em amplitude, resultando em um grande potencial de placa. Portanto, quando o Ca^{2+} entra no terminal pré-sináptico durante o potencial de ação, ele aumenta intensamente a taxa de liberação quântica por um fator de 150 mil, desencadeando a liberação sincrônica de cerca de 150 *quanta* em aproximadamente 1 ms.

Os transmissores são armazenados e liberados por vesículas sinápticas

Quais aspectos anatômicos da célula poderiam justificar o *quantum* de neurotransmissores? As observações fisiológicas indicando que o neurotransmissor é liberado em *quanta* fixos coincidiram com a descoberta, por microscopia eletrônica, do acúmulo de pequenas vesículas elétron-lúcidas no terminal pré-sináptico. Del Castillo e Katz especularam que as vesículas são organelas para o armazenamento de neurotransmissores, onde cada vesícula armazena um

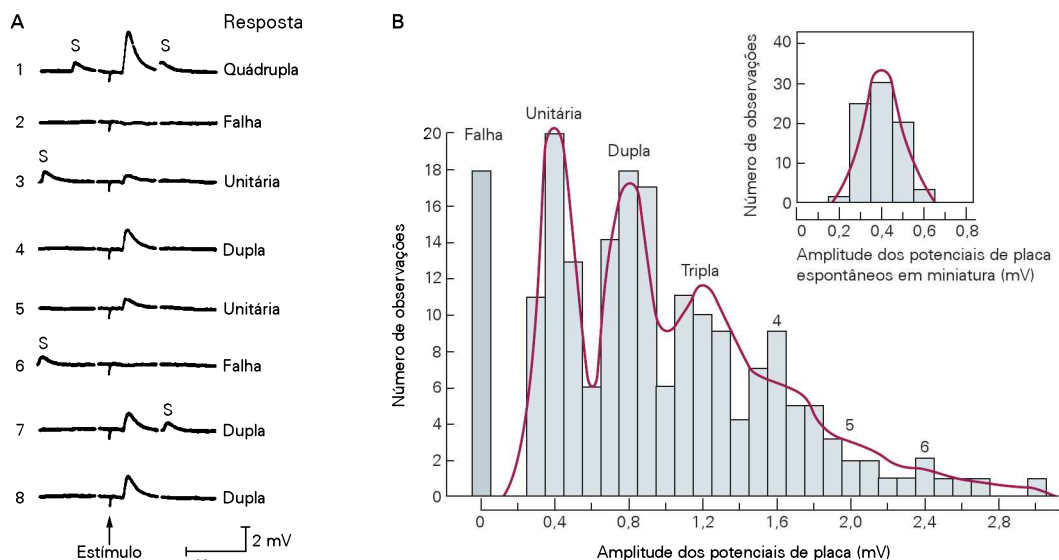



Figura 12-6 O neurotransmissor é liberado em incrementos fixos. Cada incremento ou *quantum* de neurotransmissor produz um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) unitário de amplitude fixa. A amplitude do PEPS evocado pela estimulação nervosa é, portanto, equivalente à amplitude do PEPS unitário multiplicado pelo número de *quanta* de neurotransmissor liberado.

A. Registros intracelulares de uma fibra muscular na placa motora terminal mostram a mudança no potencial pós-sináptico quando oito estímulos consecutivos de igual tamanho são aplicados ao nervo motor. Para reduzir a liberação de neurotransmissor e manter os potenciais de placa pequenos, o tecido é incubado em uma solução contendo baixos níveis de Ca^{2+} (e altos níveis de Mg^{2+}). As respostas pós-sinápticas aos estímulos variam. Dois impulsos pré-sinápticos não provocam PEPS (falha), dois produzem potenciais unitários, e os outros produzem PEPSs que têm amplitudes aproximadamente 2 a 4 vezes maiores que a amplitude do potencial unitário. Nota-se que o potencial de placa espontâneo em miniatura (**S**), que ocorre em intervalos aleatórios nos registros, tem o mesmo tamanho do potencial unitário. (Adaptada, com permissão, de Liley, 1956.)

B. Depois do registro de muitos potenciais de placa, o número de PEPSs correspondente a determinada amplitude foi plotado em função da amplitude. A distribuição das respostas mostra agrupamentos em picos. O primeiro pico, em 0 mV, representa as falhas. O primeiro pico de respostas, em 0,4 mV, representa o potencial unitário, a menor resposta provocada. A resposta unitária tem a mesma amplitude do potencial de placa espontâneo em miniatura (inserção), indicando que a unidade de resposta é causada por um único *quantum* de transmissor. Os outros picos no histograma são múltiplos integrais de amplitude do potencial unitário; isto é, as respostas são compostas de dois, três, quatro ou mais eventos quânticos.

O número de respostas sob cada pico dividido pelo número total de eventos no histograma é a probabilidade de que um único potencial de ação pré-sináptico desencadeie a liberação de um número de *quanta* que corresponde ao pico. Por exemplo, se há 30 eventos no pico correspondente à liberação de dois *quanta* em um total de 100 eventos registrados, a probabilidade de um potencial de ação pré-sináptico liberar exatamente dois *quanta* é de 30/100 ou 0,3. A probabilidade segue a distribuição de Poisson (**curva em vermelho**). Essa distribuição teórica é composta pela soma de várias funções de Gauss. A dispersão do pico unitário (desvio-padrão da função de Gauss) reflete o fato de que a quantidade de transmissor em um *quantum*, portanto, a amplitude da resposta pós-sináptica quântica, varia randomicamente em torno de um valor médio. Os sucessivos picos de Gauss alargam-se progressivamente por causa da soma linear da variabilidade associada de cada evento quântico com o número de *quanta*. A distribuição das amplitudes dos potenciais espontâneos em miniatura (inserção) está de acordo com uma curva de Gauss cuja largura é idêntica àquela observada na resposta sináptica unitária. (Adaptada, com permissão, de Boyd e Martin, 1956.)

quantum de neurotransmissor (totalizando vários milhares de moléculas), e cada vesícula libera seu conteúdo inteiramente na fenda sináptica de uma maneira tudo-ou-nada em sítios especializados de liberação.

Os sítios de liberação, as zonas ativas, contêm uma nuvem de vesículas sinápticas que se agrupam sobre um material eletronicamente denso anexo à face interna da membrana pré-sináptica (ver Figura 12-4A). Em todas as sinapses rápidas, as vesículas são claras, pequenas e ovoides, com um diâmetro de cerca de 40 nm. Embora a maioria das vesículas sinápticas não contate as zonas ativas, algumas estão fisicamente ligadas. Estas são chamadas de vesículas *ancoradas* e são consideradas disponíveis para liberação imediata. Na junção neuromuscular, as zonas ativas são estruturas lineares (ver Figura 12-4), enquanto, nas sinapses centrais, elas são estruturas na forma de disco, com área de cerca de 0,1 μm^2 e com projeções densas apontadas para o citoplasma. As zonas ativas sempre são localizadas precisamente em frente às regiões da membrana pós-sináptica que contêm os receptores de neurotransmissores. Portanto, especializações pré e pós-sinápticas estão funcional e morfologicamente sintonizadas. Como se verá mais tarde, várias proteínas essenciais das zonas ativas envolvidas na liberação de neurotransmissores têm sido identificadas e caracterizadas.

A transmissão quântica foi demonstrada em todas as sinapses químicas até agora examinadas, com apenas uma exceção: a sinapse entre os fotorreceptores e os neurônios bipolares na retina (Capítulo 26). Apesar disso, a eficiência da liberação de transmissor de uma única célula pré-

Quadro 12-1 Calculando a probabilidade de liberação de neurotransmissor

A liberação de um *quantum* de transmissor é um evento casual. O destino de cada *quantum* de transmissor em resposta a um potencial de ação tem apenas dois desfechos – o *quantum* é liberado ou não. Esse evento assemelha-se a um processo binomial ou de Bernoulli (similar a jogar uma moeda para ver se dá cara ou coroa).

A probabilidade de um *quantum* ser liberado por um potencial de ação independe da probabilidade de liberação de outros *quanta* por esse potencial de ação. Portanto, para uma população de *quanta* liberáveis, cada potencial de ação representa uma série de processos binomiais independentes (comparável a jogar um punhado de moedas para ver quantas delas dão cara).

Em uma distribuição binomial, p representa a probabilidade média de sucesso (i. e., a probabilidade de qualquer determinado *quantum* ser liberado) e q (igual a $1 - p$) representa a probabilidade média de falha. Tanto a probabilidade média (p) de liberação individual de um *quantum* quanto o número de *quanta* com possibilidade de liberação (n) são considerados constantes. (As vesículas são rapidamente reabastecidas de neurotransmissores depois de cada liberação.) O produto de n e p resulta em um valor médio m de *quanta* liberados para gerar o potencial de placa. Essa média é chamada de ***conteúdo quântico*** ou ***liberação quântica***.

O cálculo da probabilidade de liberação de neurotransmissor pode ser ilustrado no exemplo a seguir.

Considerando-se um terminal que tem um estoque de 5 *quanta* ($n = 5$) e assumindo-se $p = 0{,}1$, então q (a probabilidade de que um *quantum* individualmente não seja liberado) é igual a 0,9, ou $1 - p$. Sendo assim, pode-se determinar a probabilidade de que um estímulo não libere qualquer *quantum* (falha), libere um único *quantum*, libere dois *quanta* ou qualquer número de *quanta* (até n).

A probabilidade de que nenhum dos 5 *quanta* disponíveis seja liberado por determinado estímulo é o produto das probabilidades individuais de cada *quantum* de não ser liberado: $q^5 = (0{,}9)^5$, ou 0,59. Seriam esperadas, portanto, 59 falhas em 100 estímulos. A probabilidade de observar 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 *quanta* é representada pelos termos sucessivos da expansão binomial:

$$(q + p)^5 = q^5 \text{ (falhas)} + 5\,q^4p \text{ (1 } quantum\text{)} + 10\,q^3p^2 \text{ (2 } quanta\text{)} + 10\,q^2p^3 \text{ (3 } quanta\text{)} + 5\,qp^4 \text{ (4 } quanta\text{)} + p^5 \text{ (5 } quanta\text{)}.$$

Portanto, em 100 estímulos, a expansão binomial permitiria prever 33 respostas unitárias, 7 respostas duplas, uma resposta tripla e nenhuma resposta quádrupla ou quíntupla.

Os valores de m variam de aproximadamente 100 a 300 nas sinapses neuromusculares de vertebrados, nas sinapses gigantes de lula e nas sinapses centrais de *Aplysia*, a somente de 1 a 4 nas sinapses de gânglios simpáticos e da medula espinal de vertebrados. A probabilidade p de liberação também varia de altos valores como 0,7 em junção neuromuscular de rã e 0,9 de caranguejo para cerca de 0,1 em algumas sinapses centrais. As estimativas para o valor de n variam de 1.000 (em sinapses neuromusculares de vertebrados) para 1 (em terminais únicos de neurônios centrais).

Os parâmetros n e p são termos estatísticos; os processos físicos representados por eles não são completamente compreendidos. Como discutido neste capítulo, o transmissor está empacotado em vesículas sinápticas, e um *quantum* de transmissor corresponde a uma liberação do tipo tudo-ou-nada do conteúdo da vesícula. Embora o parâmetro n tenha sido considerado inicialmente como representante do número de *quanta* de neurotransmissor pronto para liberação (ou disponível), acredita-se agora que ele reflita o número de sítios de liberação ou zonas ativas nos terminais pré-sinápticos carregados com vesículas contendo o neurotransmissor.

Embora uma zona ativa tenha um número de vesículas ancoradas, há evidências de que um potencial de ação pré-sináptico pode desencadear a exocitose de, no máximo, uma vesícula por zona ativa. Embora o número de sítios de liberação seja considerado fixo, a fração carregada com vesículas é considerada variável.

O parâmetro p possivelmente represente uma probabilidade complexa dependente de pelo menos dois processos: o número de vesículas carregadas ou ancoradas em um sítio de liberação (um processo referido como mobilização vesicular) e a possibilidade de que um potencial de ação descarregue um *quantum* de neurotransmissor de determinada vesícula ancorada na zona ativa. Acredita-se que essa probabilidade seja dependente do influxo de Ca^{2+} durante um potencial de ação.

O tamanho "quântico" a é a resposta da membrana pós-sináptica à liberação de um único *quantum* de transmissor, e depende bastante das propriedades da célula pós-sináptica, como a resistência de entrada, a capacitância (a qual pode ser estimada de maneira independente) e a responsividade da membrana pós-sináptica ao neurotransmissor. Isso pode ser medido pela resposta da membrana pós-sináptica à aplicação de uma quantidade constante de neurotransmissor.

O tamanho médio da resposta sináptica E evocada por um potencial de ação depende, portanto, do produto do número total de *quanta* presente, da probabilidade que um *quantum* seja liberado individualmente e do tamanho da resposta ao *quantum*: $E = n \cdot p \cdot a$.

-sináptica para uma única célula pós-sináptica varia amplamente no sistema nervoso e depende de vários fatores: (1) o número de sinapses entre o par de células pré e pós-sinápticas (i. e., o número de botões pré-sinápticos que contatam a célula pós-sináptica); (2) o número de zonas ativas em cada terminal pré-sináptico; e (3) a probabilidade de um potencial de ação pré-sináptico desencadear a liberação de um ou mais *quanta* de neurotransmissor na zona ativa (Quadro 12-1).

No sistema nervoso central, a maioria dos terminais pré-sinápticos tem apenas uma única zona ativa, onde o potencial de ação normalmente libera, no máximo, um único *quantum* de transmissor de maneira tudo-ou-nada. Entretanto, em algumas sinapses centrais, como o cálice de Held, o terminal pré-sináptico pode conter muitas zonas ativas, e um único potencial de ação pode liberar um grande número de *quanta* de neurotransmissor. Os neurônios centrais também diferem no número de sinapses que

uma célula pré-sináptica típica estabelece com uma célula pós-sináptica típica. Enquanto a maioria dos neurônios centrais forma apenas algumas poucas sinapses com uma célula pós-sináptica qualquer, uma única fibra trepadeira forma até 10 mil terminais sobre um único neurônio de Purkinje no cerebelo. Finalmente, a probabilidade média de liberação de um neurotransmissor de uma única zona ativa também varia amplamente entre os diversos terminais pré-sinápticos, de menos de 0,1 (ou seja, com chance de 10% de liberação de neurotransmissor com a chegada de um potencial de ação pré-sináptico) até mais de 0,9. Essa ampla faixa de probabilidades pode ser observada até mesmo entre botões individuais de diferentes sinapses entre um tipo específico de célula pré-sináptica e um tipo específico de célula pós-sináptica.

Portanto, os neurônios centrais variam amplamente na eficiência e na confiabilidade da transmissão sináptica. A confiabilidade sináptica é definida como a probabilidade de que um potencial de ação na célula pré-sináptica leve a alguma resposta mensurável na célula pós-sináptica, ou seja, a probabilidade de que um potencial de ação libere um ou mais *quanta* de neurotransmissor. A eficiência refere-se à amplitude média da resposta sináptica, que depende da confiabilidade da transmissão sináptica e do tamanho médio da resposta quando ocorre a transmissão sináptica.

A maioria dos neurônios centrais estabelece sinapses com baixa probabilidade de liberação de transmissores. A alta taxa de falha de liberação desses transmissores na maioria dessas sinapses centrais não é um *defeito de fabricação* e serve a um propósito. Como discutido a seguir, esse aspecto permite que a liberação seja regulada ampla e dinamicamente, sendo importante para o aprendizado e a memória. Em conexões sinápticas em que a baixa probabilidade de liberação seria deletéria para a função, a limitação é superada aumentando-se o número de zonas ativas na sinapse, como no caso do cálice de Held e da sinapse neuromuscular. Ambos contêm centenas de zonas ativas independentes, onde um potencial libera de maneira confiável de 150 a 250 *quanta*, garantindo que os sinais pré-sinápticos resultem sempre em um potencial de ação pós-sináptico. A transmissão confiável na junção neuromuscular é essencial para a sobrevivência. Um animal não poderia sobreviver se sua capacidade de escapar de um predador fosse prejudicada por uma resposta de baixa probabilidade.

Nem toda sinalização química entre neurônios depende de sinapses. Algumas substâncias, como certos metabólitos de lipídeos e óxido nítrico (ver Capítulo 11), podem se difundir através da membrana. Outras podem se mover para fora dos terminais através de transportadores se sua concentração intracelular for suficientemente alta. Os transportadores de membrana para glutamato e ácido γ-aminobutírico (GABA) normalmente captam o neurotransmissor liberado na fenda sináptica por um potencial de ação pré-sináptico (ver Capítulo 13). Entretanto, em células gliais da retina, a direção do transporte de glutamato pode ser invertida sob determinadas condições, liberando glutamato na fenda via transportadores. Outras substâncias podem simplesmente vazar dos terminais em taxas baixas. De modo surpreendente, cerca de 90% da ACh que deixa o terminal sináptico na junção neuromuscular o faz por vazamento contínuo. Esse vazamento é ineficiente, porque é difuso e não é direcionado para receptores na placa terminal e porque é contínuo e diluído em vez de sincrônico e concentrado.

As vesículas sinápticas liberam neurotransmissores por exocitose e são recicladas por endocitose

A hipótese quântica de del Castillo e Katz tem sido amplamente confirmada por evidências experimentais diretas de que vesículas sinápticas são de fato pacotes de neurotransmissores e que elas liberam seus conteúdos diretamente por fusão com a membrana pré-sináptica, em um processo chamado de *exocitose*.

Há quarenta anos, Victor Whittaker descobriu que vesículas sinápticas nos terminais de nervos motores do órgão elétrico do peixe *Torpedo* contêm uma grande concentração de ACh. Mais tarde, Thomas Reese e John Heuser e colaboradores obtiveram micrografias eletrônicas de vesículas capturadas no momento da exocitose. Para observar esse breve evento, eles rapidamente congelaram as sinapses neuromusculares imergindo-as em hélio líquido em intervalos precisamente definidos depois da estimulação pré-sináptica. Além disso, eles aumentaram o número de *quanta* de neurotransmissor descarregado a cada impulso nervoso aplicando 4-aminopiridina, que bloqueia determinados canais de K^+ e aumenta a duração do potencial de ação e, consequentemente, o influxo de Ca^{2+}.

Essas técnicas proporcionaram imagens claras de vesículas sinápticas nas zonas ativas durante a exocitose. Por uma técnica chamada de *microscopia eletrônica por criofratura*, Reese e Heuser notaram deformações na membrana ao longo da zona ativa imediatamente após a atividade sináptica, as quais eles interpretaram como invaginações da membrana celular causadas pela fusão das vesículas. Essas deformações estendem-se ao longo de uma ou duas colunas de grandes partículas incomuns na membrana, visíveis nas margens da densidade pré-sináptica que agora acredita-se serem canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (Figura 12-7). A densidade das partículas (cerca de 1.500/μm^2) aproxima-se da densidade dos canais de Ca^{2+} essenciais para a liberação de transmissores. Além disso, a proximidade entre as partículas e o sítio de liberação está de acordo com o breve intervalo entre o início da corrente de Ca^{2+} e a liberação do neurotransmissor.

Finalmente, Heuser e Reese observaram que as deformações são transitórias; elas ocorrem apenas quando as vesículas são descarregadas e não persistem após a liberação dos transmissores. Secções finas à microscopia eletrônica revelaram estruturas em forma de ômega (Ω), com aparência de vesículas sinápticas que se fundiram com a membrana, antes do colapso completo entre as membranas (Figura 12-7B). Heuser e Reese confirmaram essa ideia ao variarem a concentração de 4-aminopiridina para alterar a quantidade de transmissor liberado, mostrando que o número de estruturas em forma de ômega está diretamente relacionado ao tamanho do PEPS. Esses estudos morfológicos permitiram, de maneira notável, evidenciar que a liberação de neurotransmissores das vesículas sinápticas ocorre por exocitose.

Após a exocitose, a membrana adicional fundida ao terminal pré-sináptico é recuperada. Quando Heuser e Reese obtiveram imagens dos terminais pré-sinápticos 10 a 20 segundos após a estimulação, eles observaram novas

Metade citoplasmática da membrana pré-sináptica (criofratura) **Membrana pré-sináptica (secção fina)**

A Membrana celular na sinapse

Arranjo linear de partículas intramembranosas

Fenda sináptica

B Exocitose

Fusões de vesículas

Fusões de vesículas

C Endocitose

Poços revestidos

100 nm

Poços e vesículas revestidas

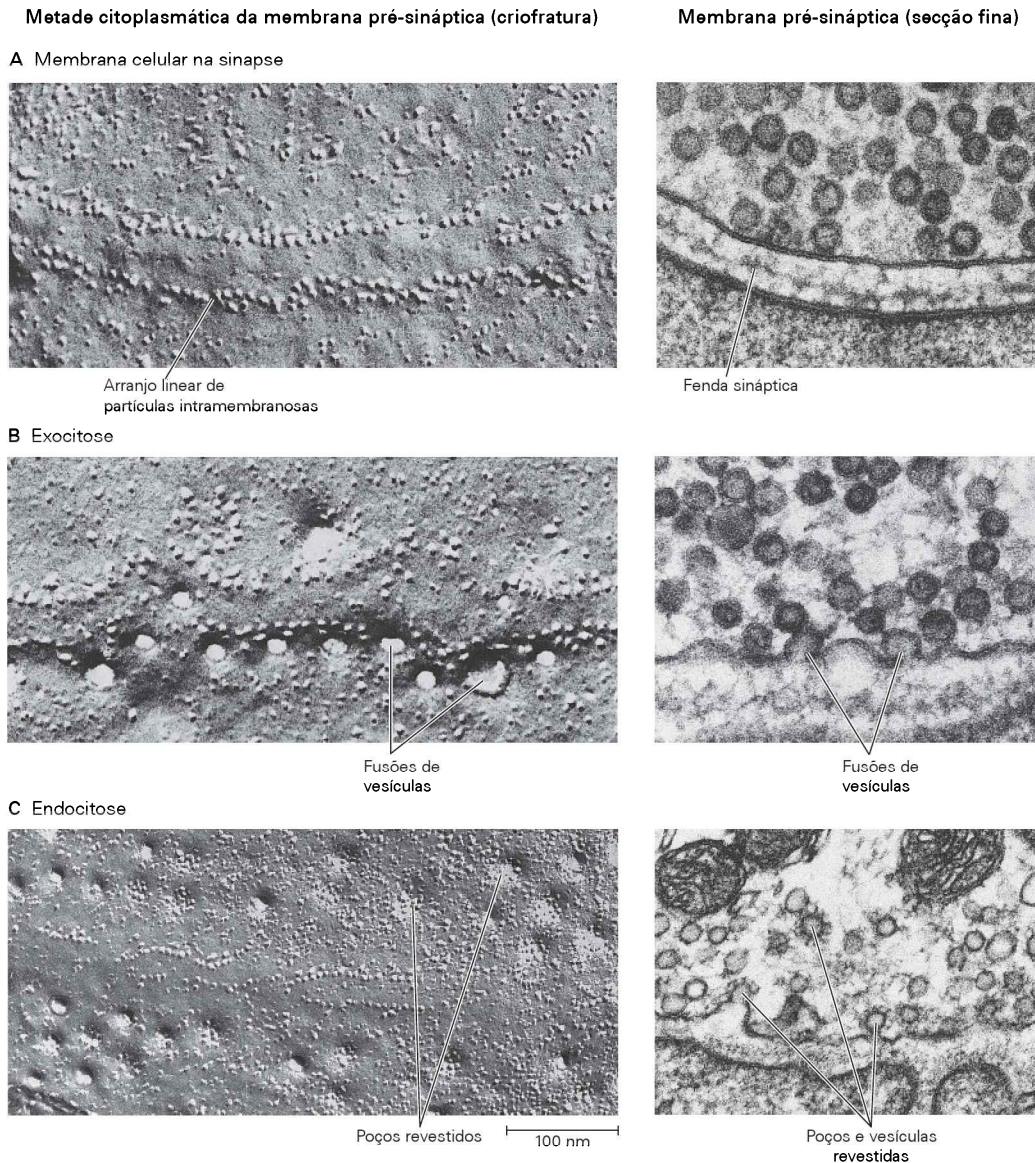



Figura 12-7 Vesículas sinápticas liberam neurotransmissor por exocitose e são recuperadas por endocitose. As imagens à esquerda são micrografias eletrônicas por criofratura de junções neuromusculares. Elas mostram o folheto citoplasmático da membrana pré-sináptica olhando-se da fenda sináptica. As imagens à direita são secções finas por microscopia eletrônica mostrando secções transversais do terminal sináptico, da fenda sináptica e da membrana muscular pós-sináptica. (Reproduzida, com permissão, de Heuser e Reese, 1981.)

A. Acredita-se que as colunas paralelas de partículas intramembranosas arranjadas em ambos os lados da zona ativa sejam canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem essenciais para a liberação de transmissor. A secção fina à direita mostra vesículas sinápticas adjacentes à zona ativa.

B. Vesículas sinápticas liberam neurotransmissor por fusão com a membrana plasmática (exocitose). Aqui, vesículas sinápticas são capturadas no ato da fusão com a membrana plasmática por congelamento rápido do tecido menos de 5 ms depois do estímulo de despolarização. Cada depressão na membrana plasmática representa a fusão de uma vesícula sináptica. Na micrografia à direita, a fusão vesicular é vista como estruturas em forma de ômega (Ω).

C. Depois da exocitose, a membrana das vesículas sinápticas é recuperada por endocitose. Dentro de cerca de 10 s depois da fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, formam-se poços revestidos. Dentro de mais 10 s, esses poços revestidos começam a estrangular a partir da membrana por endocitose e a formar as vesículas revestidas. Essas vesículas contêm proteínas de membrana da vesícula sináptica original e também moléculas capturadas do meio externo. As vesículas são recicladas nos terminais ou são transportadas para o corpo celular, onde os constituintes de membrana são degradados ou reciclados (ver Capítulo 4).

estruturas na membrana plasmática, os poços revestidos, os quais correspondem à recuperação da membrana por um processo denominado endocitose (Figura 12-7C). Vários segundos mais tarde, os poços revestidos são estrangulados e removidos da membrana e aparecem como vesículas revestidas no citoplasma. Como será visto a seguir, a endocitose pela formação de poços revestidos representa um dos vários meios de recuperação da membrana.

As medidas de capacitância proporcionam uma visão sobre a cinética da exocitose e da endocitose

Em certos neurônios com grandes terminais pré-sinápticos, o aumento da área da superfície da membrana plasmática durante a exocitose pode ser detectado por medidas elétricas conforme a capacitância da membrana aumenta. Como visto no Capítulo 6, a capacitância da membrana é proporcional à área de superfície. Neher descobriu que essa medida de capacitância poderia ser usada para monitorar a exocitose de células secretoras.

Em células cromafins suprarrenais (que liberam adrenalina e noradrenalina) e em mastócitos do peritônio de rato (que liberam histamina e serotonina), as vesículas elétron-densas são grandes o suficiente para permitir a medida do aumento na capacitância associada à fusão de uma única vesícula. A liberação de transmissor nessas células é acompanhada por um aumento gradual na capacitância, posteriormente seguido por um decréscimo, que reflete a recuperação e a reciclagem da membrana (Figura 12-8).

Em neurônios, as mudanças na capacitância causadas pela fusão de uma pequena e única vesícula sináptica são muito baixas para serem detectadas. Em certas preparações sinápticas que liberam um grande número de vesículas (como os terminais gigantes de neurônios bipolares na retina), a despolarização da membrana desencadeia um aumento suave e transitório na capacitância no terminal como resultado da exocitose e da recuperação da membrana de centenas de vesículas individuais (Figura 12-8C). Esses resultados fornecem medidas diretas das taxas de fusão e recuperação.

A exocitose envolve a formação de um poro de fusão temporário

Estudos morfológicos em mastócitos usando congelamento rápido sugerem que a exocitose depende da formação de um poro temporário de fusão que abrange a membrana da vesícula e a membrana plasmática. Em estudos eletrofisiológicos de aumentos da capacitância em mastócitos, um poro de fusão (como um canal) foi observado nos registros antes da fusão completa das vesículas à membrana plasmática. Esse poro de fusão começa a funcionar como um canal de condutância unitário de cerca de 200 pS, similar à condutância de um canal de junção comunicante, que também conecta duas membranas. Durante a exocitose, o poro dilata-se rapidamente, provavelmente de 5 para 50 nm de diâmetro, e a condutância aumenta de modo notável (Figura 12-9A).

O poro de fusão não é somente uma estrutura intermediária que leva à exocitose do neurotransmissor, já que o transmissor pode ser liberado através do poro antes da fusão completa. Isso foi mostrado primeiro por amperometria, um método que usa um eletrodo extracelular de fibra de carbono para detectar certos neurotransmissores aminérgicos, como serotonina, com base na reação eletroquímica entre o transmissor e o eletrodo que gera uma corrente elétrica proporcional à concentração local de transmissor. Com o disparo de um potencial em células serotonérgicas, ocorre um aumento grande e transitório na corrente do eletrodo, correspondendo à exocitose do conteúdo de uma única vesícula elétron-densa. Algumas vezes, esses grandes aumentos são precedidos por sinais de corrente menores e mais duradouros, que refletem o vazamento de transmissor através de um poro de fusão que oscila entre aberto e fechado várias vezes antes da fusão completa (Figura 12-9B).

O transmissor pode também ser liberado unicamente através de poros transitórios, isto é, sem o colapso completo da membrana vesicular na membrana plasmática. Medidas de capacitância tanto de vesículas grandes e elétron-densas quanto de vesículas pequenas e elétron-lúcidas em células neuroendócrinas mostram que o poro de fusão abre e fecha de modo rápido e reversível. A abertura e o fechamento reversíveis de um poro de fusão representam um método muito rápido de recuperação da membrana. As circunstâncias sob as quais as vesículas pequenas e elétron-lúcidas descarregam o transmissor em sinapses rápidas através do poro de fusão, em oposição ao colapso completo da membrana, são incertas.

Figura 12-8 (Ver página ao lado) **Mudanças na capacitância revelam o curso temporal da exocitose e da endocitose.**

A. Micrografias eletrônicas mostram mastócitos antes (**à esquerda**) e depois (**à direita**) da indução da exocitose. Mastócitos são células secretoras do sistema imunológico que contêm grandes vesículas elétron-densas preenchidas com o neurotransmissor histamina. A exocitose dessas vesículas normalmente é desencadeada pela ligação do antígeno complexado a uma imunoglobulina (IgE). Em condições experimentais, uma grande exocitose pode ser desencadeada pela inclusão de um análogo não hidrolisável de trifosfato de guanosina (GTP) em um eletrodo intracelular de registro. (Reproduzida, com permissão, de Lawson et al., 1977.)

B. Um aumento gradativo na capacitância reflete a fusão individual sucessiva de vesículas secretoras com a membrana plasmática de mastócitos. Os aumentos não são iguais devido à variabilidade da área da membrana das vesículas. Depois da exocitose, a membrana adicionada por fusão é recuperada por endocitose. A endocitose de vesículas individuais dá origem a um decréscimo gradativo na capacitância da membrana. Dessa maneira, a célula mantém o tamanho constante. A unidade é o fentofarad, fF, onde 1 fF = 0,1 μm^2 da área da membrana. (Adaptada, com permissão, de Fernandez, Neher e Gomperts, 1984.)

C. Os terminais pré-sinápticos gigantes de neurônios bipolares na retina têm mais de 5 μm de diâmetro, permitindo registros de capacitância da membrana e de correntes de Ca^{2+} com fixação de membrana. Uma despolarização curta com voltagem fixa do potencial de membrana (V_m) provoca uma corrente de Ca^{2+} grande e sustentada (I_{Ca}) e um aumento na concentração de Ca^{2+} intracelular, $[Ca]_i$. Isso resulta na fusão de vários milhares de pequenas vesículas sinápticas com a membrana plasmática, levando a um aumento na capacitância total da membrana. Os aumentos na capacitância causados pela fusão de vesículas individuais são pequenos demais para serem percebidos. Na medida em que a concentração interna de Ca^{2+} retorna ao nível de repouso com a repolarização, a área extra de membrana é recuperada, e a capacitância retorna ao nível basal. Os aumentos na capacitância e na concentração de Ca^{2+} duram mais do que a despolarização e a corrente de Ca^{2+} (ver escalas diferentes de tempo) devido à lentidão relativa da endocitose e do metabolismo do Ca^{2+}. (Micrografia reproduzida, com permissão, de Zenisek et al., 2004; registros adaptados, com permissão, de von Gersdorff e Matthews, 1994.)

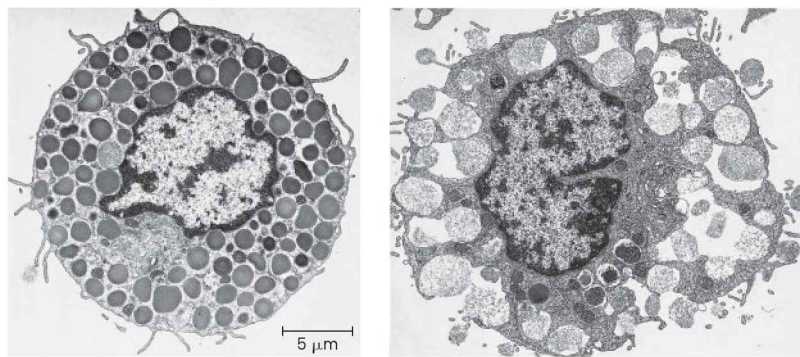
O ciclo da vesícula sináptica envolve vários passos

Um neurônio típico é capaz de manter uma alta taxa de liberação de neurotransmissor durante um disparo de alta frequência. Isso resulta da exocitose de um grande número de vesículas, maior do que o número presente originalmente no terminal pré-sináptico. Para reabastecer as vesículas que estão sendo rapidamente depletadas, as vesículas usadas são rapidamente recuperadas e recicladas. Como os terminais nervosos estão a alguma distância do corpo celular, a reposição de vesículas por síntese no corpo celular e transporte seria muito lenta para ser prática.

As vesículas sinápticas são liberadas e reutilizadas em um ciclo simples (Figura 12-10A). Elas são carregadas com neurotransmissor e agrupadas no terminal sináptico, sendo então ancoradas na zona ativa, onde sofrem um processo complexo de *ativação* que as torna capazes de responder ao sinal de Ca^{2+} que desencadeia o processo de fusão.

Existem três mecanismos para a recuperação da membrana vesicular sináptica após a exocitose e cada um tem um curso de tempo distinto. O primeiro e mais rápido mecanismo envolve a abertura e o fechamento reversível do poro de fusão, sem o colapso completo da membrana vesicular à membrana plasmática (Figura 12-10B1). Na via denominada *beija-e-fica*, a vesícula permanece na zona ativa após o fechamento do poro, pronta para um segundo evento de liberação. Na via denominada *beija-e-corre*,

A Mastócito antes e depois da exocitose de vesículas secretoras

5 μm

B Capacitância da membrana durante e depois da exocitose de vesículas de mastócitos

Durante a exocitose

Durante a recuperação da membrana

25 fF

30 s

C Terminal do neurônio bipolar da retina

V_m

I_{Ca}

20 ms

Capacitância (pF)

2,2

2,1

2,0

$[Ca]_i$ (μM)

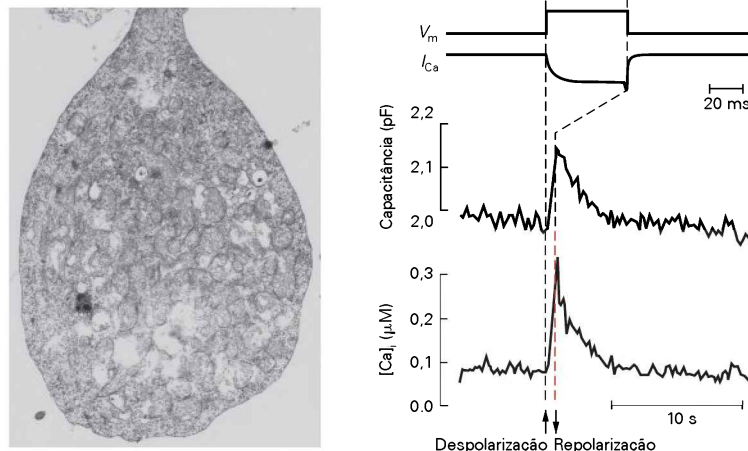
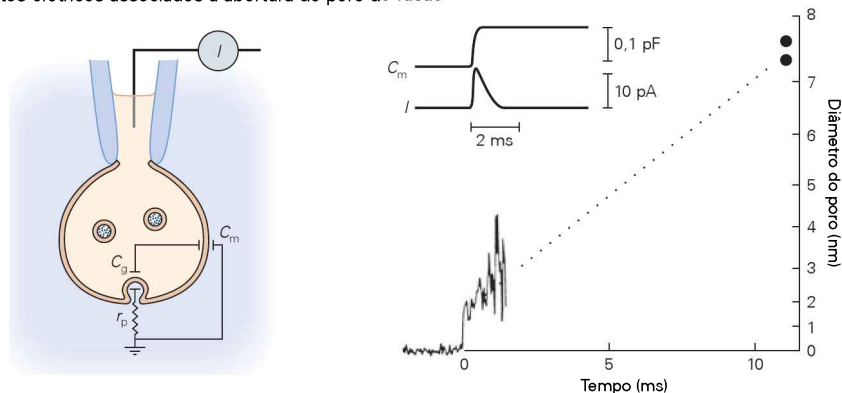
0,3

0,2

0,1

0,0

10 s

Despolarização Repolarização

A Eventos elétricos associados à abertura do poro de fusão

B Liberação de transmissor através do poro de fusão

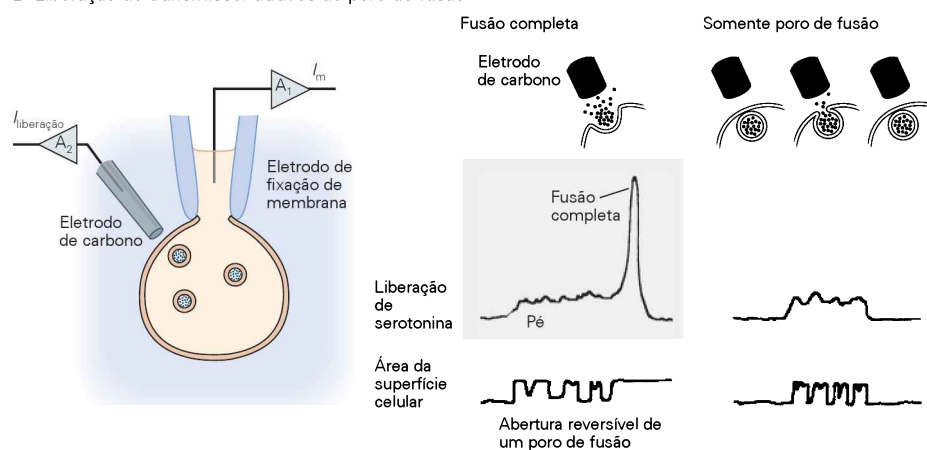



Figura 12-9 Parte dos neurotransmissores é liberada através de poros de fusão temporários.

A. O processo de fixação de membrana é usado para registrar correntes de membrana associadas à abertura de um poro de fusão. À medida que uma vesícula se funde com a membrana plasmática, a capacitância da vesícula (C_g) é inicialmente conectada à capacitância do resto da membrana da célula (C_m) pela alta resistência do poro de fusão (r_p). Como o potencial de membrana da vesícula (lado luminal negativo) normalmente é muito mais negativo que o potencial da membrana da célula, a carga flui da vesícula para a membrana da célula durante a fusão. A corrente transitória (I) está associada ao aumento na capacitância da membrana (C_m). A magnitude da condutância do poro de fusão (g_p) pode ser calculada a partir da constante de tempo da corrente transitória de acordo com $\tau = C_g r_p = C_g/g_p$. O diâmetro do poro pode ser calculado a partir da condutância do poro, considerando que o poro atravessa as duas camadas bilipídicas e está preenchido com uma solução cuja resistividade é igual à do citoplasma. No gráfico à direita, o poro mostra uma condutância inicial de cerca de 200 pS, similar à condutância de uma junção comunicante, correspondendo a um poro de 2 nm de diâmetro. O diâmetro e a condutância pequenos rapidamente aumentam à medida que o poro se dilata para 7 a 8 nm em 10 ms (**círculos cheios**). (Adaptada, com permissão, de Monck e Fernandez, 1992; Spruce et al., 1990.)

B. A liberação de transmissor é medida por amperometria. A voltagem celular é fixada utilizando-se um eletrodo intracelular, enquanto um eletrodo de fibra de carbono extracelular é prensado contra a superfície da célula. A grande voltagem aplicada na ponta do eletrodo de carbono oxida certos transmissores aminérgicos (como serotonina e noradrenalina). Essa oxidação em uma molécula gera um ou mais elétrons livres, o que resulta em uma corrente elétrica que é proporcional à quantidade de neurotransmissor liberado. A corrente pode ser registrada por um amplificador (A_2) conectado ao eletrodo de carbono. A corrente e a capacitância de membrana são registradas pelo eletrodo intracelular (A_1). Registros de liberação de transmissor e de medidas de capacitância de vesículas secretoras de mastócitos são mostrados à direita. Esses registros indicam que a serotonina pode ser liberada pela abertura e fechamento reversíveis do poro de fusão antes da fusão completa das membranas, ou mesmo pode ser liberada por essa abertura reversível sem que haja fusão completa posterior. Durante a breve fusão, quantidades pequenas de neurotransmissor escapam através do poro reversível, resultando em um sinal de baixo nível ("pé") que precede o pico de liberação de transmissor durante a fusão completa (ver a inserção para ilustração). Durante o "pé", a capacitância da membrana (que é proporcional à área da superfície) sofre mudanças reversíveis graduais à medida que os poros abrem e fecham. De fato, algumas vezes a abertura e o fechamento reversíveis do poro não são seguidos pela fusão completa, de modo que o neurotransmissor é liberado somente através do poro de fusão. (Adaptada, com permissão, de Neher, 1993.)

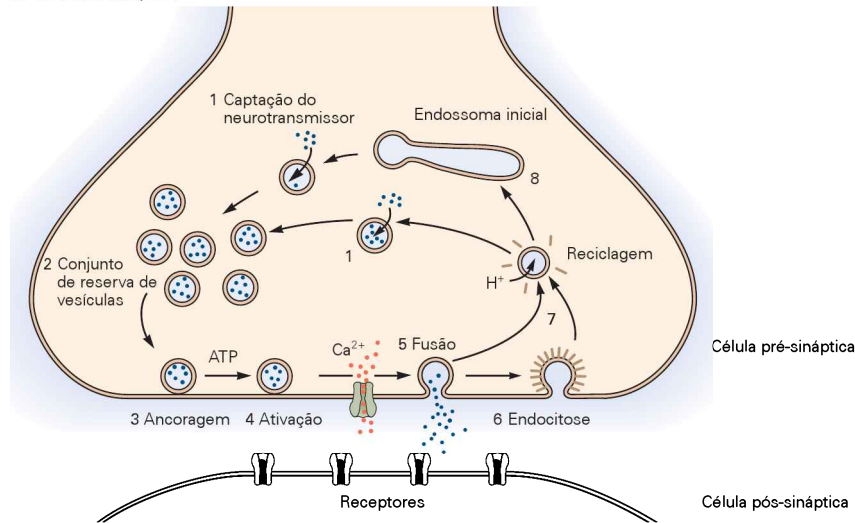
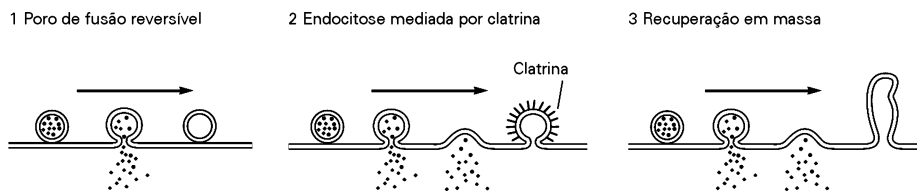



Figura 12-10 Ciclo da vesícula sináptica.

A. Vesículas sinápticas são preenchidas com neurotransmissores por transporte ativo (**etapa 1**) e reunidas formando um conjunto de reserva de vesículas (**etapa 2**). Vesículas cheias ancoram na zona ativa (**etapa 3**), onde sofrem uma reação de ativação dependente de ATP (**etapa 4**) que as torna competentes para a etapa de fusão com a membrana plasmática, que é dependente de Ca^{2+} (**etapa 5**). Depois de descarregar seu conteúdo, as vesículas sinápticas são recicladas por uma das várias vias de recuperação (ver parte B). Em uma via comum, a vesícula é recuperada pela endocitose mediada por clatrina (**etapa 6**) e reciclada diretamente (**etapa 7**) ou por endossomos (**etapa 8**).

B. Acredita-se que a recuperação de vesículas depois da descarga de neurotransmissor aconteça por três mecanismos com cinéticas distintas: **1.** O poro reversível de fusão é o mecanismo mais rápido para a reutilização das vesículas. A membrana vesicular não se funde completamente com a membrana plasmática, e o transmissor é liberado através do poro de fusão. A recuperação de vesículas requer apenas o fechamento do poro de fusão e, portanto, ocorre rapidamente, em dezenas a centenas de milissegundos. Essa via pode predominar em taxas de liberação baixas a normais. A vesícula usada pode tanto permanecer na membrana (beija-e-fica) quanto ser realocada da membrana para o conjunto de vesículas de reserva (beija-e-corre). **2.** No caminho clássico, a membrana adicional é recuperada por endocitose pelos poços revestidos com clatrina. Esses poços são encontrados por toda parte no terminal axonal, exceto nas zonas ativas. Essa via pode ser importante nas taxas de liberação de transmissão normais a altas. **3.** Na via de recuperação em massa, a membrana adicional reentra no terminal por brotamento de poços não revestidos. Essas cisternas não revestidas são formadas primariamente nas zonas ativas. Essa via pode ser usada apenas depois de altas taxas de liberação, e não durante o funcionamento comum da sinapse. (Adaptada, com permissão, de Schweizer, Betz e Augustine, 1995; Südhof, 2004.)

a vesícula deixa a zona ativa depois do fechamento do poro de fusão, mas é capaz de uma nova liberação rápida. Considera-se que as vesículas sejam recicladas preferencialmente por essas vias durante a estimulação em baixa frequência.

A estimulação em alta frequência recruta um segundo e mais lento mecanismo de reciclagem, que usa a proteína clatrina para recuperar a membrana vesicular depois da fusão com a membrana plasmática (ver Figura 12-10B2). (As vesículas revestidas com clatrina correspondem aos poços revestidos observados por Heuser e Reese.) Nessa via, a recuperação da membrana vesicular envolve a reciclagem através de um compartimento endossômico, antes que as vesículas possam ser reutilizadas. A reciclagem mediada pela clatrina requer até 1 minuto para ser completada e parece envolver o deslocamento da zona ativa para a membrana na zona vizinha (ver Figura 12-7).

Um terceiro mecanismo opera depois de estimulação prolongada em alta frequência. Sob essas condições, grandes invaginações de membrana no terminal pré-sináptico são visíveis, as quais, acredita-se, refletem a reciclagem da membrana por um processo denominado *recuperação em massa* (Figura 12-10B3).

A exocitose de vesículas sinápticas depende de uma maquinaria proteica altamente conservada

Bioquímicos têm isolado e purificado muitas proteínas essenciais das vesículas sinápticas, bem como suas proteínas associadas na membrana plasmática (Figura 12-11).

Uma classe de proteínas essenciais nas vesículas é a dos transportadores de neurotransmissores (Capítulo 13). Essas proteínas transmembrana usam a energia do gradiente de prótons através da membrana para bombear moléculas neurotransmissoras do citoplasma para dentro da vesícula, contra seu gradiente de concentração.

Outras proteínas da vesícula sináptica direcionam as vesículas aos seus sítios de liberação, participam na liberação de neurotransmissores por exocitose e medeiam a reciclagem das membranas das vesículas. A maquinaria proteica envolvida nesses três passos é conservada de vermes até seres humanos e forma a base da liberação regulada de neurotransmissores. Cada um desses passos será considerado separadamente.

As sinapsinas são importantes para a contenção e a mobilização das vesículas

As vesículas fora da zona ativa são conjuntos de reserva de neurotransmissores. Paul Greengard descobriu uma família de proteínas, as *sinapsinas*, que são reguladores importantes do conjunto de reserva de vesículas (Figura 12-11). As sinapsinas são proteínas periféricas de membrana que são ligadas à superfície citoplasmática das vesículas sinápticas. Elas também ligam trifosfato de adenosina (ATP) e actina.

As sinapsinas são substratos tanto para a proteína-quinase A (PKA) quanto para a proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina do tipo I (CaMKI, de *Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase I*). Quando o terminal nervoso é despolarizado e o Ca^{2+} entra, as sinapsinas tornam-se fosforiladas pela quinase e são liberadas das vesículas, um passo que, acredita-se, é fundamental para mobilizar o conjunto de vesículas de reserva. De fato, deleção genética das sinapsinas ou aplicação de anticorpos para sinapsinas leva ao decréscimo do número de vesículas sinápticas no terminal nervoso e ao decréscimo na capacidade do terminal em manter uma alta taxa de liberação de neurotransmissores durante uma estimulação repetitiva.

As proteínas SNAREs catalisam a fusão das vesículas com a membrana plasmática

Sendo a membrana bilipídica uma estrutura estável, a fusão da vesícula sináptica e da membrana plasmática deve superar uma grande e desfavorável barreira energética. Isso é feito por uma família de proteínas de fusão, as quais são agora conhecidas como SNAREs (de *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*, receptor proteico solúvel de fixação de fator sensível à N-etilmaleimida) (Figura 12-12).

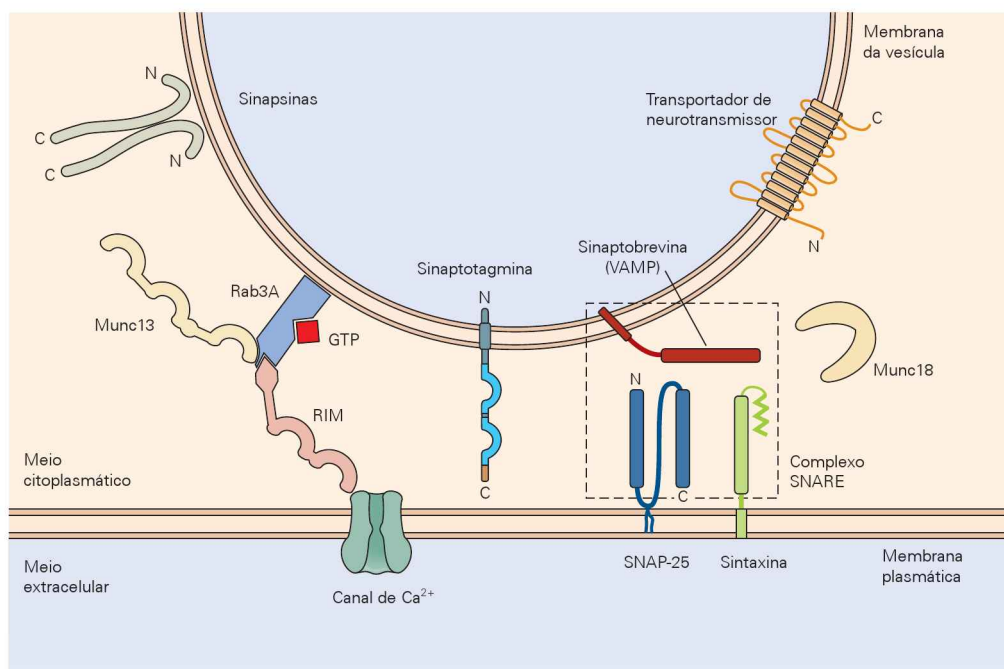



Figura 12-11 Uma rede proteica regula a exocitose da vesícula sináptica e a reciclagem da membrana. O esquema mostra algumas proteínas essenciais das vesículas sinápticas e da membrana plasmática na zona ativa e suas interações. A exocitose é mediada pela formação do complexo SNARE (**quadrado tracejado**), que resulta da interação forte entre a proteína sinaptobrevina (ou VAMP) na membrana da vesícula sináptica e as proteínas sintaxina e SNAP-25 na membrana plasmática. Munc18 interage com o complexo SNARE e é essencial para a fusão vesicular. Um segundo complexo proteico ocorre quando a proteína Rab3 de vesícula se liga às proteínas citoplasmáticas Munc13 e RIM. Os complexos SNARE e Rab3 são funcionalmente conectados devido à interação entre a sintaxina e a Munc13. O complexo sintaxina-Munc13 provavelmente inibe a formação do complexo SNARE. A proteína de vesícula sinaptotagmina serve como um sensor de Ca^{2+} para exocitose e também interage com a proteína RIM. Vesículas sinápticas também contêm transportadores de membrana necessários para a captação de neurotransmissores. A proteína periférica de membrana vesicular, a sinapsina, é importante na regulação da disponibilidade de vesículas do conjunto reserva.

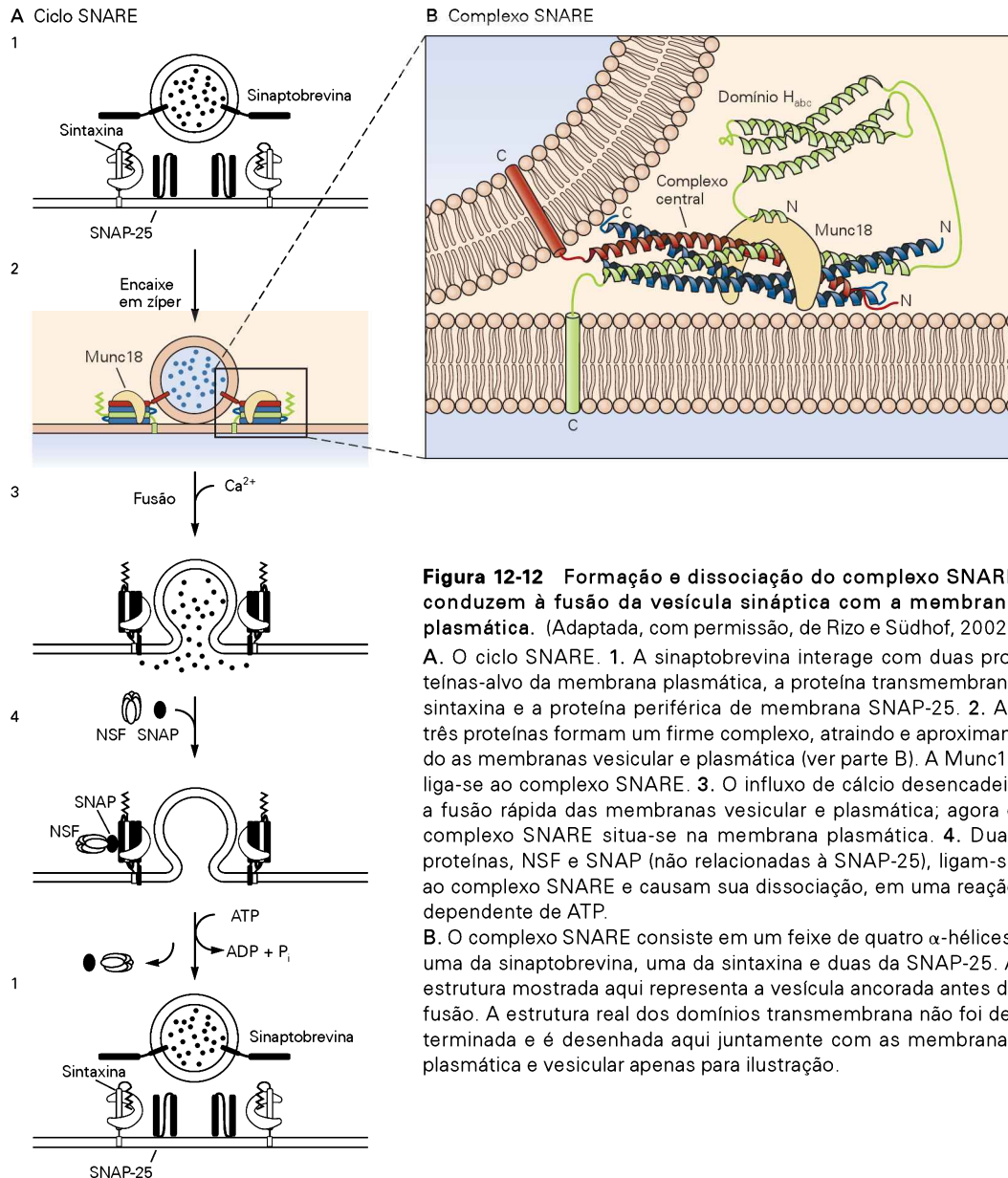



Figura 12-12 Formação e dissociação do complexo SNARE conduzem à fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática. (Adaptada, com permissão, de Rizo e Südhof, 2002.)
A. O ciclo SNARE. **1.** A sinaptobrevina interage com duas proteínas-alvo da membrana plasmática, a proteína transmembrana sintaxina e a proteína periférica de membrana SNAP-25. **2.** As três proteínas formam um firme complexo, atraindo e aproximando as membranas vesicular e plasmática (ver parte B). A Munc18 liga-se ao complexo SNARE. **3.** O influxo de cálcio desencadeia a fusão rápida das membranas vesicular e plasmática; agora o complexo SNARE situa-se na membrana plasmática. **4.** Duas proteínas, NSF e SNAP (não relacionadas à SNAP-25), ligam-se ao complexo SNARE e causam sua dissociação, em uma reação dependente de ATP.
B. O complexo SNARE consiste em um feixe de quatro α-hélices, uma da sinaptobrevina, uma da sintaxina e duas da SNAP-25. A estrutura mostrada aqui representa a vesícula ancorada antes da fusão. A estrutura real dos domínios transmembrana não foi determinada e é desenhada aqui juntamente com as membranas plasmática e vesicular apenas para ilustração.

As proteínas SNAREs estão envolvidas universalmente na fusão de membranas, desde leveduras a seres humanos. Elas medeiam tanto o tráfego constitutivo de membranas durante o movimento de proteínas do retículo endoplasmático para o Golgi e para a membrana plasmática, quanto o tráfego regulado de vesículas sinápticas por exocitose. Essas proteínas têm uma sequência bem conservada e um motivo específico (denominado motivo SNARE) de 60 resíduos de aminoácidos. Elas têm duas formas: as SNAREs vesiculares, ou v-SNAREs (localizadas nas membranas das vesículas), também conhecidas como R-SNAREs, devido ao envolvimento de um resíduo de arginina (R) em sua atividade, e as t-SNAREs (de *target-membrane SNAREs*, SNAREs de membrana-alvo, como a membrana plasmática), também conhecidas como Q-SNAREs, devido ao envolvimento de um resíduo de glutamina (Q) em sua atividade. Ensaios bioquímicos usando proteínas v- e t-SNAREs purificadas em solução determinaram que quatro motivos em α-hélices se envolvem fortemente em um complexo helicoidal na ligação entre as SNAREs (Figura 12-12B).

Cada vesícula sináptica contém um único tipo de proteína v-SNARE denominada sinaptobrevina, ou VAMP (de *vesicle-associated membrane protein*, proteína de membrana associada à vesícula). Diferentemente, as zonas ativas pré-sinápticas contêm dois tipos de proteínas t-SNAREs, sintaxina e SNAP-25 (de *synaptosomal-associated protein 25*, proteína de 25 kDa associada a sinaptossoma). (A sinaptobrevina e a sintaxina têm um motivo SNARE, enquanto a SNAP-25 tem dois.) A primeira pista de que sinaptobrevina, sintaxina e SNAP-25 estão envolvidas na fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática veio da descoberta de que as três proteínas são alvos das toxinas botulínica e tetânica, que são proteases bacterianas com po-

tente atividade de inibição sobre a liberação de neurotransmissores. James Rothman, então, adicionou a informação crucial de que essas proteínas interagem em um complexo bioquímico fortemente ajustado.

Como a formação do complexo SNARE direciona a fusão da vesícula sináptica? Durante a exocitose, o motivo SNARE da sinaptobrevina, na vesícula sináptica, forma um complexo firme com os motivos SNARE das proteínas SNAP-25 e sintaxina, na membrana plasmática (Figura 12-12). A estrutura cristalina do complexo SNARE sugere que esse complexo puxa e aproxima as membranas. O complexo ternário sinaptobrevina-sintaxina-SNAP-25 é extraordinariamente estável. Acredita-se que a energia liberada nessa assembleia aproxime as cargas negativas dos fosfolipídeos das membranas, justapondo e forçando-as a um estado intermediário de pré-fusão (Figura 12-12). Tal estado instável pode iniciar a formação do poro de fusão e contribuir para a rápida abertura e fechamento desse, observados em medidas eletrofisiológicas. Com base nos estudos que mostram que mutações na região transmembrana da sintaxina alteram a condutância do poro de fusão, acredita-se que as proteínas SNAREs possam formar parte do poro de fusão.

Entretanto, as proteínas SNAREs não explicam completamente a fusão das membranas vesicular e plasmática. Experimentos de reconstituição com as proteínas purificadas em vesículas lipídicas indicam que sinaptobrevina, sintaxina e SNAP-25 podem catalisar a fusão; contudo a reação *in vitro* mostra pequena regulação pelo Ca^{2+} e é muito mais lenta e menos eficiente que a fusão vesicular em sinapses. Outra proteína importante requerida para exocitose de vesículas sinápticas é a Munc18 (de *mammalian unc18 homolog*). Homólogos da Munc18, referidos como proteínas SM (proteína sec1 e proteína semelhante à Munc18), são essenciais para as reações de fusão intracelular em geral. A Munc18 liga-se à sintaxina antes de se formar o complexo SNARE por um mecanismo desconhecido. A deleção da Munc18 impede a fusão sináptica neuronal. O núcleo da maquinaria de fusão é, portanto, composto de proteínas SNAREs e SM que são moduladas por vários fatores acessórios específicos para determinadas reações do processo de fusão.

Depois da fusão, o complexo SNARE deve ser desfeito de maneira eficiente para que a reciclagem ocorra. Rothman descobriu que uma ATPase citoplasmática denominada proteína de fusão sensível à *N*-etilmaleimida (NSF, de *N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein*) se liga ao complexo SNARE via uma proteína adaptadora chamada de SNAP (de *soluble NSF-attachment protein*, proteína solúvel de fixação à NSF), não relacionada com a SNAP-25. NSF e SNAP usam a energia da hidrólise do ATP para dissociar o complexo SNARE, regenerando as proteínas SNAREs livres (Figura 12-12A). A NSF também participa do tráfego vesicular dos receptores de α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) nos espinhos dendríticos.

A ligação do cálcio à sinaptotagmina desencadeia a liberação de transmissores

Como a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática deve ocorrer em uma fração de milissegundos, acredita-se que muitas proteínas responsáveis pela fusão sejam agregadas antes do influxo de Ca^{2+}. De acordo com essa visão, quando o Ca^{2+} entra no terminal pré-sináptico, ele liga-se ao sensor de Ca^{2+} na vesícula, desencadeando a fusão imediata das membranas.

Uma família de proteínas de vesículas sinápticas proximamente relacionadas, as sinaptotagminas, têm sido identificadas como os principais sensores de Ca^{2+} que acionam a fusão. As sinaptotagminas são proteínas de membrana com um único segmento transmembrana na região N-terminal de ancoragem às vesículas sinápticas (Figura 12-13A). A região citoplasmática de cada sinaptotagmina contém dois domínios, denominados C2, homólogos ao motivo ligante de Ca^{2+} e fosfolipídeo encontrado na proteína-quinase C (PKC). O fato de que C2 liga-se não apenas ao Ca^{2+}, mas também a fosfolipídeos, indica sua importância na exocitose dependente de Ca^{2+}. Além disso, as sinaptotagminas ligam Ca^{2+} em uma concentração similar à concentração requerida para desencadear a liberação de transmissor.

Os dois domínios C2 ligam um total de cinco íons Ca^{2+}, o mesmo número estimado em experimentos eletrofisiológicos que são requeridos para a liberação de um *quantum* de transmissor (Figura 12-13B). A ligação do Ca^{2+} à sinaptotagmina parece atuar como uma chave, provendo a interação entre os domínios C2 e os fosfolipídeos. Os domínios C2 também interagem com proteínas SNARE, em reações dependentes e independentes de Ca^{2+}.

Estudos com camundongos mutantes, em que a sinaptotagmina 1 foi deletada ou sua afinidade por Ca^{2+} foi alterada, forneceram mais evidências de seu papel como sensor de Ca^{2+}. Quando a afinidade dessa proteína por Ca^{2+} é diminuída duas vezes, a quantidade de Ca^{2+} requerida para a liberação muda na mesma proporção. Quando a proteína é deletada em camundongos, moscas ou vermes, um potencial de ação não é mais capaz de desencadear uma liberação rápida e sincrônica. Entretanto, o Ca^{2+} ainda é capaz de estimular uma forma de liberação lenta, referida como não sincrônica (Figura 12-13C). Portanto, embora a sinaptotagmina 1 não seja requerida para todas as formas de liberação de transmissor dependentes de Ca^{2+}, ela é essencial para a transmissão sináptica rápida.

A maquinaria de fusão está incorporada em um complexo proteico evolutivamente conservado na zona ativa

Uma característica importante da transmissão rápida é a de que o neurotransmissor é liberado por exocitose na zona ativa. Outros tipos de exocitose, como a observada na medula suprarrenal, não requerem regiões especializadas da membrana. A zona ativa é considerada coordenadora e reguladora da ancoragem e da ativação das vesículas sinápticas para assegurar a velocidade e o rigor da liberação. Isso é realizado por um conjunto de proteínas que formam uma grande estrutura macromolecular.

Uma visão extremamente detalhada da estrutura da zona ativa de junção neuromuscular de rã foi obtida por Jack MacMahan usando uma técnica ultraestrutural poderosa denominada tomografia microscópica por varredura eletrônica. Essa técnica mostrou como vesículas sinápticas estão agarradas à membrana por uma série de projeções elétrondensas, denominadas *costelas* e *vigas*, que se prendem a locais definidos nas vesículas sinápticas e a partículas (*estacas*) na membrana pré-sináptica que talvez cor-

A

Lúmen vesicular
Membrana da vesícula
Citoplasma
N
C
C2A
C2B
Sinaptotagmina

B

N
Membrana da vesícula sináptica
C
Meio citoplasmático
Ca^{2+}
Meio extracelular

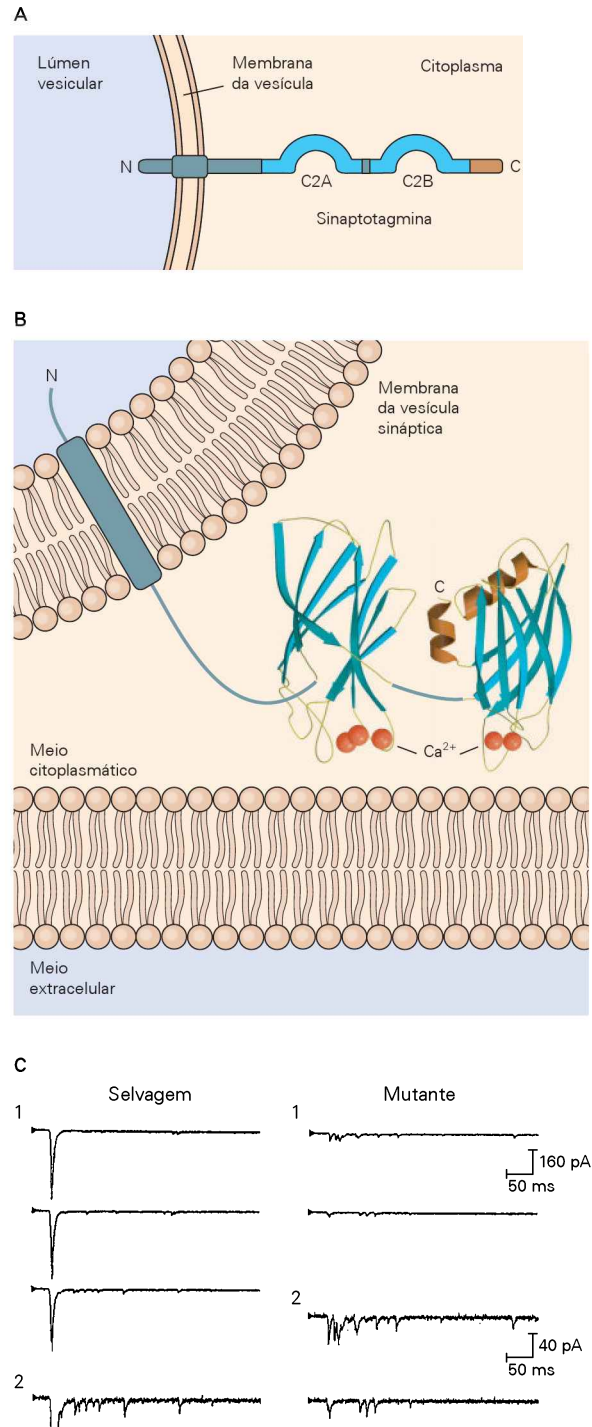
C

Selvagem
Mutante
1
2
160 pA
50 ms
40 pA
50 ms

Figura 12-13 A estrutura da sinaptotagmina e a evidência genética de seu papel na liberação de neurotransmissor.

A. A sinaptotagmina é uma proteína integral de membrana da vesícula sináptica. A curta cabeça N-terminal, localizada no lúmen da vesícula, é seguida por um domínio hidrofóbico, que atravessa a membrana da vesícula, e por uma longa cauda citoplasmática, que contém dois domínios C2 (C2A e C2B) próximos ao C-terminal. Os domínios C2 são motivos ligantes de Ca^{2+} e de fosfolipídeo, encontrados em muitas outras proteínas, incluindo a PKC.

B. Aqui é mostrada a estrutura cristalográfica determinada por raios X dos dois motivos C2. O domínio C2A liga três íons Ca^{2+}, e o domínio C2B liga dois íons Ca^{2+}. As estruturas de outras regiões da sinaptotagmina ainda não foram determinadas, e o esboço aqui tem apenas propósito ilustrativo. A membrana e as estruturas estão desenhadas em escala.

C. A liberação de transmissor rápida desencadeada por Ca^{2+} está ausente em camundongos mutantes sem sinaptotagmina. Registros mostram correntes excitatórias pós-sinápticas evocadas *in vitro* por estimulação de culturas neuronais hipocampais de camundongos selvagens e mutantes, nos quais a sinaptotagmina foi deletada por recombinação homóloga (1). Neurônios de camundongos selvagens mostram grandes e rápidas correntes excitatórias pós-sinápticas evocadas por três potenciais de ação pré-sinápticos sucessivos, refletindo o fato de que a transmissão sináptica é dominada pela liberação rápida e sincrônica do neurotransmissor de um grande número de vesículas sinápticas. No registro inferior, em que a corrente sináptica está em uma escala altamente expandida (2), pode ser vista uma liberação de transmissor assincrônica, pequena e de fase prolongada, seguida por uma liberação sincrônica de fase rápida. Durante essa fase lenta, há um aumento prolongado na frequência das respostas quânticas individuais. Em neurônios de um camundongo mutante, um potencial de ação pré-sináptico desencadeia apenas a fase assincrônica lenta da liberação; a fase sincrônica rápida foi abolida.

respondam aos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (Figura 12-14).

Um objetivo central na compreensão de como várias proteínas de vesículas sinápticas e de zonas ativas são coordenadas durante a exocitose é encaixar as várias proteínas identificadas na micrografia eletrônica de alta resolução. Várias proteínas citoplasmáticas têm sido identificadas, as quais acredita-se serem componentes da matriz citoesquelética da zona ativa. Elas incluem duas grandes proteínas citoplasmáticas com multidomínios, Munc13 (não relacionada à Munc18 discutida anteriormente) e RIM, que formam um firme complexo entre elas e podem ser parte das costelas e vigas. A ligação entre Munc13 e RIM é fundamental na fase de ativação das vesículas sinápticas para exocitose. A fosforilação da proteína RIM pela proteína-quinase dependente de AMP cíclico (AMPc) provavelmente seja a chave do mecanismo regulador do aumento de longo prazo na liberação de neurotransmissor implicado em várias formas de aprendizado e memória. Como será visto a seguir, a regulação da Munc13 por segundos

A

B

C

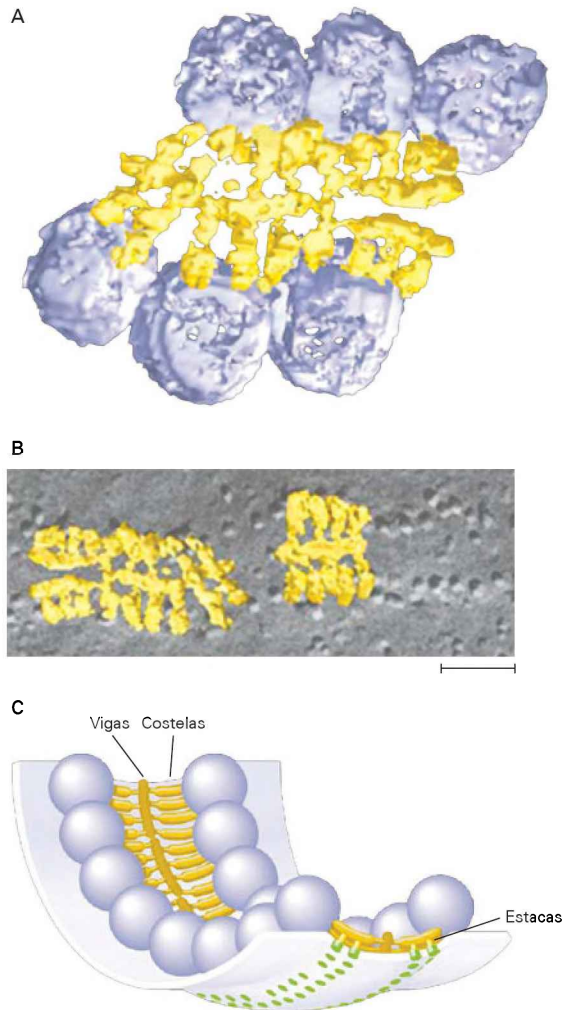



Figura 12-14 Vesículas sinápticas na zona ativa. As imagens foram obtidas por tomografia microscópica eletrônica. (Reproduzida, com permissão, de Harlow et al., 2001.)

A. As vesículas são presas a proteínas filamentosas da zona ativa. Três estruturas filamentosas distintas são observadas: estacas, costelas e vigas. As costelas projetam-se das vesículas e agarram-se a estruturas alongadas e horizontais denominadas vigas, as quais estão ancoradas à membrana por estacas verticais.

B. Costelas e vigas superpostas em uma imagem obtida por criofratura das partículas intramembranosas na zona ativa, que mostra como as costelas estão alinhadas com as partículas, algumas das quais se presume sejam canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Barra de escala = 100 nm.

C. Um modelo para a estrutura da zona ativa mostra a relação entre vesículas sinápticas, estacas, costelas e vigas.

mensageiros está envolvida em formas de plasticidade sináptica de curto prazo. A proteína RIM liga-se a várias outras proteínas da vesícula sináptica, incluindo proteínas da família Rab3, GTPases de baixo peso molecular. Há quatro isoformas da Rab3 (Rab3A, B, C e D) que transitoriamente se associam às vesículas sinápticas como um complexo Rab3-GTP (Figura 12-11). A ligação entre RIM e Rab3 parece regular a interação das vesículas sinápticas com a zona ativa durante o ciclo vesicular.

A modulação da liberação de transmissores fundamenta a plasticidade sináptica

A eficiência das sinapses químicas pode ser modificada por períodos curtos e longos, uma propriedade chamada de *plasticidade sináptica*. Tal modificação funcional pode ser efetuada por sinais intrínsecos e extrínsecos. Um exemplo de sinal intrínseco é o disparo rápido; sinais extrínsecos incluem os sinais de entrada de outros neurônios diretamente sobre a sinapse e as ações mais difusas de neuromoduladores.

A força sináptica pode ser modificada na pré-sinapse, pela alteração da liberação de neurotransmissor, na pós-sinapse, pela modulação da resposta ao transmissor, ou em ambos os compartimentos. Mecanismos de mudanças de longo prazo na pré e pós-sinapse são cruciais para o desenvolvimento e o aprendizado (Capítulos 66 e 67). Aqui será apresentado como a força das sinapses muda pela modulação da quantidade de neurotransmissor liberado.

A liberação de transmissores pode ser modulada de modo rápido e marcante – aumentando várias vezes em alguns segundos – e essa mudança pode ser mantida por segundos, horas e até mesmo dias. Em princípio, tais mudanças podem ser mediadas por diferentes mecanismos: mudanças no influxo de Ca^{2+} ou mudanças na quantidade de transmissor liberado em resposta a determinada quantidade de Ca^{2+}.

Geralmente a força sináptica é aumentada pela atividade intensa. Em muitos neurônios, um trem de potenciais de ação de alta frequência é seguido por um período durante o qual um único potencial produz sucessivamente potenciais pós-sinápticos maiores (Figura 12-15A). A estimulação de alta frequência dos neurônios pós-sinápticos, que em algumas células pode gerar de 500 a 1.000 potenciais de ação por segundo, é chamada de *estimulação tetânica*. O aumento do tamanho do PEPS durante a estimulação tetânica é chamado de *potenciação*; o aumento que persiste depois de uma estimulação tetânica é chamado de *potenciação pós-tetânica* (Figura 12-15A). Esse aumento normalmente dura vários minutos, mas pode persistir por uma hora ou mais em algumas sinapses. O efeito oposto, um decréscimo no tamanho dos potenciais pós-sinápticos, ocorre em resposta a períodos mais prolongados de estimulação com alta frequência. Esse efeito é referido como *depressão* sináptica (Figura 12-15B).

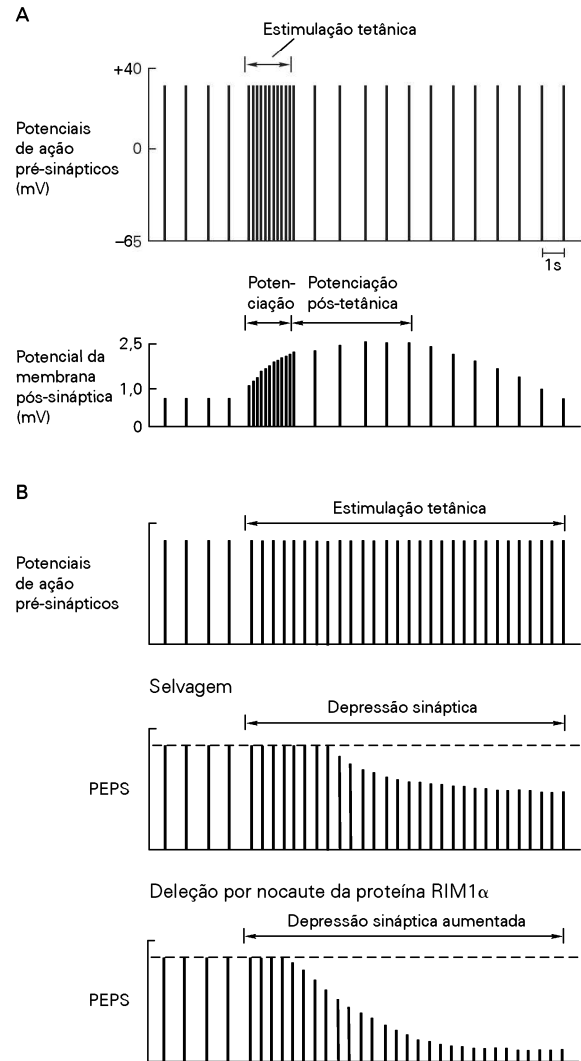
As mudanças dependentes de atividade no cálcio livre intracelular podem produzir mudanças duradouras na liberação

Como a liberação de transmissor depende fortemente da concentração intracelular de Ca^{2+}, mecanismos que afetam a concentração livre de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico também afetam a quantidade liberada de transmissor. O aumento de Ca^{2+} na pré-sinapse em resposta ao potencial de ação costuma ser rapidamente tamponado por proteínas citoplasmáticas ligantes de Ca^{2+} e pela mitocôndria; o Ca^{2+} também é transportado ativamente para fora do neurônio por bombas e transportadores.

Entretanto, durante a estimulação tetânica, tanto Ca^{2+} flui para dentro do terminal que as capacidades de tamponamento e de depuração de Ca^{2+} se tornam saturadas. Isso

Figura 12-15 Disparos pré-sinápticos repetitivos produzem mudanças persistentes na liberação de transmissor.

A. Uma breve rajada estimuladora de alta frequência leva a um aumento sustentado da liberação de transmissor. Aqui a escala de tempo de registros experimentais foi comprimida (cada potencial pré-sináptico e pós-sináptico aparece como uma linha simples indicando sua amplitude). Um PEPS estável de cerca de 1 mV é produzido quando o neurônio pré-sináptico é estimulado a uma taxa relativamente baixa de um potencial de ação por segundo. O neurônio pré-sináptico é então estimulado por alguns segundos a uma taxa maior de 50 potenciais de ação por segundo. Durante essa *estimulação tetânica*, o PEPS aumenta em tamanho devido ao aumento da liberação, um fenômeno conhecido como *potenciação*. Depois de vários segundos de estimulação, o neurônio pré-sináptico volta a ser estimulado com a taxa inicial (1 por segundo). Entretanto, os PEPSs permanecem aumentados por minutos, em algumas células por várias horas. Esse aumento persistente é chamado de *potenciação pós-tetânica*.

B. A estimulação tetânica prolongada pode decrescer a amplitude do PEPS, um fenômeno conhecido como *depressão sináptica*. Neste exemplo, o neurônio pré-sináptico produz uma resposta pós-sináptica estável de 1 mV quando estimulado a uma taxa de 1 potencial de ação por segundo. Quando a taxa de estimulação é aumentada para 15 potenciais de ação por segundo, o PEPS finalmente declina em amplitude. Essa depressão sináptica é considerada o resultado da depleção temporária do estoque de vesículas sinápticas disponíveis. A deleção da proteína RIM1α da zona ativa aumenta a depressão sináptica. (Adaptada, com permissão, de Schoch et al., 2002.)

leva a um excesso temporário de Ca^{2+}, denominado *Ca^{2+} residual*. O Ca^{2+} residual aumenta a transmissão sináptica por muitos minutos e até por mais tempo, pela ativação de certas enzimas que são sensíveis aos níveis aumentados do Ca^{2+} basal, como a proteína-quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina. A ativação dessa via sensível ao Ca^{2+} pode aumentar a ativação das vesículas sinápticas nos terminais.

Aqui está então o tipo mais simples de memória celular! A célula pré-sináptica armazena informação sobre a história de sua atividade na forma de Ca^{2+} residual em seus terminais. Esse Ca^{2+} atua em muitas vias que têm diferentes tempos de decaimento. Nos Capítulos 66 e 67, será visto como a potenciação pós-tetânica em certas sinapses é seguida por um processo mais duradouro (também iniciado pelo influxo de Ca^{2+}) denominado *potenciação de longa duração*, que pode durar muitas horas e mesmo dias.

Durante uma estimulação tetânica mais prolongada, as vesículas tornam-se depletadas na zona ativa, resultando em depressão sináptica. Para se contrapor a isso, a sinapse utiliza diversos mecanismos que frequentemente envolvem um complexo de duas das proteínas de zonas ativas já mencionadas, a Munc13 e a RIM. Por exemplo, a estimulação tetânica prolongada ativa a fosfolipase C, que produz o inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol. O diacilglicerol interage diretamente com um domínio da proteína Munc13 chamado de C1 (não relacionado com o domínio C2, discutido anteriormente), que é homólogo ao domínio ligante de diacilglicerol da PKC. A ligação do diacilglicerol à Munc13 durante a estimulação repetitiva e prolongada ajuda a manter a alta taxa de liberação de neurotransmissor, mesmo diante da depressão, por acelerar a taxa de reciclagem vesicular sináptica. Sendo assim, a deleção da Munc13 ou da RIM resulta, entre outras ações, no aumento da depressão (Figura 12-15B).

As sinapses axoaxônicas nos terminais pré-sinápticos regulam a liberação de neurotransmissores

Sinapses são formadas entre os terminais axonais, assim como entre o corpo celular e os dendritos de neurônios (ver Capítulo 10). Embora as ações das sinapses axossomáticas afetem todas as ramificações axonais do neurônio pós-sináptico (pois afetam a probabilidade de disparo do potencial de ação), as ações das sinapses axoaxônicas con-

trolam seletiva e individualmente terminais axonais. Uma ação importante das sinapses axoaxônicas é o aumento ou o decréscimo do influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos das células pós-sinápticas, aumentando ou reduzindo, assim, a liberação de transmissor, respectivamente.

Como visto no Capítulo 10, quando um neurônio libera transmissor que hiperpolariza o corpo celular (ou os dendritos) de outro neurônio, ele diminui a probabilidade de que a célula pós-sináptica dispare; essa ação é chamada de *inibição pós-sináptica*. Em contrapartida, quando um neurônio faz sinapses com terminais axonais de outra célula, ele pode reduzir a quantidade de transmissor que será liberada pela célula pós-sináptica sobre uma terceira célula; essa ação é chamada de *inibição pré-sináptica* (Figura 12-16A). Outras ações sinápticas axoaxônicas podem aumentar a quantidade de transmissor liberado por uma célula pós-sináptica; essa ação é denominada *facilitação pré-sináptica* (Figura 12-16B). Tanto a inibição quanto a facilitação pré-sináptica podem ocorrer em resposta à ativação de receptores ionotrópicos ou metabotrópicos nos terminais pré-sinápticos. Por razões ainda desconhecidas, a modulação pré-sináptica comumente ocorre mais cedo nas vias sensoriais.

Os mecanismos mais bem caracterizados de inibição e facilitação pré-sináptica são de neurônios de invertebrados e de neurônios mecanorreceptores de vertebrados (cujos corpos celulares se localizam nos gânglios da raiz dorsal). Três mecanismos para inibição pré-sináptica foram identificados nessas células. Um deles depende da ativação de receptores ionotrópicos GABAérgicos no terminal pré-sináptico. A abertura desses canais leva ao aumento da condutância de Cl^-, o que decresce a amplitude do potencial de ação no terminal pré-sináptico. A menor despolarização ativa menos canais de Ca^{2+}, diminuindo, portanto, a liberação de neurotransmissor.

Os outros dois mecanismos resultam da ativação de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G na pré-sinapse. Um tipo de ação resulta da modulação de canais iônicos. Como visto no Capítulo 11, o complexo $\beta\gamma$ da proteína G pode simultaneamente fechar canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e abrir canais de K^+. Isso diminui o influxo de Ca^{2+} e aumenta a repolarização no terminal pré-sináptico, diminuindo a liberação de transmissor. No segundo tipo, que também envolve a proteína G, a ação depende de uma ação direta do complexo $\beta\gamma$ sobre a própria maquinaria de liberação, independentemente de qualquer mudança na atividade de canais iônicos ou de influxo de Ca^{2+}. Considera-se que essa segunda ação envolva um decréscimo da sensibilidade da maquinaria de liberação ao Ca^{2+}.

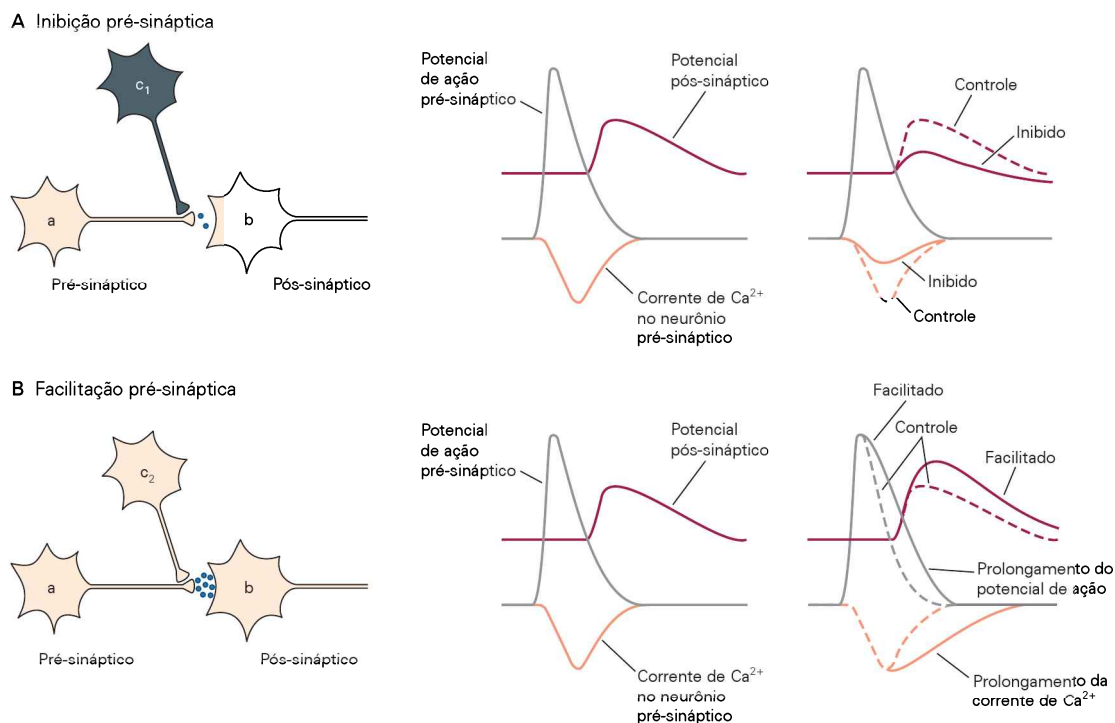



Figura 12-16 As sinapses axoaxônicas podem inibir ou facilitar a liberação de transmissor pela célula pré-sináptica.
A. Um neurônio inibitório (c_1) forma uma sinapse sobre um terminal axonal de um neurônio (*a*). A liberação de transmissor pela célula c_1 ativa um receptor metabotrópico nos terminais da célula *a*, o que inibe a corrente de Ca^{2+} nesses terminais, reduzindo, portanto, a quantidade de transmissor liberado pela célula *a* sobre a célula *b*. A redução de transmissor liberado pela célula *a*, por sua vez, reduz a amplitude do PEPS na célula *b*, um processo denominado inibição pré-sináptica.

B. Um neurônio facilitador (c_2) forma uma sinapse sobre o terminal axonal do neurônio *a*. A liberação de transmissor pela célula c_2 ativa um receptor metabotrópico nos terminais da célula *a*, o que reduz uma corrente de K^+ nos terminais, prolongando, portanto, o potencial de ação e aumentando o influxo de Ca^{2+} na célula *a*. Isso aumenta a liberação de transmissor da célula *a* sobre a célula *b*, aumentando, assim, o tamanho do PEPS na célula *b*, um processo denominado facilitação pré-sináptica.

Em contrapartida, a facilitação pré-sináptica pode ser causada por aumento de influxo de Ca^{2+}. Em certos neurônios de moluscos, a serotonina age pela fosforilação mediada por proteína dependente de AMPc para fechar canais de K^+ no terminal pré-sináptico (incluindo o canal de K^+ do tipo S de *Aplysia*, discutido no Capítulo 11). Essa ação aumenta a duração do potencial pré-sináptico, aumentando, assim, o influxo de Ca^{2+} por possibilitar que os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem permaneçam abertos por mais tempo. Em outras células, a ativação de receptores ionotrópicos pré-sinápticos aumenta a liberação de transmissor. Essa facilitação pode ser causada diretamente pelo aumento do influxo de Ca^{2+} por receptores/canais permeáveis ao Ca^{2+} ou indiretamente pela despolarização do terminal pré-sináptico, levando ao aumento do influxo de Ca^{2+} por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem.

Portanto, os terminais pré-sinápticos são dotados de uma variedade de mecanismos que permitem um ajuste fino da força da transmissão sináptica. Embora haja um conhecimento razoável acerca de mudanças de curto prazo na força sináptica – mudanças que duram minutos a horas – esse ainda é o início do entendimento sobre os mecanismos que embasam mudanças que persistem por dias, semanas ou mais. Essas mudanças de longo prazo com frequência requerem alterações na expressão gênica e crescimento de estruturas pré e pós-sinápticas, além das alterações no influxo de Ca^{2+} e do aprimoramento da liberação de neurotransmissor dos terminais existentes.

Visão geral

Em seu livro *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Bertil Hille resume a importância do Ca^{2+} na função neuronal:

> Eletricidade é usada para acionar canais, e canais são usados para produzir eletricidade. Entretanto, o sistema nervoso não é primariamente um instrumento elétrico. Muitas células excitáveis convertem suas excitações elétricas em outra forma de atividade. Como uma ampla generalização, as células excitáveis traduzem suas eletricidades em ações mediadas por fluxos de Ca^{2+} modulados por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Íons Ca^{2+} são mensageiros intracelulares capazes de ativar muitas funções celulares. Canais de Ca^{2+} [...] servem unicamente como uma conexão para transduzir a despolarização em todas as atividades não elétricas controladas pela excitação. Sem canais de Ca^{2+}, o sistema nervoso não teria sinais de saída.

Nem influxo de Na^+ nem efluxo de K^+ são requeridos para a liberação de neurotransmissor na sinapse. Apenas o Ca^{2+}, que entra na célula através de canais dependentes de voltagem no terminal pré-sináptico, é essencial. O atraso sináptico – o intervalo entre o início do potencial de ação e a liberação de transmissor – reflete basicamente o tempo entre a abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e a descarga de transmissor das vesículas sinápticas desencadeada pelo Ca^{2+}.

O neurotransmissor é empacotado em vesículas que contêm, cada uma, cerca de 5 mil moléculas transmissoras. A liberação de neurotransmissor, do tipo tudo-ou-nada, de uma única vesícula resulta em um potencial sináptico quântico. Potenciais sinápticos evocados pela estimulação nervosa consistem em múltiplos integrais de potenciais quânticos decorrentes da liberação de transmissor de múltiplas sinapses. O aumento do Ca^{2+} extracelular não muda o tamanho do potencial sináptico quântico. Em vez disso, ele aumenta a probabilidade de que a vesícula descarregue seu transmissor. Como resultado, o número de vesículas que liberam neurotransmissores é aumentado, levando a um potencial pós-sináptico maior. Além disso, o transmissor é liberado espontaneamente em taxas baixas, produzindo os *potenciais sinápticos espontâneos em miniatura*.

Imagens por microscopia eletrônica de terminais pré-sinápticos congelados rapidamente após a estimulação elétrica revelam que as vesículas sinápticas liberam os neurotransmissores por exocitose. A membrana vesicular funde-se com a membrana plasmática na proximidade da zona ativa, permitindo ao transmissor fluir da célula para os receptores pós-sinápticos. Uma maquinaria proteica conservada medeia a exocitose e a recuperação rápida da vesícula sináptica, que permite aos terminais nervosos manter a alta taxa de liberação de neurotransmissores, mesmo durante trens prolongados de potenciais de ação.

Considera-se que a fusão vesicular seja catalisada pela reunião de uma proteína SNARE da vesícula sináptica (v-SNARE) com um par de proteínas SNAREs na membrana-alvo pré-sináptica (t-SNAREs), formando um complexo firme que induz a aproximação entre as membranas. Duas outras proteínas, Munc13 e Munc18, são essenciais para a fusão, provavelmente porque permitem a reunião do complexo SNARE. O Ca^{2+} desencadeia a abertura da vesícula, o passo final da exocitose, pela ligação à sinaptotagmina, uma proteína da vesícula sináptica que funciona como um sensor de Ca^{2+}. A maquinaria proteica que executa a fusão vesicular dependente de Ca^{2+} está incorporada na zona ativa por um conjunto de proteínas de suporte evolutivamente conservado, que também regula a liberação de transmissores. Um componente essencial desse suporte proteico é uma proteína grande com multidomínios chamada de RIM, que liga Rab3, uma proteína ligante de GTP na vesícula sináptica, e também interage com a Munc13.

A quantidade de neurotransmissor liberada por um neurônio não é fixa e pode ser modificada por processos moduladores intrínsecos e extrínsecos. A estimulação de alta frequência produz um aumento na liberação de neurotransmissor, a potenciação pós-tetânica. Essa potenciação dura uns poucos minutos e é causada por uma ação do Ca^{2+} residual que permanece no terminal depois de uma grande sinalização de Ca^{2+}, induzida por um trem de potenciais de ação, e que supera a capacidade de difusão, tamponamento e extrusão. Neurotransmissores que atuam em sinapses axoaxônicas podem facilitar ou inibir a liberação de neurotransmissor na célula pós-sináptica por alterarem os níveis basais de Ca^{2+}, o influxo de Ca^{2+} durante o potencial de ação ou o funcionamento da maquinaria de liberação.

Steven A. Siegelbaum
Eric R. Kandel
Thomas C. Südhof

Leituras selecionadas

Katz B. 1969. *The Release of Neural Transmitter Substances.* Springfield, IL: Thomas.

Lonart G. 2002. RIM1: an edge for presynaptic plasticity. Trends Neurosci 25:329–332.

Meinrenken CJ, Borst JG, Sakmann B. 2003. Local routes revisited: the space and time dependence of the Ca^{2+} signal for phasic transmitter release at the rat calyx of Held. J Physiol 547:665–689.

Reid CA, Bekkers JM, Clements JD. 2003. Presynaptic Ca^{2+} channels: a functional patchwork. Trends Neurosci 26:683–687.

Stevens CF. 2003. Neurotransmitter release at central synapses. Neuron 40:381–388.

Südhof TC. 2004. The synaptic vesicle cycle. Annu Rev Neurosci 27:509–547.

Referências

Akert K, Moor H, Pfenninger K. 1971. Synaptic fine structure. Adv Cytopharmacol 1:273–290.

Baker PF, Hodgkin AL, Ridgway EB. 1971. Depolarization and calcium entry in squid giant axons. J Physiol 218:709–755.

Bollmann JH, Sakmann B, Gerard J, Borst G. 2000. Calcium sensitivity of glutamate release in a calyx-type terminal. Science 289:953–957.

Borst JG, Sakmann B. 1996. Calcium influx and transmitter release in a fast CNS synapse. Nature 383:431–434.

Boyd IA, Martin AR. 1956. The end-plate potential in mammalian muscle. J Physiol 132:74–91.

Couteaux R, Pecot-Dechavassine M. 1970. Vésicules synaptiques et poches au niveau des "zones actives" de la jonction neuromusculaire. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D 271:2346–2349.

Del Castillo J, Katz B. 1954. The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. J Physiol 124:553–559.

Enoki R, Hu YL, Hamilton D, Fine A. 2009. Expression of long--term plasticity at individual synapses in hippocampus is graded, bidirectional, and mainly presynaptic: optical quantal analysis. Neuron 62:242–53.

Fatt P, Katz B. 1952. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J Physiol 117:109–128.

Fawcett DW. 1981. *The Cell*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Fernandez JM, Neher E, Gomperts BD. 1984. Capacitance measurements reveal stepwise fusion events in degranulating mast cells. Nature 312:453–455.

Fernandez-Chacon R, Konigstorfer A, Gerber SH, Garcia J, Matos MF, Stevens CF, Brose N, Rizo J, Rosenmund C, Südhof TC. 2001. Synaptotagmin I functions as a calcium regulator of release probability. Nature 410:41–49.

Geppert M, Goda Y, Hammer RE, Li C, Rosahl TW, Stevens CF, Südhof TC. 1994. Synaptotagmin I. A major Ca^{2+} sensor for transmitter release at a central synapse. Cell 79:717–727.

Harlow LH, Ress D, Stoschek A, Marshall RM, McMahan UJ. 2001. The architecture of active zone material at the frog's neuromuscular junction. Nature 409:479–484.

Heuser JE, Reese TS. 1981. Structural changes in transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 88:564–580.

Hille B. 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Kandel ER. 1981. Calcium and the control of synaptic strength by learning. Nature 293:697–700.

Katz B, Miledi R. 1967a. The study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses. J Physiol 192:407–436.

Katz B, Miledi R. 1967b. The timing of calcium action during neuromuscular transmission. J Physiol 189:535–544.

Klein M, Shapiro E, Kandel ER. 1980. Synaptic plasticity and the modulation of the Ca^{2+} current. J Exp Biol 89:117–157.

Kretz R, Shapiro E, Connor J, Kandel ER. 1984. Post-tetanic potentiation, presynaptic inhibition, and the modulation of the free Ca^{2+} level in the presynaptic terminals. Exp Brain Res Suppl 9:240–283.

Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR. 1984. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Lawson D, Raff MC, Gomperts B, Fewtrell C, Gilula NB. 1977. Molecular events during membrane fusion. A study of exocytosis in rat peritoneal mast cells. Cell Biol 72: 242–259.

Liley AW. 1956. The quantal components of the mammalian end--plate potential. J Physiol 133:571–587.

Llinás RR. 1982. Calcium in synaptic transmission. Sci Am 247:56–65.

Llinás RR, Heuser JE. 1977. Depolarization-release coupling systems in neurons. Neurosci Res Program Bull 15:555–687.

Llinás R, Steinberg IZ, Walton K. 1981. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse. Biophys J 33:323–351.

Lynch G, Halpain S, Baudry M. 1982. Effects of high-frequency synaptic stimulation on glumate receptor binding studied with a modified in vitro hippocampal slice preparation. Brain Res 244:101–111.

Magee JC, Johnston D. 1997. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. Science 275:209–213.

Magnus CJ, Lee PH, Atasoy D, Su HH, Looger LL, Sternson SM. 2011. Chemical and genetic engineering of selective ion channel--ligand interactions. Science 333:1292–1296.

Martin AR. 1977. Junctional transmission. II. Presynaptic mechanisms. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1 *The Nervous System*, Vol. 1 *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 329–355. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Monck JR, Fernandez JM. 1992. The exocytotic fusion pore. J Cell Biol 119:1395–1404.

Neher E. 1993. Cell physiology. Secretion without full fusion. Nature 363:497–498.

Nicoll RA. 1982. Neurotransmitters can say more than just "yes" or "no." Trends Neurosci 5:369–374.

Park M, Penick EC, Edwards JG, Kauer JA, Ehlers MD. 2004. Recycling endosomes supply AMPA receptors for LTP. Science 305:1972–1975.

Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Supporting Cells*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Redman S. 1990. Quantal analysis of synaptic potentials in neurons of the central nervous system. Physiol Rev 70:165–198.

Rhee JS, Betz A, Pyott S, Reim K, Varoqueaux F, Augustin I, Hesse D, et al. 2002. Beta phorbol ester- and diacylglycerol-induced augmentation of transmitter release is mediated by Munc13s and not by PKCs. Cell 108:121–133.

Rizo J, Südhof TC. 2002. Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. Nat Rev Neurosci 3:641–653.

Robitaille R, Adler EM, Charlton MP. 1990. Strategic location of calcium channels at transmitter release sites of frog neuromuscular synapses. Neuron 5:773–779.

Schneggenburger R, Neher E. 2000. Intracellular calcium dependence of transmitter release rates at a fast central synapse. Nature 406:889–893.

Schoch S, Castillo PE, Jo T, Mukherjee K, Geppert M, Wang Y, Schmitz F, Malenka RC, Südhof TC. 2002. RIM1alpha forms a protein scaffold for regulating neurotransmitter release at the active zone. Nature 415:321–326.

Schoch S, Deak F, Konigstorfer A, Mozhayeva M, Sara Y, Südhof TC, Kavalali ET. 2001. SNARE function analyzed in synaptobrevin/VAMP knockout mice. Science 294:1117–1122.

Schweizer FE, Betz H, Augustine GJ. 1995. From vesicle docking to endocytosis: intermediate reactions of exocytosis. Neuron 14:689–696.

Smith SJ, Augustine GJ, Charlton MP. 1985. Transmission at voltage-clamped giant synapse of the squid: evidence for cooperativity of presynaptic calcium action. Proc Natl Acad Sci U S A 82:622–625.

Söllner T, Whiteheart SW, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempest P, Rothman JE. 1993. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. Nature 362:318–324.
Spruce AE, Breckenridge LJ, Lee AK, Almers W. 1990. Properties of the fusion pore that forms during exocytosis of a mast cell secretory vesicle. Neuron 4:643–654.
Sun JY, Wu LG. 2001. Fast kinetics of exocytosis revealed by simultaneous measurements of presynaptic capacitance and postsynaptic currents at a central synapse. Neuron 30:171–182.
Sun JY, Wu XS, Wu LG. 2002. Single and multiple vesicle fusion induce different rates of endocytosis at a central synapse. Nature 417:555–559.
Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. 1998. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 A resolution. Nature 395(6700):347–353.
von Gersdorff H, Matthews G. 1994. Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals. Nature 367:735–739.
Wachman ES, Poage RE, Stiles JR, Farkas DL, Meriney SD. 2004. Spatial distribution of calcium entry evoked by single action potentials within the presynaptic active zone. J Neurosci 24:2877–2885.
Wernig A. 1972. Changes in statistical parameters during facilitation at the crayfish neuromuscular junction. J Physiol 226:751–759.
Zenisek D, Horst NK, Merrifield C, Sterling P, Matthews G. 2004. Visualizing synaptic ribbons in the living cell. J Neurosci 24:9752–9759.
Zucker RS. 1973. Changes in the statistics of transmitter release during facilitation. J Physiol 229:787–810.

13

Neurotransmissores

A TRANSMISSÃO SINÁPTICA QUÍMICA pode ser dividida em quatro etapas: (1) síntese e armazenamento de uma substância transmissora, (2) liberação do transmissor, (3) interação do transmissor com receptores na membrana pós-sináptica e (4) remoção do transmissor da fenda sináptica. No capítulo anterior, foram abordadas as etapas 2 e 3: a liberação dos neurotransmissores e como eles interagem com receptores pós-sinápticos. Serão abordadas agora as etapas inicial e final da transmissão sináptica química: a síntese das moléculas neurotransmissoras e sua remoção da fenda após a ação sináptica.

Um mensageiro químico deve preencher quatro critérios para ser considerado um neurotransmissor

Antes de serem considerados os processos bioquímicos envolvidos na transmissão sináptica, é importante esclarecer o que significa um transmissor químico. O conceito é empírico em vez de lógico e mudou ao longo dos anos com o aumento do conhecimento sobre a transmissão sináptica.

O conceito de que a estimulação nervosa leva à liberação de sinais químicos foi elaborado em 1905, pelo fisiologista John Newport Langley, que demonstrou que extratos da medula da suprarrenal estimulavam respostas teciduais comparáveis à estimulação nervosa simpática. No entanto, é Thomas Renton Elliott quem geralmente recebe os créditos pela primeira evidência de neurotransmissão química, devido à observação de que os efeitos fisiológicos da estimulação nervosa simpática eram decorrentes da liberação de noradrenalina. Já em 1921, Otto Loewi demonstrou a liberação de acetilcolina (ACh) a partir dos terminais nervosos do nervo vago utilizando corações de rã. Henry Dale estendeu o trabalho de Loewi sobre a ACh e, mais tarde, os dois dividiram o Prêmio Nobel. Em 1946, Ulf von Euler publicou trabalhos adicionais sobre a transmissão adrenérgica. Os termos *colinérgico* e *adrenérgico* foram introduzidos para indicar que um neurônio sintetiza e libera ACh ou noradrenalina (ou adrenalina), as duas primeiras substâncias reconhecidas como neurotransmissores.

Desde então, muitas outras substâncias foram identificadas como neurotransmissores. Além disso, devido ao trabalho de Bernard Katz em 1950 sobre a liberação quantizada (ver Capítulo 12), normalmente se assume que substâncias que agem como neurotransmissores são armazenadas em vesículas nas sinapses e liberadas por exocitose. Apesar disso, algumas substâncias consideradas neurotransmissores são liberadas na fenda sináptica diretamente a partir do citoplasma, assim como por exocitose. Dessa forma, as características atribuídas aos neurotransmissores

tiveram que ser modificadas continuamente, de modo a incorporarem novas informações sobre a biologia celular dos neurônios e a farmacologia dos receptores.

Como uma primeira aproximação, um neurotransmissor pode ser definido como uma substância que é liberada por um neurônio e que afeta um alvo específico de determinada maneira. Um alvo pode ser tanto outro neurônio quanto um órgão efetor, como um músculo ou uma glândula. Assim como com outros conceitos operacionais em biologia, o conceito de neurotransmissor não é preciso. Neurotransmissores são multiformes, lembrando outros agentes liberados em muitos aspectos e, ainda assim, diferenciando-se quanto ao sítio de ação e as circunstâncias. Embora as ações dos hormônios e dos neurotransmissores sejam similares, os neurotransmissores costumam agir em alvos que estão próximos ao local de liberação, enquanto os hormônios são liberados na corrente sanguínea para agirem em alvos distantes.

Neurotransmissores diferem de autacoides pelo fato de geralmente atuarem em alvos diferentes do neurônio que desencadeou sua liberação, enquanto o autacoide atua somente na célula da qual foi liberado. Entretanto, em algumas sinapses, os neurotransmissores ativam não somente receptores na célula pós-sináptica, mas também autorreceptores no terminal pré-sináptico. Autorreceptores costumam modular a transmissão sináptica que está em curso, por exemplo, limitando a liberação adicional de um neurotransmissor ou inibindo sua síntese subsequente. Os receptores também podem existir nos terminais pré-sinápticos em sinapses axoaxônicas, em que o terminal pré-sináptico recebe sinais de entrada de outro neurônio. Esses receptores funcionam como heterorreceptores que regulam a excitabilidade do terminal e a liberação de neurotransmissor (ver Capítulo 12).

É importante lembrar que a interação dos neurotransmissores com os receptores em geral é transitória, durando de milissegundos a minutos. Ainda assim, a ação dos neurotransmissores pode resultar em alterações de longo prazo na célula-alvo com duração de horas ou dias. Além disso, evidências sugerem que o astrócito, um tipo de célula não neuronal, também pode sintetizar, armazenar e liberar neurotransmissores, assim como expressar receptores que modulam a função astrocítica.

Apesar dessas dificuldades para se chegar a uma definição rigorosa, algumas substâncias de baixo peso molecular têm sido classificadas como neurotransmissores. Mesmo assim, em geral é difícil demonstrar que um transmissor específico age em uma sinapse particular, principalmente dada à difusibilidade e à rápida recaptação ou degradação dos neurotransmissores na fenda sináptica. Devido a essa dificuldade, muitos neurobiologistas acreditam que uma substância não deva ser aceita como neurotransmissor a menos que os quatro critérios a seguir sejam preenchidos:

1. A substância deve ser sintetizada no neurônio pré-sináptico.
2. Ela deve estar presente no terminal pré-sináptico e ser liberada em quantidade suficiente para exercer uma ação definida no neurônio pós-sináptico ou órgão efetor.
3. Quando administrada exogenamente em concentrações adequadas, a substância mimetiza a ação do transmissor endógeno (p. ex., ativa os mesmos canais iônicos ou cascata de segundos mensageiros na célula pós-sináptica).
4. Normalmente, existe um mecanismo específico para removê-la da fenda sináptica.

O sistema nervoso faz uso de duas classes principais de substâncias químicas para sinalização: transmissores pequenos e neuropeptídeos, que são polímeros curtos de aminoácidos. Ambas as classes de neurotransmissores estão contidas em vesículas, grandes e pequenas. Os neuropeptídeos são armazenados em vesículas grandes e de centro denso (cerca de 70 a 250 nm de diâmetro), as quais liberam seu conteúdo por exocitose, de modo semelhante àquelas vistas em glândulas secretoras e mastócitos. Os neurotransmissores pequenos são armazenados em vesículas pequenas elétron-lúcidas (~40 nm de diâmetro), as quais liberam seu conteúdo por exocitose nas zonas ativas, que se encontram associadas a canais de Ca^{2+} específicos (ver Capítulo 12). As vesículas grandes de centro denso podem conter transmissores pequenos e neuropeptídeos.

Esses dois tipos de vesículas são encontrados na maioria dos neurônios, mas em proporções diferentes. Vesículas sinápticas pequenas são características de neurônios que usam ACh, glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA) e glicina como transmissores, ao passo que vesículas grandes de centro denso são típicas de neurônios que utilizam catecolaminas e serotonina como transmissores. A medula da suprarrenal, que era utilizada como modelo de estudo para a exocitose, contém somente grânulos secretores semelhantes às vesículas grandes de centro denso. Como as vesículas grandes podem conter tanto neurotransmissores pequenos quanto neuropeptídeos, elas são importantes na cotransmissão, discutida mais adiante neste capítulo.

Somente algumas moléculas pequenas agem como neurotransmissores

Há um número relativamente pequeno de substâncias de baixo peso molecular que são consideradas neurotransmissores, incluindo ACh, aminoácidos ou seus derivados contendo aminas, trifosfato de adenosina (ATP) e metabólitos do ATP (Tabela 13-1). Os mensageiros químicos do tipo amina compartilham muitas semelhanças bioquímicas. Todos são moléculas pequenas e carregadas que são formadas em vias biossintéticas relativamente curtas e sintetizadas tanto a partir de aminoácidos essenciais quanto a partir de precursores derivados dos principais carboidratos do metabolismo intermediário. Assim como outras vias do metabolismo intermediário, a síntese desses neurotransmissores é catalisada por enzimas que, quase sem exceção, são citosólicas. O ATP, que é formado na mitocôndria, está abundantemente presente em toda a célula.

Assim como em outras vias biossintéticas, a síntese geral de transmissores do tipo amina é regulada por uma reação enzimática limitante. O passo limitante com frequência

Tabela 13-1 Neurotransmissores pequenos e seus precursores

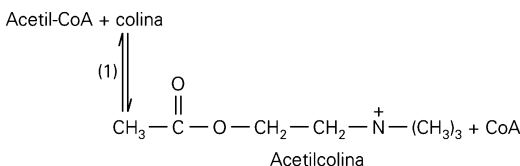
Transmissor	Precursor
Acetilcolina	Colina
Aminas biogênicas	
Dopamina	Tirosina
Noradrenalina	Tirosina
Adrenalina	Tirosina
Serotonina	Triptofano
Histamina	Histidina
Melatonina	Serotonina
Aminoácidos	
Aspartato	Oxalacetato
Ácido γ-aminobutírico	Glutamina
Glutamato	Glutamina
Glicina	Serina
ATP	ADP
Adenosina	ATP
Ácido araquidônico	Fosfolipídeos
Monóxido de carbono	Heme
Óxido nítrico	Arginina

é característico de um tipo neuronal e costuma estar ausente em outros tipos de neurônios maduros.

Acetilcolina

A ACh é o único transmissor do tipo amina de baixo peso molecular que não é um aminoácido ou um derivado direto de um aminoácido. A via biossintética da ACh tem somente uma reação enzimática, catalisada pela colina acetiltransferase (passo 1 na reação mostrada a seguir). Essa transferase é a enzima característica e limitante da biossíntese de ACh. O tecido nervoso não consegue sintetizar colina, a qual é derivada da dieta e chega aos neurônios pela corrente sanguínea. O outro substrato, a acetil-coenzima A (acetil-CoA), participa de muitas vias metabólicas gerais e não é restrito a neurônios colinérgicos.

$$\text{Acetil-CoA + colina} \xrightleftharpoons{(1)} CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}-(CH_3)_3 + \text{CoA}$$

Acetilcolina

A ACh é liberada em todas as junções neuromusculares dos vertebrados por neurônios motores espinais (ver Capítulo 9). No sistema nervoso vegetativo, ela é o neurotransmissor de todos os neurônios pré-ganglionares e também dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos (ver Capítulo 47). Os neurônios colinérgicos formam sinapses em todo o encéfalo; aqueles no núcleo basal têm projeções particularmente amplas para o córtex cerebral. A ACh (junto com um componente noradrenérgico) é o principal neurotransmissor do sistema ativador reticular que modula o alerta, o sono, a vigília e outros aspectos críticos da consciência humana.

Transmissores do tipo amina biogênica

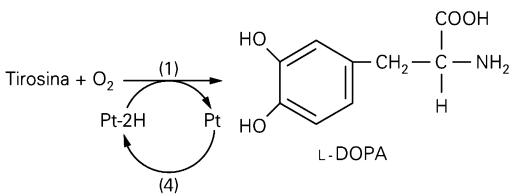
O termo *amina biogênica*, embora quimicamente impreciso, tem sido utilizado há décadas para designar certos neurotransmissores. Esse grupo inclui as catecolaminas e a serotonina. A histamina, um imidazol, também é referida com frequência como uma amina biogênica, embora sua bioquímica seja bastante distinta das catecolaminas e das indolaminas.

Transmissores do tipo catecolamina

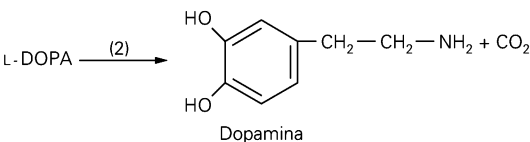
As catecolaminas neurotransmissoras – dopamina, noradrenalina e adrenalina – são todas sintetizadas a partir do aminoácido essencial tirosina em uma via biossintética comum que contém cinco enzimas: tirosina-hidroxilase, pteridina-redutase, descarboxilase de aminoácidos aromáticos, dopamina-β-hidroxilase e feniletanolamina-*N*-metiltransferase. As catecolaminas têm em sua estrutura um núcleo catecol, um anel benzênico 3,4-di-hidroxilado.

A primeira enzima, tirosina-hidroxilase (passo 1 a seguir), é uma oxidase que converte a tirosina em L-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA). Essa é a enzima limitante para a síntese de dopamina e de noradrenalina. Ela está presente em todas as células que produzem catecolaminas e requer uma pteridina reduzida como cofator, a Pt-2H, que é regenerada a partir da pteridina (Pt) por outra enzima, a pteridina-redutase, que usa nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) como doador de elétrons (passo 4 a seguir). Essa redutase não é específica de neurônios.

$$\text{Tirosina} + O_2 \xrightarrow{(1)} \text{L-DOPA (HO, HO-anel benzênico}-CH_2-CH(COOH)-NH_2)$$

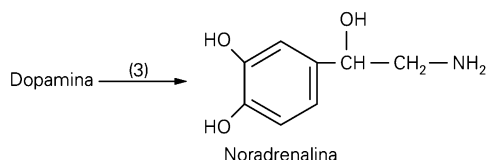
Pt-2H → Pt (1); Pt → Pt-2H (4)

L-DOPA

A L-DOPA é então descarboxilada pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos, também chamada de L-DOPA-descarboxilase (passo 2 a seguir), para gerar dopamina e CO_2:

$$\text{L-DOPA} \xrightarrow{(2)} \text{(HO, HO-anel benzênico)}-CH_2-CH_2-NH_2 + CO_2$$

Dopamina

A terceira enzima na sequência, a dopamina-β-hidroxilase (passo 3 a seguir), converte a dopamina em noradrenalina. De modo diferente de todas as outras enzimas nas vias biossintéticas de neurotransmissores pequenos, a dopamina-β-hidroxilase está associada à membrana. Ela está fortemente ligada à superfície interna das vesículas aminérgicas como uma proteína periférica. Como consequência, a noradrenalina é o único transmissor sintetizado dentro das vesículas.

Dopamina —(3)→ Noradrenalina

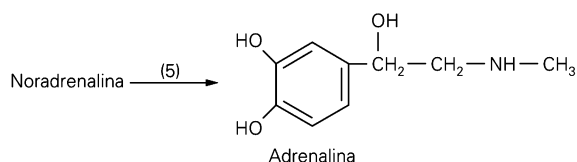
HO, HO, OH, CH — CH_2 — NH_2

Noradrenalina

No sistema nervoso central, a noradrenalina é utilizada como um transmissor por neurônios com corpos neuronais localizados no *locus ceruleus,* um núcleo do tronco encefálico com muitas funções moduladoras complexas (ver Capítulo 46). Embora esses neurônios adrenérgicos sejam relativamente poucos em número, eles se projetam de modo difuso por todo o córtex, cerebelo e medula espinal. No sistema nervoso periférico, a noradrenalina é o transmissor dos neurônios pós-ganglionares no sistema nervoso simpático (ver Capítulo 47).

Além dessas quatro enzimas biossintéticas catecolaminérgicas, uma quinta enzima, a feniletanolamina-*N*-metiltransferase (passo 5 a seguir), metila a noradrenalina para formar a adrenalina na medula da suprarrenal. Essa reação requer a *S*-adenosilmetionina como doador do grupo metila. A transferase é uma enzima citoplasmática. Então, para que a adrenalina seja formada, seu precursor imediato, a noradrenalina, deve sair da vesícula e ir para o citoplasma. Para que a adrenalina seja liberada, ela deve ser internalizada nas vesículas. Somente um pequeno número de neurônios no encéfalo usa a adrenalina como transmissor.

Noradrenalina —(5)→ Adrenalina

HO, HO, OH, CH_2 — CH_2 — NH — CH_3

Adrenalina

A produção dessas catecolaminas é controlada por regulação por meio de retroalimentação negativa da primeira enzima da via. Nem todas as células que liberam catecolaminas expressam as cinco enzimas biossintéticas, embora as células que liberam adrenalina o façam. Durante o desenvolvimento, a expressão dos genes que codificam essas enzimas sintéticas é regulada de modo independente, e a catecolamina produzida por uma dada célula é determinada por aquelas enzimas da via que não são expressas. Dessa forma, os neurônios que liberam noradrenalina não expressam a metiltransferase, e os neurônios que liberam dopamina não expressam a transferase ou a dopamina-β-hidroxilase.

Dos quatro principais tratos dopaminérgicos, três têm origem no mesencéfalo (ver Capítulo 46). Os neurônios dopaminérgicos na substância negra que se projetam para o estriado são importantes para o controle do movimento e são afetados na doença de Parkinson e em outros distúrbios do movimento. Os tratos mesolímbico e mesocortical são críticos para o afeto, a emoção, a atenção e a motivação e estão implicados na esquizofrenia e na dependência de drogas (ver Capítulos 48, 49 e 62). Um quarto trato dopaminérgico, a via tuberoinfundibular, origina-se no núcleo arqueado do hipotálamo e projeta-se para a hipófise, onde regula a secreção de hormônios (ver Capítulo 46).

A síntese das aminas biogênicas é altamente regulada e pode ser rapidamente aumentada. Como resultado, as quantidades de transmissores disponíveis para liberação podem ser ajustadas a variações amplas na atividade neuronal. Maneiras de como regular a síntese de catecolaminas, bem como a produção das enzimas que as sintetizam, são discutidas no Quadro 13-1.

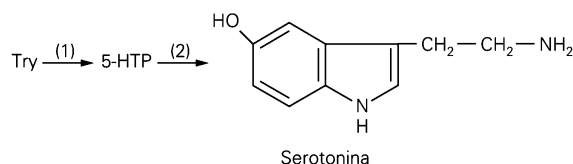
Aminas-traço* derivadas de catecolaminas, que ocorrem naturalmente, também podem ser consideradas transmissores. Em vertebrados, os derivados da tirosina, a tiramina e a octopamina, têm papel-chave em vários processos fisiológicos, incluindo a regulação de comportamentos. Os receptores para aminas-traço também já foram identificados em mamíferos, nos quais sua função ainda é controversa.

Serotonina

A serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) e o triptofano, aminoácido essencial do qual a serotonina deriva, pertencem a um grupo de compostos aromáticos chamados de indóis, que possuem um anel de cinco átomos contendo um nitrogênio unido a um anel benzênico. Duas enzimas são necessárias para sintetizar a serotonina: a triptofano (Trp)-hidroxilase (passo 1 na reação a seguir), uma oxidase semelhante à tirosina hidroxilase, e uma descarboxilase de aminoácidos aromáticos, também chamada de 5-hidroxitriptofano (5-HTP)-descarboxilase (passo 2 na reação a seguir).

Try —(1)→ 5-HTP —(2)→ Serotonina

HO, CH_2 — CH_2 — NH_2, N, H

Serotonina

A reação limitante é catalisada pela primeira enzima da via, a triptofano hidroxilase. Essa enzima é semelhante à tirosina hidroxilase não somente em seu mecanismo catalítico, mas também em sua sequência de aminoácidos. Acredita-se que as duas enzimas tenham se originado de uma proteína ancestral comum por duplicação gênica, pois as duas hidroxilases são sintênicas, ou seja, são codificadas por genes próximos no mesmo cromossomo (triptofano hidroxilase, 11p15.3-p14; tirosina hidroxilase, 11p15.5). A segunda enzima da via, a 5-hidroxitriptofano-descarboxilase, é idêntica à L-DOPA-descarboxilase. Enzimas com atividade similar, as descarboxilases de L-aminoácidos aromáticos, estão presentes também em tecidos não neurais.

Os corpos celulares dos neurônios serotonérgicos são encontrados nos núcleos da rafe do tronco encefálico e próximos a eles e estão envolvidos na regulação da atenção e de outras funções cognitivas complexas (Capítulo 46). As projeções dessas células (assim como as células noradrenérgicas do *locus ceruleus)* são distribuídas amplamente pelo encéfalo e pela medula espinal. A serotonina e as cate-

* N. de T. Traço significando "que aparecem em quantidades extremamente pequenas".

Quadro 13-1 A produção de catecolaminas varia com a atividade neuronal

A produção de noradrenalina é capaz de se ajustar a amplas variações na atividade neuronal por ser altamente regulada. Nos gânglios autônomos, a quantidade de noradrenalina é regulada transinapticamente. A atividade dos neurônios pré-sinápticos, que são colinérgicos e peptidérgicos, induz primeiro mudanças de curto prazo em segundos mensageiros nas células adrenérgicas pós-sinápticas.

Essas mudanças aumentam o suprimento de noradrenalina pela fosforilação dependente de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) da tirosina hidroxilase, a primeira enzima na via biossintética da noradrenalina. A fosforilação aumenta a afinidade da tirosina hidroxilase pelo cofator pteridina e diminui a inibição gerada pelos produtos finais, como noradrenalina. A fosforilação da tirosina hidroxilase dura somente enquanto o AMPc estiver elevado, uma vez que a hidroxilase fosforilada é rapidamente desfosforilada por proteínas-fosfatase.

No entanto, se a atividade pré-sináptica for suficientemente prolongada, outras mudanças na produção de noradrenalina irão ocorrer. Estresse grave no animal resulta em atividade pré-sináptica intensa e disparo persistente do neurônio adrenérgico pós-sináptico, gerando uma demanda maior pela síntese de neurotransmissor. Para atender a essa demanda, o gene da tirosina hidroxilase é induzido a aumentar a produção da enzima. Quantidades elevadas de tirosina hidroxilase são observadas no corpo celular dentro de horas após a estimulação e até dias depois nos terminais nervosos.

Essa indução de níveis aumentados de tirosina hidroxilase começa com o aumento persistente de transmissores químicos a partir dos neurônios pré-sinápticos e a ativação prolongada da via do AMPc nas células adrenérgicas pós-sinápticas, que ativa a proteína-quinase dependente de AMPc (PKA, de *cAMP-dependent protein kinase*). Essa quinase fosforila não somente as moléculas de tirosina-hidroxilase, mas também um fator de transcrição, a proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (CREB, de *cAMP response element binding protein*).

Uma vez fosforilada, a CREB liga-se a uma sequência específica de DNA chamada de elemento de reconhecimento do AMPc (CRE, de *cAMP-recognition element*), a qual está a montante (5′) do gene da hidroxilase. A ligação da CREB ao CRE facilita a ligação da RNA-polimerase ao promotor do gene, aumentando a transcrição da tirosina hidroxilase. A indução da tirosina-hidroxilase foi o primeiro exemplo conhecido de um neurotransmissor alterando a expressão gênica.

Existe um alto grau de similaridade nas sequências de aminoácidos das três enzimas biossintéticas (tirosina hidroxilase, dopamina-β-hidroxilase e feniletanolamina-*N*-metiltransferase) e nas sequências de nucleotídeos que as codificam. A similaridade sugere que as três enzimas tenham surgido de uma mesma proteína ancestral.

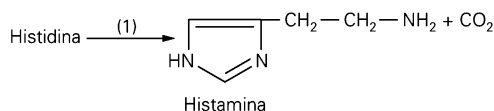
Além disso, mudanças de longo prazo na síntese dessas enzimas são coordenadamente reguladas nos neurônios adrenérgicos. Inicialmente, essa descoberta sugeriu que os genes que codificam essas enzimas poderiam estar localizados em sequência ao longo do mesmo cromossomo e ser controlados pelo mesmo promotor, como genes em um óperon bacteriano. Contudo, em seres humanos, os genes de enzimas biossintéticas para noradrenalina não estão localizados no mesmo cromossomo. Dessa forma, a regulação coordenada é provavelmente obtida pela ativação paralela de sistemas de estimulação da transcrição semelhantes, mas independentes.

colaminas noradrenalina e dopamina estão envolvidas na depressão, um importante transtorno do humor. As medicações antidepressivas inibem a recaptação da serotonina, da noradrenalina e da dopamina, aumentando a magnitude e a duração da ação desses transmissores, o que, por sua vez, leva a mudanças na sinalização e na adaptação celular (ver Capítulo 63).

Histamina

A histamina, derivada do aminoácido essencial histidina por descarboxilação, contém um anel característico de cinco átomos, sendo dois de nitrogênio. Ela é reconhecida há muito tempo como um autacoide, atuando quando liberada por mastócitos na reação inflamatória e no controle da vasculatura, do músculo liso e das glândulas exócrinas (p. ex., secreção do suco gástrico, altamente ácido). A histamina é um transmissor tanto em vertebrados quanto em invertebrados. Está concentrada no hipotálamo, um dos centros de controle da secreção de hormônios (ver Capítulo 47). A descarboxilase que catalisa sua síntese (passo 1 a seguir), embora não tenha sido extensivamente analisada, parece ser característica de neurônios histaminérgicos.

Histidina —(1)→ (anel imidazol: HN, N) $-CH_2-CH_2-NH_2 + CO_2$

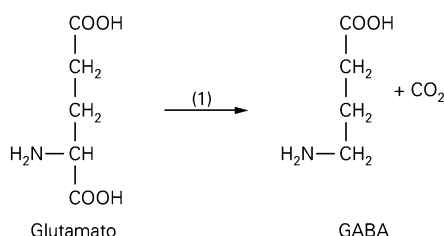
Histamina

Aminoácidos transmissores

Ao contrário da acetilcolina e das aminas biogênicas, que não são intermediárias de vias metabólicas gerais e são produzidas somente em determinados neurônios, os aminoácidos glutamato e glicina não são somente neurotransmissores, mas também constituintes celulares universais. Como eles podem ser sintetizados nos neurônios, nenhum deles é aminoácido essencial.

O glutamato, o neurotransmissor utilizado com mais frequência em sinapses excitatórias no sistema nervoso central, é produzido a partir do α-cetoglutarato, um intermediário do ciclo dos ácidos tricarboxílicos no metabolismo intermediário. Após sua liberação, o glutamato é recaptado da fenda sináptica por transportadores específicos na membrana de ambos, neurônios e glia (ver a seguir). O glutamato captado pelos astrócitos é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase. A glutamina então difunde (via transportadores nas membranas) de volta aos

neurônios que utilizam glutamato como neurotransmissor, sendo então hidrolisada a glutamato. A glutaminase ativada por fosfato (PAG, de *phosphate-activated glutaminase*), a qual está presente em altas concentrações nesses neurônios, é responsável por recuperar o glutamato para reutilizá-lo como transmissor.

A glicina é o principal neurotransmissor utilizado em interneurônios inibitórios da medula espinal. Ela também é um modulador alostérico de receptores glutamatérgicos do subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (ver Capítulo 10). A glicina é sintetizada a partir da serina. Sua biossíntese específica em neurônios não é bem compreendida, mas sua via biossintética em outros tecidos é bem conhecida. O aminoácido GABA é sintetizado a partir do glutamato em uma reação catalisada pela ácido glutâmico descarboxilase (passo 1 a seguir):

$$\underset{\text{Glutamato}}{COOH-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH} \xrightarrow{(1)} \underset{\text{GABA}}{COOH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2} + CO_2$$

O GABA está presente em altas concentrações em todo o sistema nervoso central, sendo também detectável em outros tecidos. Ele é utilizado como neurotransmissor por uma classe importante de interneurônios inibitórios na medula espinal. No encéfalo, o GABA é o principal neurotransmissor de vários neurônios e interneurônios inibitórios, como neurônios espinhosos médios do estriado, interneurônios estriatais, células em cesto cerebelares e hipocampais, células de Purkinje do cerebelo, células granulares do bulbo olfatório e células amácrinas da retina.

Trifosfato de adenosina (ATP) e adenosina

O ATP e seus produtos de degradação (p. ex., adenosina) agem como transmissores em algumas sinapses. A adenosina tem efeito inibitório em certos receptores de adenosina no sistema nervoso central, e os efeitos estimuladores da cafeína dependem da inibição da ligação da adenosina a seus receptores. A adenina, a guanina e seus derivados contendo açúcares são denominados purinas; as evidências de transmissão por receptores purinérgicos são bem consistentes para os neurônios do sistema nervoso autônomo que inervam o ducto deferente, a bexiga e as fibras musculares do coração; para os plexos nervosos no músculo liso do intestino, e para alguns neurônios no encéfalo. A transmissão purinérgica é particularmente importante em nervos que medeiam a dor (ver Capítulo 22).

O ATP liberado por dano tecidual atua na transmissão da sensação de dor por um tipo de receptor ionotrópico purinérgico que está presente nos terminais dos axônios periféricos das células nociceptoras de gânglios da raiz dorsal. O ATP liberado dos terminais dos axônios centrais das células do gânglio da raiz dorsal excita outro tipo de receptor ionotrópico purinérgico em neurônios no corno dorsal da medula espinal.

Neurotransmissores pequenos são ativamente captados em vesículas

Aminoácidos comuns agem como transmissores em alguns neurônios, mas não em outros, indicando que a presença de uma substância no neurônio, mesmo em quantidades substanciais, não é evidência suficiente de que essa substância seja utilizada como transmissor. Por exemplo, na junção neuromuscular da lagosta (e de outros artrópodes), o GABA é inibitório e o glutamato é excitatório. A concentração de GABA é cerca de 20 vezes maior em células inibitórias do que em células excitatórias, reforçando a ideia de que o GABA é o neurotransmissor inibitório na junção neuromuscular da lagosta. Ao contrário, a concentração do neurotransmissor excitatório, o glutamato, é semelhante em ambas as células, excitatórias e inibitórias. O glutamato precisa, portanto, ser compartimentalizado nesses neurônios; ou seja, o glutamato *neurotransmissor* deve manter-se separado do glutamato *metabólico*. De fato, o glutamato transmissor é compartimentalizado em vesículas sinápticas.

Embora a presença de um grupo específico de enzimas biossintéticas possa determinar se uma molécula pequena pode ser utilizada como transmissor, isso não significa que a molécula será de fato utilizada. Antes que uma substância possa ser liberada como neurotransmissor, ela em geral deve ser concentrada em vesículas sinápticas. As concentrações de neurotransmissores dentro das vesículas são altas, na ordem de muitas centenas milimolares. As substâncias neurotransmissoras são concentradas nas vesículas por meio de transportadores que são específicos para cada tipo de neurônio e energizados por uma H^+-ATPase vesicular (V-ATPase), comum em neurônios de todos os tipos (e encontrada também em tecidos glandulares, como a medula suprarrenal).

Utilizando a energia da hidrólise do ATP citoplasmático, a V-ATPase cria um gradiente eletroquímico de H^+ promovendo o influxo de prótons para dentro da vesícula. Os transportadores usam esse gradiente de prótons para conduzir as moléculas de transmissores para dentro da vesícula contra seu gradiente de concentração. Foi identificada nos mamíferos uma série de transportadores vesiculares que são responsáveis por concentrar diferentes moléculas transmissoras em vesículas (Figura 13-1). Essas proteínas atravessam a membrana vesicular 12 vezes e possuem uma relação distante com uma classe de transportadores bacterianos que medeiam resistência a substâncias. (Embora relacionados na função, os transportadores vesiculares diferem do ponto de vista estrutural e mecanístico dos transportadores da membrana plasmática, os quais utilizam a energia do gradiente eletroquímico de Na^+ em vez de H^+. Ver a seguir.)

As moléculas transmissoras são colocadas para dentro da vesícula pelos transportadores vesiculares em troca do transporte de dois prótons para fora da vesícula. Como a manutenção do gradiente de pH requer a hidrólise do ATP, a captação do transmissor para dentro da vesícula é dependente de energia. Os transportadores vesiculares podem concentrar os neurotransmissores até 100 mil vezes em relação à sua concentração no citoplasma. A captação de

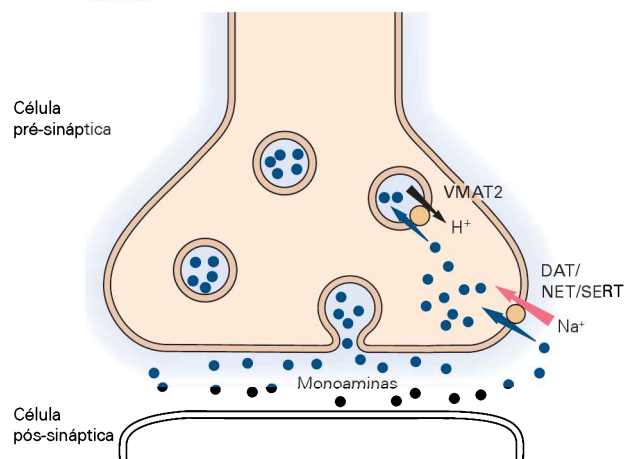
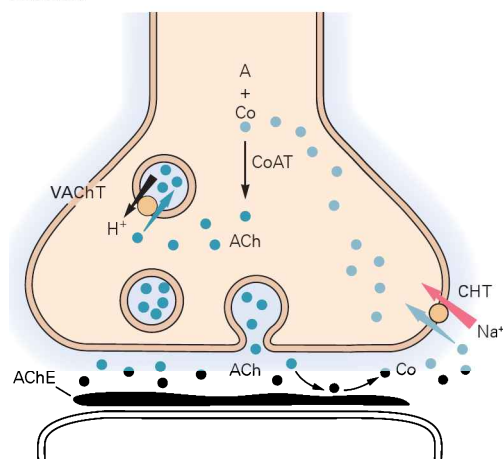
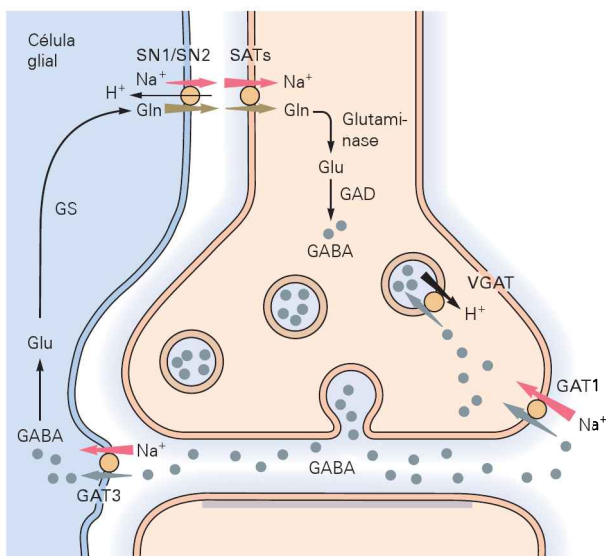
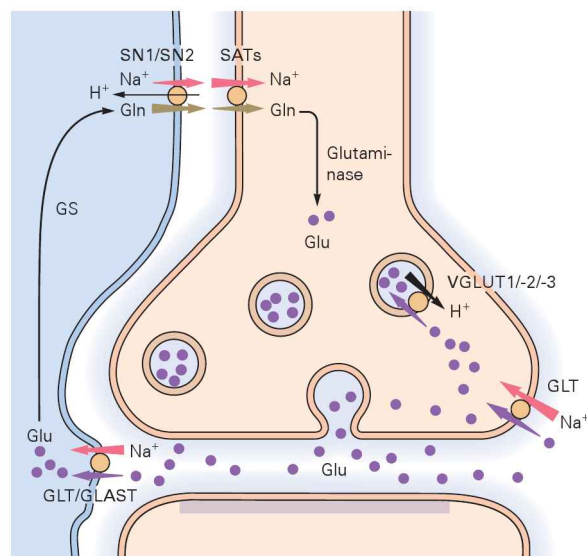



Figura 13-1 Transmissores pequenos são transportados do citosol para as vesículas ou da fenda sináptica para o citosol por meio de transportadores. A maioria dos neurotransmissores pequenos é liberada por exocitose a partir do terminal sináptico e age em receptores pós-sinápticos específicos. Ao terminar o sinal, o transmissor é reciclado por proteínas transportadoras específicas localizadas nos terminais sinápticos ou nas células gliais ao redor. O transporte por meio dessas proteínas (**círculos cor de laranja**) é impulsionado pelos gradientes eletroquímicos de H^+ (**setas pretas**) ou Na^+ (**setas cor-de-rosa**). (Adaptada, com permissão, de Chaudhry et al., 2008.)

A. Três transportadores distintos medeiam a captação de monoaminas pela membrana plasmática. O transportador de dopamina (DAT, de *dopamine transporter*), o transportador de noradrenalina (NET, de *norepinephrine transporter*) e o transportador de serotonina (SERT, de *serotonin transporter*) são responsáveis pela recaptação (**setas azul-escuro**) de seus transmissores cognatos. O transportador vesicular de monoaminas VMAT2 transporta todas as três monoaminas para dentro de vesículas sinápticas para a liberação subsequente por exocitose.

B. A sinalização colinérgica termina com a metabolização da acetilcolina (ACh) aos produtos inativos colina e acetato pela acetilcolinesterase (AChE), a qual está localizada na fenda sináptica. A colina (Co) é então transportada de volta para o terminal sináptico (**seta azul-claro**) pelo transportador de colina (CHT), onde a colina-acetiltransferase (CoAT) catalisa a acetilação da colina para formar ACh novamente. A ACh é transportada para o interior da vesícula pelo transportador vesicular de ACh (VAChT).

C. Nos terminais GABAérgicos e glicinérgicos, o transportador de GABA (GAT-1) e o transportador de glicina (GLYT2, não mostrado) medeiam a recaptação de GABA e glicina (**seta cinza**), respectivamente. O GABA também pode ser captado por células gliais adjacentes (p. ex., pelo GAT-3). Nas células gliais, o glutamato (Glu) é convertido em glutamina (Gln) pela enzima glutamina sintetase glial. A glutamina é então transportada de volta para o terminal nervoso por meio da ação do sistema N de transporte (SN1/SN2) e do sistema A de transporte (SAT) (**setas em marrom**). O transportador glial GLYT1 (não mostrado) também contribui para a remoção da glicina.

D. Após a liberação a partir dos terminais neuronais excitatórios, a maioria do glutamato é captada pelas células gliais circundantes (p. ex., pelo GLT e pelo GLAST) para conversão em glutamina, a qual será subsequentemente transportada de volta aos terminais nervosos pelo SN1/SN2 e por um tipo de SAT (SATx) (**setas em marrom**). A recaptação do glutamato por uma isoforma do GLT (**setas roxas**) nos terminais glutamatérgicos também já foi demonstrada.

neurotransmissores pelos transportadores é extremamente rápida, permitindo que as vesículas sejam novamente preenchidas de modo rápido após terem liberado o neurotransmissor e terem sido recuperadas por endocitose; isso é importante para manter o suprimento de vesículas pronto para liberação durante períodos de disparo neural rápido (ver Capítulo 12).

Embora a especificidade dos transportadores seja acentuada – o transportador de ACh não transporta colina ou outro neurotransmissor, e o transportador de glutamato dificilmente carreia o aspartato – a afinidade por seus transmissores pode ser um tanto baixa. Por exemplo, a constante de Michaelis (K_m) para o transporte de ACh ou glutamato é de cerca de 0,3 mM, e para o GABA é de 5 a 10 mM. Essa baixa afinidade pelo transmissor presumivelmente não limita a transmissão sináptica, uma vez que as concentrações dessas substâncias no citoplasma costumam ser muito altas. Ao contrário, os transportadores de aminas têm uma afinidade bem mais alta por monoaminas (K_m de cerca de 1 a 15 μM), o que é apropriado para a baixa concentração citoplasmática dessas substâncias.

Os transportadores e a V-ATPase estão presentes nas membranas das vesículas sinápticas pequenas e grandes. Os transportadores vesiculares são alvo de diversos agentes farmacológicos importantes. Reserpina e tetrabenazina inibem a captação de aminas transmissoras ligando-se ao transportador vesicular de monoaminas e têm papel histórico no desenvolvimento da hipótese monoaminérgica da depressão (ver Capítulo 63). Os psicoestimulantes anfetamina e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, ou *ecstasy*) esgotam as vesículas de seu conteúdo de aminas transmissoras, muito provavelmente por dissiparem o gradiente de pH. Esses compostos também podem competir pela captação com os transmissores do tipo amina, possivelmente por interagirem diretamente com os transportadores, embora ainda não esteja claro se esses compostos e os transmissores se ligam no mesmo sítio ou em sítios diferentes nos transportadores.

Os fármacos que apresentam suficiente semelhança estrutural com os neurotransmissores podem agir como *falsos transmissores*. Esses compostos são armazenados em vesículas e liberados por exocitose como se fossem transmissores verdadeiros, mas com frequência se ligam com menos força ou não se ligam aos receptores pós-sinápticos do transmissor natural. Dessa forma, a liberação dessas moléculas diminui a eficácia da transmissão. Muitos fármacos que têm sido utilizados para tratar a hipertensão, como as feniletilaminas, são internalizados nos terminais adrenérgicos e substituem a noradrenalina nas vesículas sinápticas. Quando liberados, esses fármacos não são tão potentes quanto a noradrenalina nos receptores adrenérgicos pós-sinápticos. Alguns desses fármacos devem ser captados ativamente pelos neurônios por transportadores na membrana externa da célula. Esses transportadores são discutidos mais adiante neste capítulo.

Muitos peptídeos neuroativos atuam como transmissores

Com exceção da dopamina-β-hidroxilase, as enzimas que catalisam a síntese de neurotransmissores de baixo peso molecular são encontradas no citoplasma. Essas enzimas são sintetizadas em polissomos livres no corpo celular e são distribuídas no neurônio pelo fluxo axoplasmático. Então, neurotransmissores pequenos podem ser formados em todas as partes do neurônio; mais importante, eles podem ser sintetizados nos terminais nervosos onde são liberados.

Em contrapartida, os neuropeptídeos são derivados de proteínas secretoras que são formadas no corpo neuronal. Como outras proteínas secretoras, os neuropeptídeos ou seus precursores são inicialmente processados no retículo endoplasmático e então seguem para o aparelho de Golgi para serem processados. Eles deixam o aparelho de Golgi em grânulos secretores que se tornarão as vesículas grandes de centro denso, que serão movidas para os terminais axonais pelo transporte axonal rápido.

Mais de 50 peptídeos curtos são farmacologicamente ativos nos neurônios (Tabela 13-2). Alguns agem como hormônios em alvos fora do encéfalo (p. ex., a angiotensina e a gastrina) ou são produtos da secreção neuroendócrina (p. ex., a ocitocina, a vasopressina, a somatostatina, o hormônio luteinizante e o hormônio liberador de tireotrofina). Além de serem hormônios em alguns tecidos, eles também agem como neurotransmissores quando liberados perto de um neurônio-alvo, onde podem causar inibição, excitação, ou ambos.

Peptídeos neuroativos têm sido implicados na modulação da percepção sensorial e nas emoções. Alguns peptídeos, incluindo a substância P e as encefalinas, estão preferencialmente localizados em regiões do sistema nervoso central envolvidas na percepção da dor. Outros neuropeptídeos regulam as complexas respostas ao estresse; esses peptídeos incluem o hormônio estimulador de melanócitos γ, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotropin hormone*) e a β-endorfina.

Embora a diversidade de neuropeptídeos seja enorme, como uma classe, esses mensageiros químicos compartilham uma biologia celular comum. A maneira mais direta de determinar o parentesco entre peptídeos é comparar as sequências de aminoácidos nos peptídeos ou as sequências de bases nucleotídicas nos genes que os codificam. Uma generalidade notável é que os neuropeptídeos são agrupados em famílias com membros que têm sequências de resíduos de aminoácidos semelhantes. Pelo menos 10 já foram identificadas; as sete principais famílias estão listadas na Tabela 13-3.

Muitos neuropeptídeos diferentes podem ser codificados por um único RNA mensageiro (mRNA), que é traduzido em um único precursor poliproteico grande (Figura 13-2). Poliproteínas podem servir como um mecanismo de amplificação, fornecendo mais de uma cópia do mesmo peptídeo a partir de um precursor. Como exemplo, o precursor do glucagon contém duas cópias do hormônio. Poliproteínas podem gerar diversidade produzindo diversos peptídeos distintos a partir da clivagem de um mesmo precursor, como no caso dos peptídeos opioides.

O processamento de mais de um peptídeo funcional a partir de uma única poliproteína não é exclusivo dos neuropeptídeos. O mecanismo foi descrito inicialmente para proteínas codificadas por pequenos vírus RNA. Muitos polipeptídeos virais são produzidos a partir da mesma poli-

Tabela 13-2 Peptídeos neuroativos de encéfalo de mamíferos categorizados de acordo com a localização tecidual

Categoria	Peptídeo
Hormônios liberadores hipotalâmicos	Hormônio liberador de tireotrofina
	Hormônio liberador de gonadotrofinas
	Somatostatina
	Hormônio liberador de corticotrofina
	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
Hormônios neuro-hipofisários	Vasopressina
	Ocitocina
Peptídeos hipofisários	Hormônio adrenocorticotrófico
	β-endorfina
	Hormônio α estimulador de melanócitos
	Prolactina
	Hormônio luteinizante
	Hormônio do crescimento
	Tireotrofina
Hormônios da pineal	Melatonina
Peptídeos de invertebrados	FMRF-amida
	Ativador de cabeça da hidra
	Proctolina
	Peptídeo cardíaco pequeno
	Miomodulinas
	Bucalinas
	Hormônio de postura de ovos
	Peptídeos de células em saco
Peptídeos gastrintestinais	Polipeptídeo intestinal vasoativo
	Colecistocinina
	Gastrina
	Substância P
	Neurotensina
	Metionil-encefalina
	Leucil-encefalina
	Insulina
	Glucagon
	Bombesina
	Secretina
	Somatostatina
	Hormônio liberador de tireotrofina
	Motilina
Cardíacos	Peptídeo natriurético atrial
Outros	Angiotensina II
	Bradicinina
	Peptídeos do sono
	Calcitonina
	CGRP
	Neuropeptídeo Y
	Neuropeptídeo YY
	Galanina
	Substância K (neurocinina A)

FMRF-amida, Phe-Met-Arg-Phe-amida; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. (Adaptada, com permissão, de Krieger, 1983.)

proteína viral, e todos contribuem para a geração de novas partículas virais. Assim como os vírus, em que proteínas diferentes servem obviamente para um propósito biológico comum (formação de novos vírus), um polipeptídeo neuronal muitas vezes dará origem a peptídeos que agem juntos para conseguir um objetivo fisiológico comum. Algumas vezes, as funções biológicas parecem ser mais complexas, como peptídeos com atividades relacionadas ou antagonistas que podem ser originados do mesmo precursor.

Um exemplo particularmente interessante dessa forma de sinergia é o grupo de peptídeos formados a partir do precursor do hormônio de postura de ovos (ELH, de *egg-laying hormone*), um conjunto de neuropeptídeos que controla diversos comportamentos reprodutivos no molusco marinho *Aplysia*. O ELH pode agir como hormônio, causando a contração dos músculos dos ductos; ele também pode agir como neurotransmissor, alterando o disparo de muitos neurônios envolvidos na produção de comportamentos, assim como fazem os outros peptídeos originados da mesma poliproteína.

O processamento de poliproteínas a peptídeos neuroativos ocorre no principal sistema de membranas intracelulares e em vesículas. Muitos peptídeos são produzidos a partir de uma única poliproteína por meio de clivagens proteolíticas específicas e limitadas catalisadas por proteases presentes nos sistemas de membrana internos. Algumas dessas proteínas são serinas proteases, uma classe que também inclui as enzimas pancreáticas tripsina e quimotripsina. Assim como ocorre com a tripsina, o sítio da ligação peptídica clivada é determinado pela presença de um ou dois resíduos de aminoácidos básicos (lisina e arginina) na proteína substrato. A clivagem ocorre onde houver um resíduo X seguido de dois resíduos básicos (p. ex., X-Lys-Lys, -X-Lys-Arg, -X-Arg-Lys ou -X-Arg-Arg), sendo clivada a ligação entre X e o resíduo seguinte. Embora a clivagem seja comum onde houver dois resíduos básicos em sequência, ela também pode ocorrer em resíduos básicos únicos, e algumas vezes as poliproteínas são clivadas em outras ligações peptídicas.

Outros tipos de peptidases também podem catalisar a proteólise limitada requerida para o processamento de poliproteínas em peptídeos neuroativos. Entre elas estão as tiol-endopeptidases (com mecanismos catalíticos como aquele da pepsina), aminopeptidases (que removem o aminoácido N-terminal do peptídeo) e carboxipeptidase B (uma enzima que remove um aminoácido da extremidade N-terminal do peptídeo se ele for básico).

Neurônios que produzem a mesma poliproteína podem liberar diferentes neuropeptídeos como consequência de diferenças na maneira pela qual a poliproteína é processada. Um exemplo é a pró-opiomelanocortina (POMC), um dos três ramos da família opioide. A POMC é encontrada em neurônios nos lobos anterior e intermediário da hipófise, no hipotálamo e em muitas outras regiões do encéfalo, assim como na placenta e no intestino. O mesmo mRNA da POMC é encontrado em todos esses tecidos, mas diferentes peptídeos são produzidos a partir da POMC em tecidos distintos de uma maneira controlada. Uma possibilidade é que dois neurônios que processam a mesma poliproteína contenham proteases com especificidades diferentes dentro do lúmen do retículo endoplasmático, do aparelho de

Tabela 13-3 Algumas famílias de peptídeos neuroativos

Família	Membros
Opioides	Opiocortina, encefalinas, dinorfina, FMRF-amida
Hormônios neuro-hipofisários	Vasopressina, ocitocina, neurofisinas
Taquicininas	Substância P, fisalaemina, cassinina, uperoleína, eledoisina, bombesina, substância K
Secretinas	Secretina, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo inibitório gástrico, fator liberador do hormônio do crescimento, peptídeo histidina isoleucina amida (PHI)
Insulinas	Insulina, fatores semelhantes à insulina I e II
Somatostatinas	Somatostatinas, polipeptídeo pancreático
Gastrinas	Gastrina, colecistocinina

FMRF-amida, Phe-Met-Arg-Phe-amida.

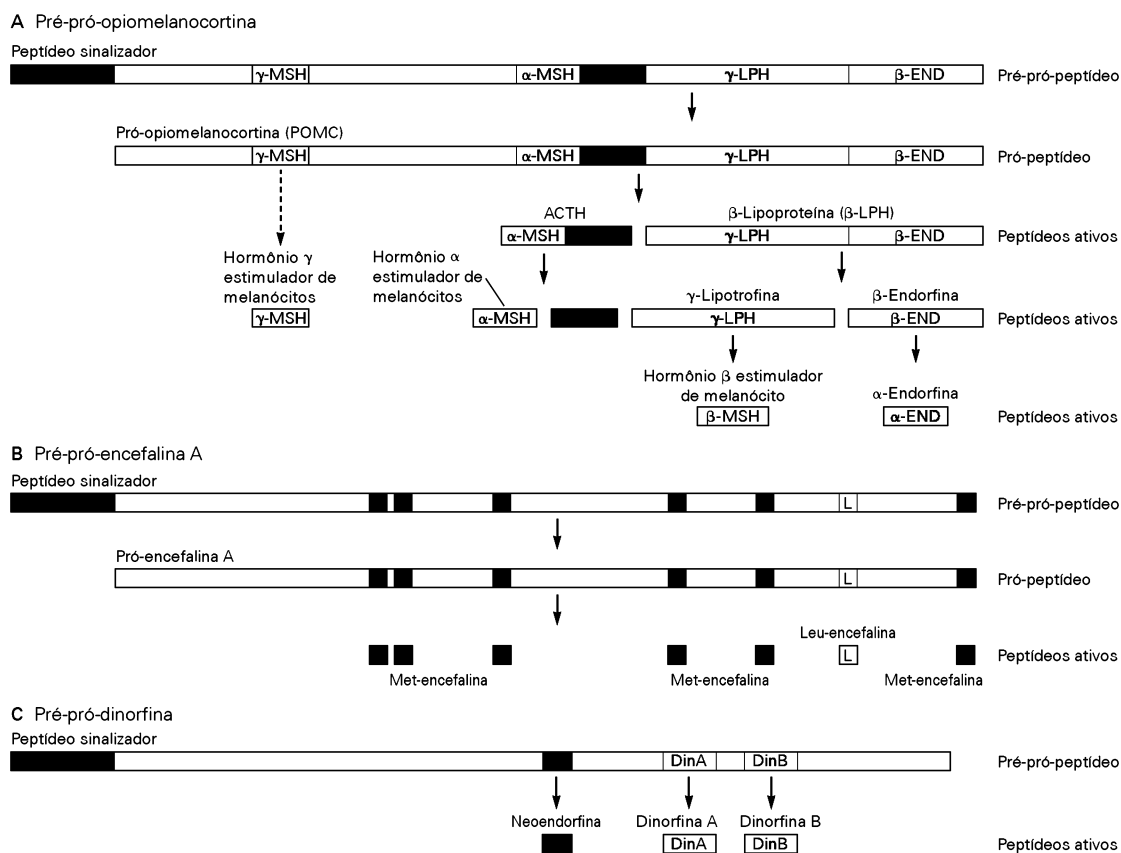



Figura 13-2 Precursores de hormônios e neuropeptídeos são processados de maneiras diferentes. Em diversas instâncias, os hormônios e os neuropeptídeos originam-se de moléculas precursoras maiores que requerem várias sequências de clivagens mediadas por proteinases. Esses precursores são processados de maneiras diferentes para gerar seus produtos peptídicos específicos. O transporte desses precursores através da membrana do retículo endoplasmático é iniciado por uma sequência sinalizadora hidrofóbica. Clivagens internas com frequência ocorrem em resíduos básicos dentro do polipeptídeo. Além disso, esses precursores têm resíduos de cisteína que são essenciais e açúcares que têm papel em seu processamento e função. Geralmente, a primeira etapa do processamento inicia com a poliproteína precursora recém-sintetizada (conhecida como forma pré-pró-peptídeo), a qual contém uma sequência sinalizadora aminoterminal que é clivada para gerar uma molécula menor, o pró-peptídeo. O processamento diferencial de três famílias de peptídeos dá origem aos peptídeos opioides – POMC (pró-opiomelanocortina), pró-encefalina e pró-dinorfina.

A. O precursor POMC é processado de formas distintas nos diferentes lobos da hipófise, resultando em hormônio α estimulador de melanócitos (α-MSH, de α-*melanocyte stimulating hormone*) e γ-MSH, peptídeo do lobo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP, de *corticotropin-like intermediate lobe peptide*) e β-lipotrofina (β-LPH). A β-LPH é clivada para gerar γ-LPH e β-endorfina (β-END), as quais geram β-MSH e α-endorfina (α-END), respectivamente. A clivagem endoproteolítica do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e da β-LPH ocorre no lobo intermediário, mas não no lobo anterior.
B. Princípios similares são evidentes no processamento do precursor da encefalina, o qual dá origem aos peptídeos Met-encefalina (seis moléculas) e Leu-encefalina (uma molécula).
C. O precursor da dinorfina também é clivado em pelo menos três peptídeos, incluindo α-neoendorfina (N), dinorfina A (Din A) e dinorfina B (Din B), os quais têm relação com a Leu-encefalina, uma vez que as sequências aminoterminais de todos os três peptídeos contêm a sequência da Leu-encefalina.

Golgi ou das vesículas. Alternativamente, dois neurônios podem conter as mesmas proteases, mas cada célula poderia glicosilar a poliproteína comum em sítios diferentes, protegendo, assim, da clivagem diferentes regiões do polipeptídeo.

Neuropeptídeos e neurotransmissores pequenos diferem em vários aspectos

O metabolismo de peptídeos e o metabolismo de transmissores pequenos diferem em diferentes e importantes aspectos: o local de síntese, os tipos de vesícula nos quais são armazenados e o mecanismo de liberação por exocitose. Enquanto os transmissores pequenos são sintetizados principalmente nos terminais axonais, os peptídeos neuroativos são produzidos somente no soma neuronal, uma vez que sua síntese como proteínas secretoras requer a transferência da cadeia polipeptídica nascente para o lúmen do retículo endoplasmático (ver Capítulo 4).

As vesículas grandes de centro denso nas quais os neuropeptídeos são armazenados se originam na rede trans-Golgi por uma via diferente daquela das vesículas sinápticas que transportam os transmissores pequenos. As vesículas grandes de centro denso são homólogas aos grânulos secretores de células não neuronais e seguem a via secretora *regulada*. A biogênese das vesículas sinápticas também começa na rede trans-Golgi, na forma de vesículas precursoras produzidas no corpo neuronal. Essas vesículas são então transportadas ao longo do axônio para os terminais pré-sinápticos, onde se acredita que a vesícula precursora deve antes se fundir com a membrana pré-sináptica pela via secretora *constitutiva*. A membrana da vesícula precursora é então recuperada por endocitose e processada por endossomos locais para gerar uma vesícula sináptica madura, capaz de participar da liberação de neurotransmissores por exocitose regulada.

Embora ambos os tipos de vesículas possam conter muitas proteínas similares, várias proteínas necessárias para a liberação nas zonas ativas estão ausentes nas vesículas de centro denso. As membranas das vesículas de centro denso são utilizadas somente uma vez. Dessa forma, vesículas de centro denso novas devem ser sintetizadas no corpo neuronal e transportadas aos terminais axonais por transporte anterógrado. Além disso, não existe qualquer mecanismo de recaptação de neuropeptídeos. Então, uma vez que um neuropeptídeo é liberado, um novo suprimento deve chegar a partir do corpo neuronal antes que uma nova liberação possa ocorrer. Existem evidências crescentes de síntese proteica local nos axônios, e isso também pode ser uma fonte de novos peptídeos para liberação.

As vesículas grandes de centro denso liberam seu conteúdo por mecanismos de exocitose que não são especiais de células nervosas e que não requerem zonas ativas; a liberação pode, portanto, ocorrer em qualquer lugar ao longo da membrana do terminal axonal. Como em outros exemplos de secreção regulada, a exocitose de vesículas secretoras de centro denso depende de uma elevação geral no Ca^{2+} intracelular por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem que não estão presentes no sítio de liberação. Como resultado, essa forma de exocitose é lenta e requer altas frequências de estimulação para aumentar os níveis de Ca^{2+} o suficiente para desencadear a liberação. Em contraste, a exocitose rápida das vesículas sinápticas após um único potencial de ação resulta de um grande e rápido aumento de Ca^{2+} por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem agrupados na zona ativa.

Peptídeos e transmissores pequenos coexistem e podem ser coliberados

Peptídeos neuroativos, neurotransmissores pequenos e outras moléculas neuroativas podem coexistir nas mesmas vesículas de centro denso de um neurônio (ver Capítulo 4). Em neurônios maduros, a combinação geralmente consiste em um dos neurotransmissores pequenos e um ou mais neuropeptídeos derivados de uma poliproteína. Por exemplo, a ACh e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP, de *vasoactive intestinal peptide*) podem ser liberados juntos e agir sinergicamente sobre as mesmas células-alvo.

Outro exemplo é o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, de *calcitonin gene-related peptide*), que, na maior parte dos motoneurônios espinais, é armazenado com a ACh, o transmissor utilizado nas sinapses neuromusculares. O CGRP ativa a adenilato-ciclase, aumentando os níveis de AMPc e a fosforilação de proteínas dependente de AMPc nos músculos-alvo (ver Capítulo 11). O aumento na fosforilação de proteínas resulta no aumento da força de contração. Outro exemplo é a coliberação de glutamato e dinorfina nos neurônios do hipocampo, onde o glutamato é excitatório e a dinorfina é inibitória. Como as células pós-sinápticas possuem receptores para ambos os mensageiros químicos, todos esses exemplos de coliberação também são exemplos de cotransmissão.

Como descrito anteriormente, as vesículas de centro denso que liberam peptídeos diferem das vesículas pequenas e claras, que liberam apenas transmissores pequenos. As vesículas contendo peptídeos podem ou não conter transmissores pequenos, mas ambos os tipos de vesículas contêm ATP. Como resultado, o ATP é liberado por exocitose tanto de vesículas de centro denso quanto de vesículas sinápticas pequenas. Ainda, parece que o ATP pode ser estocado e liberado de diversas maneiras diferentes: (1) o ATP é coarmazenado e coliberado com transmissores; (2) a liberação do ATP é simultânea, mas independente da liberação de transmissores; e (3) o ATP é liberado isoladamente. A coliberação do ATP (que pode ser degradado em adenosina após a liberação) pode ilustrar de modo importante o fato de que a coexistência e a coliberação não necessariamente signifiquem cotransmissão. O ATP, assim como muitas outras substâncias, pode ser liberado de neurônios, mas pode não ser efetivo se não houver receptores nas proximidades.

Como mencionado anteriormente, um dos critérios para que uma substância em particular seja considerada um transmissor é que ela esteja presente em altas concentrações nos neurônios. A identificação de transmissores em neurônios específicos tem sido importante na compreensão da transmissão sináptica, e uma variedade de métodos histoquímicos é utilizada para detectar mensageiros químicos nos neurônios (Quadro 13-2).

Quadro 13-2 Detecção de mensageiros químicos e de suas enzimas de processamento nos neurônios

Técnicas histoquímicas eficientes estão disponíveis para a detecção tanto de transmissores pequenos quanto de neuropeptídeos em secções histológicas de tecido nervoso.

As catecolaminas e a serotonina, quando reagem com vapor de formaldeído, formam derivados fluorescentes. Em um exemplo inicial da histoquímica de transmissores, os neuroanatomistas suecos Bengt Falck e Nils Hillarp observaram que essa reação pode ser utilizada para localizar transmissores com microscopia de fluorescência sob condições controladas de modo adequado.

Como as vesículas individuais são muito pequenas para serem visualizadas pelo microscópio óptico, a posição exata das vesículas contendo o neurotransmissor pode ser inferida pela comparação da distribuição da fluorescência sob microscópio óptico com a posição das vesículas sob microscopia eletrônica.

A análise histoquímica pode ser estendida para a ultraestrutura dos neurônios sob condições especiais. A fixação do tecido nervoso na presença de permanganato de potássio, cromato ou sais de prata intensifica a densidade eletrônica de vesículas que contenham aminas biogênicas e, então, traz à tona o grande número de vesículas de centro denso que são características dos neurônios aminérgicos.

Também é possível identificar neurônios que expressem o gene para determinada enzima do metabolismo de transmissores ou determinada proteína precursora de neuropeptídeos. Muitos métodos de detecção de mRNA específicos dependem da hibridização de ácidos nucleicos. Um desses métodos é a hibridização *in situ*.

Duas fitas simples de um polímero de nucleotídeos irão parear se sua sequência de bases for complementar. Com a hibridização *in situ*, a fita de DNA não codificante (a fita negativa ou antissenso ou seu RNA correspondente) é aplicada a fatias de tecido sob condições adequadas à hibridização com mRNA endógeno (senso). Se as sondas forem marcadas com isótopos radioativos, a autorradiografia revelará a localização dos neurônios que contenham o complexo formado pela fita de ácido nucleico complementar marcada e o mRNA.

Oligonucleotídeos híbridos sintetizados com nucleotídeos contendo análogos de bases marcados quimicamente, fluorescentes ou imunorreativos podem ser localizados citoquimicamente. Ambas as marcações podem ser utilizadas ao mesmo tempo (Figura 13-3A). Modificações mais recentes dessas abordagens envolvem a expressão de proteínas virais ou a expressão transgênica de proteínas associadas com variantes da proteína fluorescente verde (Figura 13-3B).

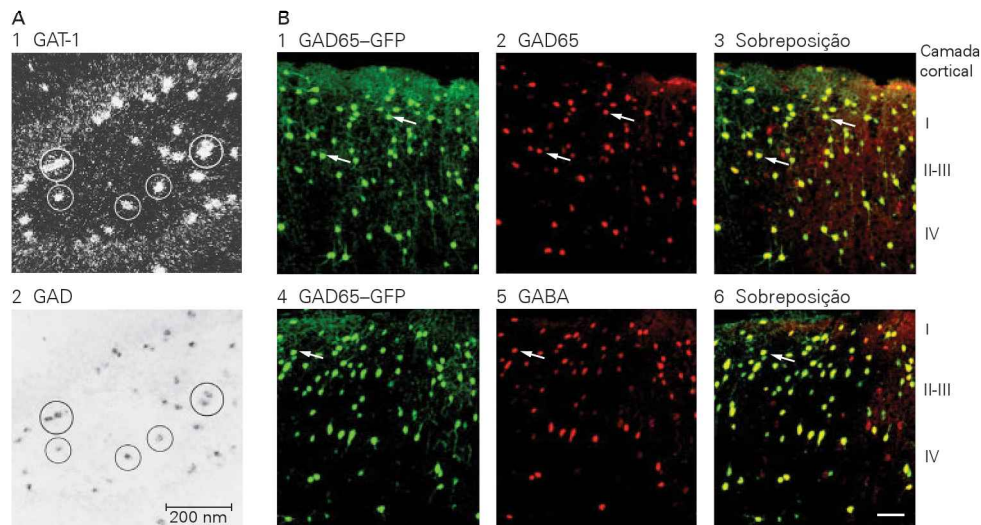



Figura 13-3 **Técnicas histoquímicas para a visualização de neurotransmissores.**

A. Microscopia óptica de uma secção hipocampal de rato. **1.** Hibridização *in situ* utilizando sonda para mRNA que codifica GAT-1, um transportador de GABA. A sonda foi marcada com α-^{35}S-dATP e visualizada por aglomerados de grânulos de prata na emulsão autorradiográfica fotográfica sobreposta. Neurônios que expressavam ambos os transcritos foram marcados pelo produto da reação da fosfatase e por grânulos de prata. Os **círculos** demarcam os corpos neuronais que contêm ambos os marcadores. **2.** A hibridização *in situ* do mRNA para a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD, de *glutamic acid decarboxylase*), a enzima biossintética específica do GABA, foi realizada com uma sonda de oligonucleotídeo ligada à fosfatase alcalina. A sonda GAD é visualizada pelos acúmulos no citoplasma do produto colorido da reação da fosfatase alcalina. Os **círculos** demarcam as áreas contendo as células com maior reatividade. (Reproduzida, com permissão, de Sara Augood.)

B. Imagens do neocórtex de um camundongo transgênico para GAD65GFP no qual a proteína fluorescente verde (GFP, de *green fluorescent protein*) é expressa sob controle do promotor de GAD65. A GFP está colocalizada com GAD65 (1-3) e com GABA (4-6) (ambos detectados por imunofluorescência indireta) em neurônios nas camadas supragranulares. A maioria dos neurônios GFP-positivos é imunopositiva para GAD65 e GABA (**setas**). Barra de escala = 100 μm. (Adaptada, com permissão, de López-Bendito et al., 2004.)

Continua

Quadro 13-2 *Continuação*

Gânglio bucal
Neurônio motor
Neurônio sensorial
10 mm

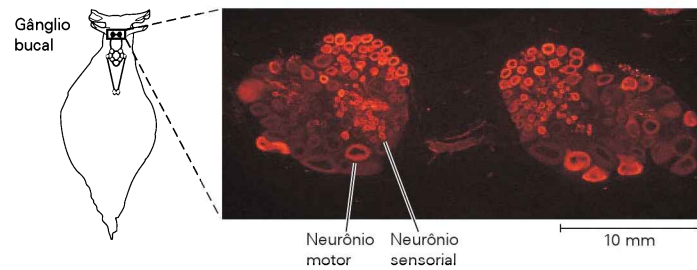



Figura 13-4 Técnica imunoquímica para visualização de neuropeptídeo. O gânglio bucal do molusco marinho *Aplysia* contém os neurônios sensoriais, motores e os interneurônios que controlam os movimentos rítmicos do aparelho alimentar do animal. Uma secção do gânglio bucal bilateralmente simétrico feita em criostato está marcada com um anticorpo contra FMRF-amida. A marcação mostra FMRF-amida imunorreativa em certos neurônios sensoriais (a maioria das células com corpo celular pequeno), assim como em certos neurônios motores (células com corpos celulares maiores). Algumas dessas células contêm um ou mais peptídeos ou neurotransmissores convencionais como a ACh. (Reproduzida, com permissão, de Lloyd et al., 1987.)

Os transmissores também podem ser localizados por imunocitoquímica. Aminoácidos transmissores, aminas biogênicas e neuropeptídeos têm um grupo amino primário que torna-se covalentemente fixado dentro dos neurônios; esse grupo fica associado a proteínas por aldeídos, os fixadores habituais na microscopia.

Para a localização imuno-histoquímica, são necessários anticorpos específicos contra os neurotransmissores. Anticorpos específicos para serotonina, histamina e muitos neuropeptídeos podem ser detectados por um segundo anticorpo (em uma técnica chamada de *imunofluorescência indireta*). Por exemplo, se o primeiro anticorpo é derivado de coelho, o segundo anticorpo pode ser um anticorpo produzido em cabra contra imunoglobulina de coelho.

Esses anticorpos secundários disponíveis comercialmente são marcados com fluoróforos e utilizados sob microscópio de fluorescência para a localização de antígenos em regiões de neurônios individuais – corpos celulares, axônios e, algumas vezes, terminais nervosos (Figuras 13-3 e 13-4).

A localização ultraestrutural pode ser obtida com técnicas imunoquímicas que em geral se utilizam de um sistema peroxidase-antiperoxidase. Outro método é utilizar anticorpos ligados a partículas de ouro, que são elétron-densas (Figura 13-5). Esferas de ouro coloidal podem ser geradas com diâmetros precisos na faixa de nanômetros, e, por serem elétron-densas, podem ser visualizadas ao microscópio eletrônico. Essa técnica ainda tem a característica adicional de permitir que mais de um anticorpo seja avaliado em uma mesma fatia de tecido se cada anticorpo for ligado a partículas de ouro de tamanhos diferentes.

Vesícula contendo:
Antígeno 1
Antígeno 2
240 nm

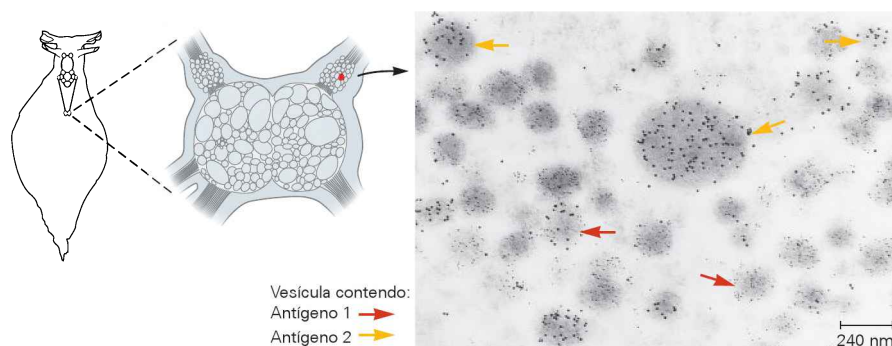



Figura 13-5 Partículas elétron-opacas de ouro ligadas a anticorpos são usadas para localizar antígenos no tecido em nível ultraestrutural. A micrografia eletrônica mostra uma secção transversal do corpo de um neurônio em saco (célula *bag*) da *Aplysia*. Essas células controlam o comportamento reprodutivo pela liberação de um grupo de neuropeptídeos clivados a partir do precursor do hormônio de postura de ovos (ELH). As células contêm vários tipos de vesículas elétron-densas. A célula mostrada aqui foi tratada com dois anticorpos contra duas regiões diferentes do precursor de ELH. Um anticorpo foi produzido em coelhos e o outro em ratos. Esses anticorpos foram detectados com anticorpos contra imunoglobulinas de coelho ou de rato (anticorpos secundários) desenvolvidos em cabra. Cada anticorpo secundário foi acoplado a partículas de ouro coloidal de tamanhos diferentes. As vesículas identificadas pelo antígeno 1 são menores do que as vesículas identificadas pelo antígeno 2, indicando que os fragmentos específicos clivados a partir do precursor estão localizados em vesículas diferentes. (Reproduzida, com permissão, de Fisher et al., 1988.)

Um exemplo interessante de coliberação de dois transmissores pequenos é a liberação do glutamato junto com a dopamina a partir de neurônios que se projetam para o estriado ventral. Essa coliberação pode ter implicações importantes para a modulação de comportamentos motivados. Foi estabelecido que o transportador vesicular VGlut2 reúne o glutamato dentro das vesículas nesses terminais dopaminérgicos, e o glutamato é liberado junto com a dopamina em resposta a diferentes padrões de disparo do neurônio dopaminérgico. Além disso, a captação de glutamato também aumenta o armazenamento vesicular de monoaminas pelo aumento do gradiente de pH que fornece energia para o transporte vesicular de monoaminas, sugerindo um novo mecanismo pré-sináptico para a regulação do tamanho dos quanta.

A remoção do transmissor da fenda sináptica finaliza a transmissão sináptica

A remoção de transmissores da fenda nos tempos adequados é crucial à transmissão sináptica. Se as moléculas de transmissor liberadas em uma ação sináptica permanecessem na fenda após a liberação, isso iria impedir o surgimento de novos sinais. A sinapse iria se tornar refratária, principalmente em razão da dessensibilização dos receptores, resultante da exposição contínua ao transmissor. Os transmissores são removidos da fenda por três mecanismos: difusão, degradação enzimática e recaptação. A difusão remove uma fração de todos os mensageiros químicos.

A degradação enzimática do transmissor é utilizada somente por sinapses colinérgicas. Na junção neuromuscular, a zona ativa do terminal nervoso pré-sináptico está situada logo acima das dobras juncionais da membrana muscular. Os receptores de ACh estão localizados na superfície do músculo, voltados para os sítios de liberação, e não se estendem para dentro das dobras (ver Figura 9-1), enquanto a acetilcolinesterase está ancorada na membrana basal dentro das dobras. Esse arranjo anatômico do transmissor, do receptor e da enzima de degradação permite duas funções.

Primeiro, com a liberação, a ACh reage com seus receptores; após a dissociação do receptor, a ACh difunde-se na fenda e é hidrolisada em colina e acetato pela acetilcolinesterase. Como resultado, as moléculas do transmissor são utilizadas somente uma vez. Então, uma função da esterase é interromper a mensagem sináptica. A segunda função é recapturar a colina que, de outro modo, poderia ser perdida por difusão para longe da fenda sináptica. Uma vez hidrolisada pela esterase, a colina fica no reservatório fornecido pelas dobras juncionais e, mais tarde, retorna aos terminais nervosos colinérgicos por um transportador de colina de alta afinidade. (Não existe mecanismo de recaptação para a ACh.) Além da acetilcolinesterase, a ACh também é degradada por outra esterase, a butirilcolinesterase, que pode degradar outras moléculas, incluindo a cocaína e a substância que causa paralisia, succinilcolina. No entanto, as funções precisas da butirilcolinesterase ainda precisam ser melhor compreendidas.

Muitas outras vias de degradação de transmissores liberados não estão envolvidas na terminação da transmissão sináptica, mas são importantes no controle da concentração do transmissor dentro do neurônio ou na inativação das moléculas do transmissor que se difundiram para longe da fenda sináptica. Muitas dessas enzimas de degradação têm importância clínica – fornecem alvos para a ação de fármacos e servem como indicadores diagnósticos. Por exemplo, os inibidores da monoaminoxidase (MAO), que bloqueiam a degradação das aminas transmissoras, são utilizados no tratamento da depressão e da doença de Parkinson. A determinação das concentrações dos metabólitos da catecol-*O*-metiltransferase (COMT), que é importante na degradação das aminas biogênicas e é encontrada no citoplasma da maioria das células, fornece um índice da eficácia de substâncias que afetam a síntese ou a degradação das aminas biogênicas no tecido nervoso. Acredita-se que a COMT tenha um papel particularmente importante na regulação dos níveis corticais de dopamina, devido aos baixos níveis do transportador que faz a recaptação da dopamina.

Os mecanismos de remoção dos neuropeptídeos da fenda sináptica são a difusão lenta e a proteólise por meio de peptidases extracelulares. Ao contrário, os transmissores pequenos são removidos da fenda sináptica de modo mais rápido.

O mecanismo crítico para a inativação da maioria dos neurotransmissores é sua recaptação pela membrana plasmática. Esse mecanismo serve ao duplo propósito de encerrar a ação sináptica do transmissor e ecapturar moléculas do transmissor para reutilização posterior. A captação de alta afinidade, com constantes de ligação de 25 μM ou menos para o transmissor liberado, é mediada por moléculas transportadoras nas membranas dos terminais neuronais e das células gliais. Diferentemente dos transportadores vesiculares, que utilizam a energia do gradiente eletroquímico de H^+ em um mecanismo de antiporte, os transportadores da membrana plasmática são movidos pelo gradiente eletroquímico de Na^+ por um mecanismo de simporte no qual os íons de Na^+ e o neurotransmissor se movem na mesma direção.

Cada tipo de neurônio tem seu próprio mecanismo de recaptação. Por exemplo, os neurônios não colinérgicos não captam colina com alta afinidade. Certas drogas psicotrópicas poderosas podem bloquear processos de recaptação. Por exemplo, a cocaína bloqueia a recaptação de dopamina, noradrenalina e serotonina; os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como a fluoxetina (Prozac), bloqueiam a captação de serotonina ou noradrenalina. A aplicação de substâncias apropriadas que bloqueiam os transportadores pode prolongar e aumentar a sinalização sináptica pelas aminas biogênicas e pelo GABA. Algumas vezes, essas substâncias agem tanto nos transportadores de superfície neuronal quanto nos transportadores vesiculares de dentro da célula. Por exemplo, as anfetaminas podem ser ativamente captadas pelos transportadores de dopamina na membrana externa do neurônio antes que elas operem no transportador vesicular de transmissores do tipo amina.

Os transportadores para neurotransmissores pertencem a dois grupos distintos que são diferentes tanto em estrutura quanto em mecanismo. A estrutura de alta reso-

lução de homólogos bacterianos de cada uma dessas famílias foi demonstrada recentemente, o que avançou muito a compreensão sobre os mecanismos de transporte. Um grupo compreende os transportadores para neurotransmissores e sódio que fazem o simporte dessas substâncias (NSS, de neurotransmissor-sódio-simporte), uma superfamília de proteínas transmembrana que atravessam a membrana plasmática 12 vezes, incluindo os transportadores de GABA, glicina, noradrenalina, dopamina, serotonina, osmólitos e aminoácidos. O outro grupo compreende os transportadores de glutamato; essas proteínas atravessam a membrana plasmática oito vezes e contêm duas estruturas helicoidais em grampo, que parecem ter a função de fornecer o acesso ao substrato em cada lado da membrana. Cada um desses dois grupos compreende vários transportadores para cada neurotransmissor; por exemplo, existem múltiplos transportadores para GABA, glicina e glutamato, sendo cada um ligeiramente diferente na localização, na função e na farmacologia.

Os dois grupos podem ser funcionalmente distintos. Embora ambos sejam impulsionados pelo potencial eletroquímico fornecido pelo gradiente de Na^+, o transporte de glutamato requer um antiporte de K^+, enquanto o transporte pelo NSS em geral requer o cotransporte de um íon Cl^-. Durante o transporte de glutamato, uma molécula negativamente carregada desse transmissor é importada com três íons Na^+ e um próton (simporte) em troca de um K^+ exportado. Isso leva ao influxo resultante de duas cargas positivas para cada ciclo de transporte, gerando uma corrente de entrada. Como resultado dessa transferência de cargas, o potencial negativo de repouso da célula gera uma força de entrada, que resulta em um enorme gradiente de glutamato entre os dois lados da membrana plasmática. Em contrapartida, as proteínas NSS transportam de um a três íons Na^+ e um íon Cl^- junto com seus substratos. Sob a maioria das condições, a força do gradiente eletroquímico é suficiente para que os transportadores conduzam o transmissor para o interior da célula, concentrando-o.

Visão geral

A informação carregada por um neurônio é codificada em sinais elétricos que viajam ao longo do axônio para a sinapse, onde esses sinais são transformados e carregados através da fenda sináptica por um ou mais mensageiros químicos.

As duas principais classes de mensageiros químicos, os transmissores pequenos e os peptídeos neuroativos, são armazenadas dentro de vesículas no neurônio pré-sináptico. Após sua síntese no citoplasma, os transmissores pequenos são capturados e concentrados em vesículas, onde são protegidos de enzimas de degradação que mantêm um nível constante de transmissores no citoplasma. As vesículas sinápticas são altamente concentradas nos terminais nervosos. Como elas são repreenchidas de modo rápido durante a atividade sináptica, muitos dos transmissores pequenos devem ser sintetizados localmente, no terminal nervoso.

De maneira oposta, os precursores proteicos dos peptídeos neuroativos são sintetizados somente no corpo celular, e os neuropeptídeos são empacotados em grânulos secretores e vesículas que são levadas do corpo celular até os terminais por transporte axoplasmático. Diferentemente das vesículas que contêm os transmissores pequenos, essas vesículas não são preenchidas novamente no terminal.

Dada sua importância para a função encefálica, não é surpresa que as enzimas que regulam a síntese dos transmissores estejam sob fino controle regulador. Mudanças na atividade neuronal podem produzir alterações homeostáticas nos níveis dessas enzimas. Essa regulação pode ocorrer tanto no nível de pós-tradução no citoplasma, como resultado de reações de fosforilação ou desfosforilação, quanto por controle transcricional no núcleo.

Mecanismos precisos para encerrar a ação dos transmissores representam um passo essencial na transmissão sináptica, que é tão importante quanto a síntese e a liberação do transmissor. Uma parte do neurotransmissor liberado é perdida como resultado da difusão simples para fora da fenda sináptica. No entanto, em sua maior parte, as ações do neurotransmissor são finalizadas por reações moleculares específicas. Por exemplo, a ACh é rapidamente hidrolisada pela acetilcolinesterase em colina e acetato, enquanto o glutamato é captado pelos terminais pré-sinápticos e pelas células gliais por transportadores específicos que aproveitam a energia de gradientes iônicos. Algumas das drogas psicoativas mais potentes agem interferindo na recaptação de transmissores. Os efeitos psicoestimulantes da cocaína resultam de sua ação de inibição da recaptação de catecolaminas, enquanto o bloqueio dos transportadores de serotonina é responsável pelos efeitos antidepressivos dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).

Pode-se chegar a uma definição abrangente e precisa acerca de um neurotransmissor? Provavelmente não, uma vez que a definição é empírica. O primeiro passo para se entender a estratégia molecular da transmissão química costuma envolver a identificação do conteúdo de vesículas sinápticas. Com exceção daqueles casos em que o transmissor é liberado por moléculas transportadoras ou por difusão através da membrana (como no caso dos gases e dos metabólitos lipídicos, ver Capítulo 11), somente moléculas devidamente armazenadas em vesículas podem ser liberadas pelos terminais neuronais. Contudo, nem todas as moléculas liberadas por um neurônio são mensageiros químicos – somente aquelas que se ligam aos receptores apropriados e iniciam alterações funcionais no neurônio-alvo podem ser consideradas neurotransmissores.

A informação é transmitida quando as moléculas de transmissores se ligam a proteínas receptoras na membrana de outra célula, fazendo com que tais proteínas mudem de conformação. Uma vez que as moléculas do transmissor estejam ligadas, o receptor gera sinais elétricos ou metabólicos na célula pós-sináptica. A coliberação de diversas substâncias neuroativas sobre os receptores pós-sinápticos apropriados permite que uma grande diversidade de informações seja transferida em uma única ação sináptica.

James H. Schwartz
Jonathan A. Javitch

Leituras selecionadas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. Membrane transport of small molecules and the electrical properties of membranes. In: *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. New York and Oxford: Garland Science.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 2003. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Edwards RH. 2007. The neurotransmitter cycle and quantal size. Neuron 55:835-58.

Koob GF, Sandman CA, Strand FL (eds). 1990. A decade of neuropeptides: past, present and future. Ann N Y Acad Sci 579:1–281.

Mortensen OV, Amara SG. 2003. Dynamic regulation of the dopamine transporter. Eur J Pharmacol 479(1–3):159–170.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1998. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott.

Snyder SH, Ferris CD. 2000. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. Am J Psychiatry 157:1738–1751.

Toei M, Saum R, Forgac M. 2010. Regulation and isoform function of the V-ATPases. Biochemistry 49:4715-23.

Torres GE, Amara SG. 2007. Glutamate and monoamine transporters: new visions of form and function. Curr Opin Neurobiol 17:304-12.

Weihe E, Eiden LE. 2000. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J 15:2435–2449.

Referências

Augood SJ, Herbison AE, Emson PC. 1995. Localization of GAT-1 GABA transporter mRNA in rat striatum: cellular coexpression with GAD_{67} mRNA, GAD_{67} immunoreactivity, and paravalbumin mRNA. J Neurosci 15:865–874.

Burnstock G. 1986. Purines and cotransmitters in adrenergic and cholinergic neurones. Prog Brain Res 68:193–203.

Chaudhry FA, Boulland JL, Jenstad M, Bredahl MK, Edwards RH. 2008. Pharmacology of neurotransmitter transport into secretory vesicles. Handb Exp Pharmacol 184:77–106.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve endings. Proc R Soc Med (Lond) 28:319–332.

Danbolt NC, Chaudhry FA, Dehnes Y, Lehre KP, Levy LM, Ullensvang K, Storm-Mathisen J. 1998. Properties and localization of glutamate transporters. Prog Brain Res 116:23–43.

Falck B, Hillarp N Å, Thieme G, Torp A. 1982. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. Brain Res Bull 9(1–6):11–15.

Fisher JM, Sossin W, Newcomb R, Scheller RH. 1988. Multiple neuropeptides derived from a common precursor are differentially packaged and transported. Cell 54:813–822.

Gouaux E. 2009. The molecular logic of sodium-coupled neurotransmitter transporters. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364:149–54.

Henry LK, Meiler J, Blakely RD. 2007. Bound to be different: neurotransmitter transporters meet their bacterial cousins. Mol Interv 7:306–309.

Hnasko TS, Chuhma N, Zhang H, Goh GY, Sulzer D, Palmiter RD, Rayport S, Edwards RH. 2010. Vesicular glutamate transport promotes dopamine storage and glutamate corelease in vivo. Neuron 65:643–56.

Iversen LL. 1995. Neuropeptides: promise unfulfilled? Trends Neurosci 18(2):49–50.

Jiang J, Amara SG. 2011. New views of glutamate transporter structure and function: advances and challenges. Neuro-pharmacology 60:172–181.

Katz B. 1969. *The Release of Neural Transmitter Substances*. Springfield, IL: Thomas.

Krieger DT. 1983. Brain peptides: what, where, and why? Science 222:975–985.

Lloyd PE, Frankfurt M, Stevens P, Kupfermann I, Weiss KR. 1987. Biochemical and immunocytological localization of the neuropeptides FMRFamide SCPA, SCPB, to neurons involved in the regulation of feeding in Aplysia. J Neurosci 7:1123–1132.

Loewi O. 1960. An autobiographic sketch. Perspect Biol Med 4:3–25.

López-Bendito G, Sturgess K, Erdélyi F, Szabó G, Molnár Z, Paulsen O. 2004. Preferential origin and layer destination of GAD65--GFP cortical interneurons. Cereb Cortex 14:1122–1133.

Liu Y, Kranz DE, Waites C, Edwards RH. 1999. Membrane trafficking of neurotransmitter transporters in the regulation of synaptic transmission. Trends Cell Biol 9:356–363.

Okuda T, Haga T. 2003. High-affinity choline transporter. Neurochem Res 28:483–488.

Otsuka M, Kravitz EA, Potter DD. 1967. Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particular reference to γ aminobutyrate and glutamate. J Neurophysiol 30:725–752.

Rubin RP. A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2007. Pharmacol Rev 59: 289–359.

Scheller RH, Axel R. 1984. How genes control an innate behavior. Sci Am 250(3):54–62.

Singh SK. 2008. LeuT: a prokaryotic stepping stone on the way to a eukaryotic neurotransmitter transporter structure. Channels 2:380–389.

Sossin WS, Fisher JM, Scheller RH. 1989. Cellular and molecular biology of neuropeptide processing and packaging. Neuron 2:1407–1417.

Stuber GD, Hnasko TS, Britt JP, Edwards RH, Bonci A. 2010. Dopaminergic terminals in the nucleus accumbens but not the dorsal striatum corelease glutamate. J Neurosci 30:8229–8233.

Thoenen H. 1974. Trans synaptic enzyme induction. Life Sci 14:223–235.

Yamashita A, Singh SK, Kawate T, Jin Y, Gouaux E. 2005. Crystal structure of a bacterial homologue of Na^+/Cl^--dependent neurotransmitter transporters. Nature 437:205–223.

Yernool D, Boudker O, Jin Y, Gouaux E. 2004. Structure of a glutamate transporter homologue from Pyrococcus horikoshii. Nature 431:811–818.

14

Doenças do nervo e da unidade motora

Os distúrbios do nervo periférico, da junção neuromuscular e do músculo podem ser clinicamente distinguidos

Uma variedade de doenças acomete neurônios motores e nervos periféricos

- Doenças do neurônio motor não afetam neurônios sensoriais
- Doenças dos nervos periféricos afetam a condução do potencial de ação
- As bases moleculares de algumas neuropatias periféricas hereditárias têm sido esclarecidas

As doenças da junção neuromuscular possuem causas múltiplas

- A miastenia grave é o exemplo mais bem estudado de uma doença da junção neuromuscular
- O tratamento da miastenia tem como alvo os efeitos fisiológicos e a patogênese autoimune da doença
- Existem duas formas congênitas distintas de miastenia grave
- A síndrome de Lambert-Eaton e o botulismo são outros dois distúrbios da transmissão neuromuscular

As doenças do músculo esquelético podem ser hereditárias ou adquiridas

- A dermatomiosite exemplifica uma miopatia adquirida
- As distrofias musculares são as miopatias hereditárias mais comuns
- Algumas doenças hereditárias do músculo esquelético resultam de defeitos genéticos nos canais iônicos dependentes de voltagem
- A paralisia periódica está associada a excitabilidade muscular alterada e níveis anormais de potássio sérico

Visão geral

Pós-escrito: o diagnóstico dos distúrbios da unidade motora é auxiliado por critérios laboratoriais

...mover coisas é tudo o que a humanidade pode fazer; para tal, o único executante é o músculo, seja para sussurrar uma sílaba ou para derrubar uma floresta.

— Charles Sherrington, 1924

A PRINCIPAL CONSEQUÊNCIA DO processamento elaborado da informação que ocorre no encéfalo é a contração dos músculos esqueléticos. De fato, os animais são distinguíveis das plantas por sua capacidade de fazer movimentos precisos em partes do corpo, direcionados a um objetivo. Como será visto no Capítulo 16, a decisão de quando e como se mover é, em grande parte, a força propulsora da evolução do sistema nervoso.

Em todos os animais, com exceção dos mais primitivos, células musculares especializadas geram movimentos. Existem três tipos de tecidos musculares: o músculo liso é usado principalmente para ações internas, como o peristaltismo e o controle do fluxo sanguíneo; o músculo cardíaco é usado exclusivamente para o bombeamento do sangue; e o músculo esquelético é usado principalmente para o movimento dos ossos. Neste capítulo, serão examinados vários distúrbios neurológicos em mamíferos que afetam o movimento por alterarem a condução do potencial de ação em um nervo motor, a transmissão sináptica do nervo ao músculo, ou ainda a contração muscular *per se*.

Em 1925, Charles Sherrington introduziu o termo *unidade motora* para designar a unidade básica da função motora – o neurônio motor e o grupo de fibras musculares por ele inervadas (ver Capítulo 34). O número de fibras musculares inervadas por um único neurônio motor varia amplamente por todo o corpo, dependendo da destreza dos movimentos controlados e da massa da parte do corpo a ser movida. Assim, unidades motoras com menos de cem fibras musculares controlam finamente o movimento dos olhos, enquanto, na perna, uma única unidade motora

controla até mil fibras musculares. Em cada caso, todas as fibras musculares inervadas pela unidade motora são do mesmo tipo. Além disso, as unidades motoras são recrutadas em uma ordem fixa para ambos os tipos de movimentos, voluntários ou reflexos. As menores unidades motoras são as primeiras a serem recrutadas, e a elas se unem mais tarde as unidades motoras maiores, a fim de aumentarem a força muscular.

A unidade motora é um alvo comum de doenças. Os aspectos que distinguem as doenças da unidade motora variam dependendo de qual componente funcional é primariamente afetado: (1) o corpo celular do neurônio motor ou sensorial, (2) os axônios correspondentes, (3) a junção neuromuscular (a sinapse entre o axônio motor e o músculo) ou (4) as fibras musculares que são inervadas pelo neurônio motor. Assim, os distúrbios da unidade motora são tradicionalmente classificados como doenças do neurônio motor, neuropatias periféricas, distúrbios da junção neuromuscular ou doenças primárias musculares (miopatias) (Figura 14-1).

As *neuropatias periféricas* originam-se da função anormal dos neurônios motores e de seus axônios, levando à fraqueza do movimento. A maioria das neuropatias periféricas também envolve neurônios sensoriais, causando problemas na sensação. Em algumas raras doenças do neurônio motor, os neurônios motores e os tratos motores na medula espinal degeneram, mas os nervos sensoriais são poupados. Nas *miopatias*, a fraqueza é causada pela degeneração muscular, com pouca ou nenhuma mudança nos neurônios motores. Doenças da junção neuromuscular causam alterações nas sinapses e levam à fraqueza, que pode ser intermitente. Estudos clínicos e laboratoriais geralmente permitem a distinção entre os distúrbios dos nervos periféricos e aqueles da junção neuromuscular ou do músculo (ver Pós-escrito no final do capítulo).

Os distúrbios do nervo periférico, da junção neuromuscular e do músculo podem ser clinicamente distinguidos

Quando um nervo periférico é cortado, os músculos inervados por esse nervo imediatamente se tornam paralisados e atrofiam de modo progressivo. Já que o nervo contém tanto fibras sensoriais quanto fibras motoras, a sensação na área inervada pelo nervo também é perdida e os reflexos tendinosos são abolidos imediatamente. O termo *atrofia* (literalmente, falta de nutrição) refere-se ao definhamento do músculo que uma vez foi normal. Devido ao uso histórico, *atrofia* aparece nos nomes de muitas doenças que agora são consideradas neurogênicas.

Os principais sintomas das miopatias com frequência incluem dificuldade em caminhar ou levantar-se. Outros sintomas menos comuns incluem incapacidade do músculo de relaxar (miotonia), cãibras, dor (mialgia) ou presença na urina de proteína que contém o grupo heme e que dá ao músculo sua cor vermelha (mioglobinúria). As distrofias musculares são miopatias com características especiais: as doenças são hereditárias, todos os sintomas são causados por fraqueza, a fraqueza torna-se progressivamente mais grave, e os sinais de degeneração e regeneração são visíveis histologicamente.

A distinção entre doenças neurogênicas e miopáticas pode ser difícil porque ambas produzem fraqueza muscular. A classificação e o diagnóstico diferencial dessas doenças envolvem critérios tanto clínicos como laboratoriais. Como um critério inicial, a fraqueza na parte distal dos membros indica mais frequentemente um distúrbio neurogênico, enquanto sinais de fraqueza na parte proximal dos membros sinaliza miopatia. *Fasciculações* – contrações musculares que são visíveis na pele – com frequência são sinais de doenças neurogênicas. Elas resultam de contrações involuntárias, mas sincronizadas de todas as fibras musculares de uma unidade motora. *Fibrilações* – contra-

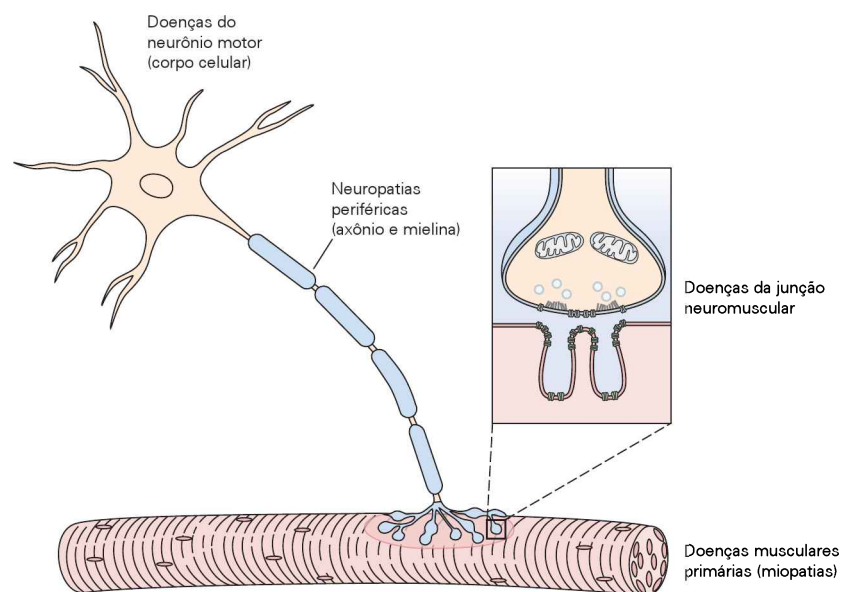



Figura 14-1 A classificação dos quatro tipos de distúrbios da unidade motora tem como base a parte da unidade motora que é afetada.

ções espontâneas de uma única fibra muscular – também podem ser um sinal de uma desnervação em curso do músculo. Fibrilações não são visíveis, mas podem ser registradas por meio de eletromiograma (EMG). O registro elétrico da fibrilação é um potencial de baixa amplitude que reflete a atividade elétrica em uma única célula muscular. Estudos eletrofisiológicos sugerem que as fasciculações tenham origem no terminal do nervo motor.

No diagnóstico de distúrbios do neurônio motor, neurologistas distinguem entre neurônios motores inferiores e superiores. Os *neurônios motores inferiores* são os neurônios da medula espinal e do tronco encefálico que inervam diretamente os músculos esqueléticos. Os *neurônios motores superiores* são os neurônios do córtex pré-motor que emitem comandos para os movimentos aos neurônios motores inferiores por meio de seus axônios no trato corticospinal (piramidal). A distinção entre neurônios motores superiores e inferiores é importante clinicamente porque doenças envolvendo cada classe de neurônio produzem sintomas distintos. Os distúrbios do neurônio motor inferior causam atrofia, fasciculações, tônus muscular diminuído e perda dos reflexos tendinosos; os distúrbios do neurônio motor superior e de seus axônios resultam em espasticidade, hiperatividade dos reflexos tendinosos e reflexo extensor plantar anormal (sinal de Babinski).

O primeiro sintoma de distúrbio da junção neuromuscular é a fraqueza; em algumas doenças da junção neuromuscular, essa fraqueza é bastante variável, mesmo durante o curso de um dia.

Uma variedade de doenças acomete neurônios motores e nervos periféricos

Doenças do neurônio motor não afetam neurônios sensoriais

A doença do neurônio motor mais bem conhecida é a esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig). *Amiotrofia* é outra palavra para atrofia neurogênica do músculo; *esclerose lateral* refere-se à rigidez percebida quando o patologista examina a medula espinal na necropsia. Essa rigidez resulta da proliferação de astrócitos e das cicatrizes nas colunas laterais da medula espinal, causadas pela degeneração dos tratos corticospinais. Alguns neurônios motores são poupados, em especial aqueles que controlam os músculos oculares e aqueles envolvidos no controle voluntário dos esfincteres da bexiga.

Os sintomas da esclerose lateral amiotrófica (ELA) costumam começar com fraqueza indolor dos braços e das pernas. Em geral o paciente, com frequência um homem com 40 ou 50 anos, descobre que possui um problema na execução dos movimentos finos das mãos; escrever, tocar piano, jogar beisebol, contar moedas ou trabalhar com ferramentas torna-se difícil.

A maioria dos casos de ELA envolve neurônios motores tanto inferiores quanto superiores. Assim, a fraqueza típica da mão está associada com degeneração de músculos pequenos das mãos e dos pés e fasciculações dos músculos do antebraço e do braço. Esses sinais de doença do neurônio motor inferior com frequência são associados a hiper-reflexia, um aumento dos reflexos tendinosos característico de doença do neurônio motor superior.

A causa da maioria dos casos de ELA (95%) é desconhecida; a doença é progressiva e finalmente afeta os músculos da respiração. Não há um tratamento efetivo para essa condição fatal.

Cerca de 10% dos casos são hereditários com características dominantes. Desses, cerca de 25% têm origem em mutações do gene que codifica a proteína superóxido-dismutase citosólica zinco/cobre, ou SOD1. O fato de que essa forma de doença seja de herança dominante sugere que o distúrbio se origine de algumas propriedades tóxicas adquiridas da proteína SOD1 mutante. Isso é ressaltado pela observação de que quase todas as mutações que levam a essa forma de ELA são mutações com troca de sentido, nas quais um ou mais aminoácidos da proteína normal são substituídos. A propriedade neurotóxica exata da enzima mutante não é conhecida.

Surpreendentemente, camundongos e ratos que apresentam altos níveis de SOD1 mutante desenvolvem uma forma adulta da doença do neurônio motor que leva à morte. Ao contrário, camundongos que expressam de modo equivalente altos níveis de SOD1 normal não desenvolvem paralisia. Esses achados são consistentes com o conceito de que moléculas mutantes adquirem uma ou mais formas de citotoxicidade. Como outros aspectos das funções normais e anormais do encéfalo e da medula espinal, modelos de doenças do neurônio motor em camundongos provaram ser altamente úteis para o estudo de potenciais tratamentos, bem como para o estudo da patogênese molecular da doença.

Existem outras variações da doença do neurônio motor. Os primeiros sintomas podem ser restritos aos músculos inervados pelos nervos cranianos, resultando em disartria (dificuldade de falar) e disfagia (dificuldade de engolir). Quando os sintomas craniais ocorrem isoladamente, a síndrome é chamada de paralisia bulbar progressiva. (O termo *bulbo* é usado, mas os neurônios atingidos também podem estar na *ponte*, estruturas do tronco encefálico, onde os neurônios motores que inervam a face e os músculos da deglutição residem; *paralisia* aqui significa fraqueza.) Se somente os neurônios motores inferiores são envolvidos, a síndrome é chamada de atrofia muscular espinal progressiva.

A atrofia muscular espinal progressiva é um distúrbio do desenvolvimento dos neurônios motores e é caracterizada por fraqueza, perda muscular, perda de reflexos e fasciculações. A maioria dos casos é vista em lactantes, sendo causada por mutações hereditárias recessivas do gene que codifica a proteína chamada proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). Alguns casos raros começam mais tarde na infância ou mesmo no início da idade adulta. A proteína SMN está envolvida no tráfego de RNA para dentro e para fora do núcleo e na formação de complexos que são importantes no processo de corte-junção do RNA. Em seres humanos, o *locus* da SMN no cromossomo 5 tem duas cópias quase idênticas do gene SMN. Uma produz a proteína SMN em seu comprimento total, enquanto a segunda cópia expressa uma pequena quantidade da SMN de com-

primento total e uma SMN encurtada*. A falta da SMN de comprimento total originada pelas mutações no *locus* principal pode ser aliviada em certo grau pela SMN mais curta, expressa no segundo *locus*.

A ELA e suas variações são restritas aos neurônios motores; elas não afetam os neurônios sensoriais ou os neurônios autônomos. A poliomielite, uma doença viral aguda, também é restrita aos neurônios motores. Essas doenças ilustram de modo notável a individualidade das células nervosas e os princípios da vulnerabilidade seletiva. As bases dessa seletividade são, em geral, desconhecidas.

Doenças dos nervos periféricos afetam a condução do potencial de ação

Doenças dos nervos periféricos podem afetar tanto os axônios quanto a mielina. Como os axônios motores e sensoriais estão juntos nos mesmos nervos periféricos, distúrbios dos nervos periféricos em geral afetam ambas as funções, motora e sensorial. Alguns pacientes com neuropatia periférica relatam experiências sensoriais anormais, com frequência desagradáveis, similares às sensações sentidas após anestesia local para tratamento odontológico. Essas sensações são variavelmente chamadas de dormência, alfinetadas/agulhadas ou formigamento. Quando ocorrem de modo espontâneo, sem um estímulo sensorial externo, elas são chamadas de parestesias.

Pacientes com parestesias em geral possuem percepção prejudicada de sensações cutâneas (dor e temperatura), com frequência causada porque fibras mielinizadas pequenas que transmitem essas sensações são seletivamente afetadas. Sensações proprioceptivas (posição e vibração) podem ser perdidas sem perda de sensação cutânea. A falta de percepção de dor pode causar lesões. Os distúrbios sensoriais são mais proeminentes distalmente (o chamado padrão luvas e meias), o que pode ser causado pelo fato de as porções distais dos nervos estarem mais distantes do corpo celular e, assim, mais suscetíveis aos distúrbios que interferem com o transporte axonal de metabólitos e proteínas essenciais.

A neuropatia periférica é manifestada primeiro por fraqueza, que com frequência é distal. Os reflexos tendinosos em geral são diminuídos ou perdidos, as fasciculações são vistas raramente, e a perda muscular não acontece, a menos que a fraqueza tenha estado presente por muitas semanas.

As neuropatias podem ser tanto agudas quanto crônicas. A neuropatia aguda mais bem conhecida é a síndrome de Guillain-Barré. A maioria dos casos dessa doença ocorre após uma infecção respiratória ou diarreia infecciosa, mas a síndrome pode ocorrer sem doença prévia. Essa condição pode ser moderada ou tão grave, que torne necessária a ventilação mecânica. Os nervos cranianos podem ser afetados, levando à paralisia dos músculos oculares, faciais e orofaríngeos. O distúrbio é atribuído a um ataque autoimune dos nervos periféricos por anticorpos circulantes. O tratamento tem como base a remoção dos anticorpos agressores pela infusão de gamaglobulina e plasmaférese. Nesse procedimento, o sangue é removido do paciente, as células são separadas do plasma que contém os anticorpos, e somente as células retornam ao paciente.

As neuropatias crônicas variam de manifestações moderadas a incapacitantes ou até mesmo condições fatais. Elas são muito variáveis, incluindo doenças genéticas (porfiria intermitente aguda, doença de Charcot-Marie-Tooth), doenças metabólicas (diabetes, deficiência de vitamina B_{12}), intoxicação (chumbo), distúrbios nutricionais (alcoolismo, deficiência de tiamina), carcinomas (em especial carcinoma de pulmão) e enfermidades imunológicas (doenças das células plasmáticas, amiloidose). Algumas doenças crônicas, como a neuropatia causada pela deficiência de vitamina B_{12} na anemia perniciosa, respondem ao tratamento.

Além de agudas ou crônicas, as neuropatias podem ser caracterizadas como desmielinizantes (nas quais há uma perda da bainha de mielina) ou axonais (nas quais os axônios são afetados). Nas neuropatias desmielinizantes, como pode ser esperado pelo papel da bainha de mielina na condução saltatória, a velocidade de condução é diminuída, pois os axônios perdem a mielina (discutido a seguir). Nas neuropatias axonais, a bainha de mielina não é afetada e a velocidade de condução é normal.

As neuropatias axonais e desmielinizantes podem levar a sintomas e sinais positivos e negativos. Os sinais negativos consistem em fraqueza ou paralisia, perda dos reflexos tendinosos e prejuízo das sensações, que resultam da perda de nervos motores e sensoriais. Os sintomas positivos das neuropatias periféricas consistem em parestesias que se originam de atividade anormal das fibras sensoriais e atividade espontânea das fibras nervosas lesionadas ou interação elétrica (*conversa cruzada*) entre axônios anormais, um processo chamado de *transmissão efática*, para distinguir da transmissão sináptica normal. Por razões desconhecidas, nervos danificados também se tornam hiperexcitáveis. Por exemplo, golpes suaves no local da lesão podem evocar uma salva de sensações desagradáveis na região na qual o nervo está distribuído.

Os sintomas negativos, que têm sido mais estudados do que os positivos, podem ser atribuídos a três mecanismos básicos: bloqueio da condução, condução reduzida e capacidade prejudicada de conduzir impulsos em altas frequências. O bloqueio da condução foi reconhecido pela primeira vez em 1876, quando o neurologista alemão Wilhelm Erb observou que a estimulação de um nervo periférico lesionado abaixo do local da lesão evoca uma resposta muscular, enquanto a estimulação acima do local da lesão não produz resposta. Ele concluiu que a lesão bloqueia a condução dos impulsos de origem central, mesmo quando o segmento do nervo distal à lesão ainda está funcional. Estudos posteriores confirmaram essa conclusão mostrando que a aplicação seletiva de toxina diftérica e de outras toxinas produz bloqueio da condução por causar desmielinização somente no local da aplicação.

Contudo, por que a desmielinização produz bloqueio nervoso e como ela leva à diminuição da velocidade de condução? Como discutido no Capítulo 6, a velocidade de

* N. de R.T. O segundo gene apresenta uma mutação em um par de bases que dificulta o mecanismo de processamento do mRNA, de modo que o mRNA pode ser produzido sem a inclusão de um dos éxons.

condução é muito mais rápida nas fibras mielinizadas do que nos axônios amielínicos, por duas razões. Primeiro, há uma relação direta entre velocidade de condução e diâmetro axonal, e os axônios mielinizados tendem a ter um diâmetro maior. Segundo, a capacitância da membrana nas regiões mielinizadas do axônio é menor do que nos nodos de Ranvier amielínicos, acelerando muito a taxa de despolarização e, assim, a condução. Pelo contrário, quando um potencial de ação se propaga ao longo de trechos extensos de axônios amielínicos, ele se torna bastante atenuado.

Quando a mielinização é prejudicada por alguma doença, os potenciais de ação em diferentes axônios de um nervo começam a conduzir em velocidades ligeiramente distintas. Como resultado, o nervo perde sua sincronia normal de condução em resposta a um único estímulo (a medição da velocidade de condução nos nervos periféricos é descrita na Figura 14-2). Essa desaceleração e a perda de sincronia podem ser responsáveis por alguns sinais clínicos iniciais de neuropatia desmielinizante. Por exemplo, funções que normalmente dependem da chegada de rajadas sincronizadas de atividade neural, como reflexos tendinosos e sensação vibratória, são perdidas logo no início da neuropatia crônica. À medida que a desmielinização se torna mais grave, a condução se torna bloqueada. A falência na condução pode ser intermitente, ocorrendo apenas em altas frequências de disparo neural, ou completa.

As bases moleculares de algumas neuropatias periféricas hereditárias têm sido esclarecidas

Observou-se que proteínas da mielina são afetadas em algumas neuropatias periféricas hereditárias desmielinizantes, como a doença de Charcot-Marie-Tooth. Como em outras neuropatias periféricas, a fraqueza muscular, a perda de massa muscular, a perda de reflexos e a perda de sensação na parte distal dos membros caracterizam essa condição. Esses sintomas aparecem na infância e na adolescência e são lentamente progressivos.

Uma das formas dessa doença (o tipo 1) possui aspectos de uma neuropatia desmielinizante. A condução no nervo periférico é lenta, com evidência histológica de desmielinização seguida de remielinização. Algumas vezes, a remielinização leva a uma hipertrofia grosseira dos nervos. Os distúrbios do tipo 1 são inexoravelmente progressivos, sem remissões ou exacerbações. Na outra forma (o tipo 2), a velocidade de condução nervosa é normal e é considerada uma neuropatia axonal sem desmielinização. Ambos os tipos 1 e 2 são doenças hereditárias autossômicas dominantes.

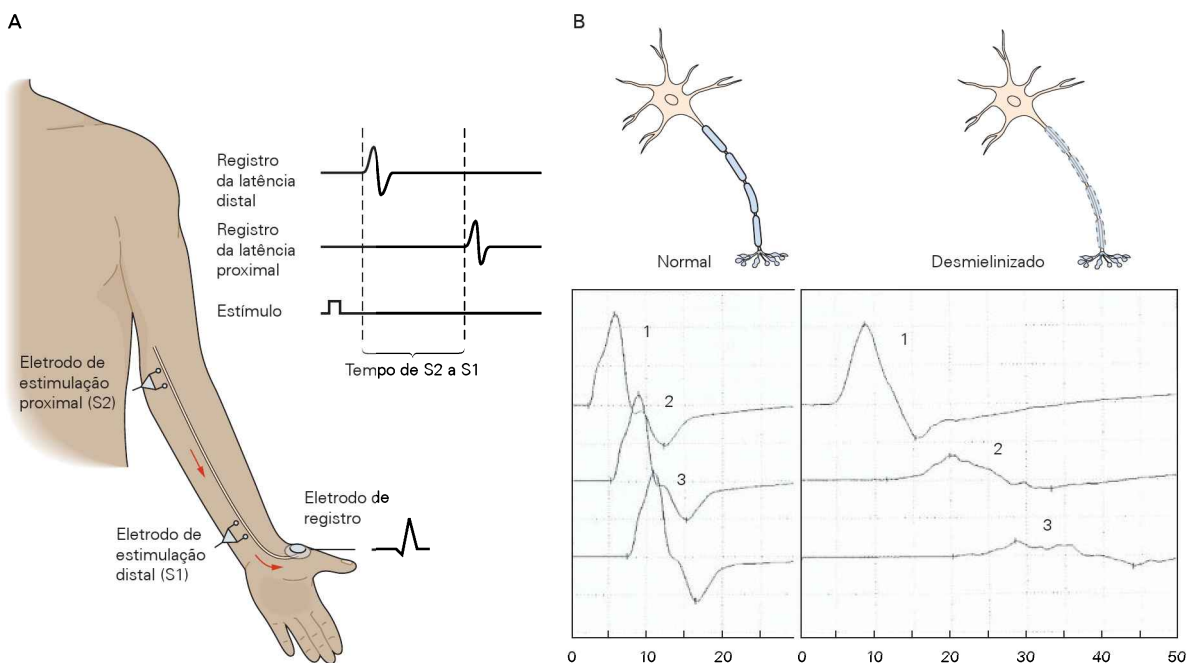



Figura 14-2 Medição da velocidade de condução do nervo motor.

A. Um choque é aplicado por um eletrodo estimulador proximal (S2) ou distal (S1), e o potencial de ação extracelular é medido pelo eletrodo de registro. O tempo que o potencial de ação leva para se propagar de S2 ao músculo (t_{S2}) é a latência proximal; o tempo de S1 ao músculo (t_{S1}) é a latência distal. A distância entre S1 e S2 dividida por ($t_{S2} - t_{S1}$) resulta na velocidade de condução. **B.** Os registros das ondas dos potenciais de ação do nervo motor são feitos no músculo do polegar após estimulação do nervo motor no pulso (**1**), logo abaixo do cotovelo (**2**) e logo acima do cotovelo (**3**). Os potenciais de ação de um nervo normal têm ondas com o mesmo formato, independentemente do local de estimulação. Eles somente se diferenciam pelo tempo mais prolongado requerido para a onda se formar à medida que o local de estímulo é movido para posições mais acima no braço (afastando-se do local de registro). Quando o nervo motor é desmielinizado abaixo do cotovelo, mas acima do pulso, o potencial de ação do nervo motor é normal quando o estímulo acontece no pulso (**1**), mas atrasado e dessincronizado quando o estímulo é proximal à lesão do nervo (**2**, **3**). (Reproduzida, com permissão, de Bromberg, 2002.)

Na década de 1990, os defeitos genéticos dessas condições começaram a ser localizados. A doença do tipo 1 foi atribuída a mutações em dois cromossomos diferentes (heterogeneidade de *locus*). Uma forma mais comum (o tipo 1A) está ligada ao cromossomo 17, ao passo que a forma menos comum (o tipo 1B) está localizada no cromossomo 1. É notável como genes nesses *loci* têm sido diretamente implicados na fisiologia da mielina (Figura 14-3). O tipo 1A envolve um defeito na proteína 22 da mielina periférica, e o tipo 1B envolve um defeito na proteína P_0 da mielina. Além disso, como discutido no Capítulo 8, uma forma de neuropatia desmielinizante ligada ao X ocorre por causa de mutações nos genes que expressam a conexina 32, uma subunidade dos canais de junção comunicante que interconectam as dobras de mielina perto dos nodos de Ranvier (Figura 14-3B). Ainda outros genes têm sido implicados nas desmielinizações hereditárias.

Algumas proteínas implicadas nas neuropatias axonais são identificadas na Figura 14-4 e na Tabela 14-1. Os genes que codificam a subunidade leve do neurofilamento e uma proteína motora axonal relacionada à cinesina, que são importantes para o transporte ao longo dos microtúbulos, estão mutados em dois tipos de neuropatias axonais. Defeitos nesses genes são associados com neuropatias periféricas em que a fraqueza é proeminente. Os mecanismos pelos quais genes alteram a função axonal em outras neuropatias axonais são menos evidentes.

Conforme comentado anteriormente, vários problemas que não envolvem mutações genéticas levam a neuropatias periféricas. Particularmente notáveis são os defeitos nos nervos associados à presença de autoanticorpos direcionados contra canais iônicos nos nervos periféricos distais. Por exemplo, alguns indivíduos com instabilidade da unidade motora (apresentando cãibras e fasciculações), bem como contrações musculares sustentadas ou exageradas causadas pela exagerada excitabilidade dos nervos motores, possuem anticorpos no soro direcionados contra um ou mais canais de K^+ dependentes de voltagem. A visão prevalente é a de que a ligação dos autoanticorpos aos canais reduz a condutância do K^+ e, assim, despolariza o axônio, levando a disparos aumentados e sustentados do nervo motor distal e às contrações musculares associadas. Alterações na função dos canais iônicos constituem a base de uma variedade de distúrbios neurológicos, como os distúrbios adquiridos dos canais na junção neuromuscular e os distúrbios herdados nos canais dependentes de voltagem no músculo (discutidos a seguir).

As doenças da junção neuromuscular possuem causas múltiplas

Muitas doenças têm como consequência a interrupção da transmissão química entre neurônios e suas células-alvo. Ao analisarem tais anormalidades, pesquisadores têm aprendido muito sobre os mecanismos envolvidos na transmissão sináptica normal, bem como nos distúrbios causados pela disfunção da sinapse.

Doenças que perturbam a transmissão na junção neuromuscular se dividem em duas grandes categorias: aquelas que afetam o terminal pré-sináptico e aquelas que primariamente envolvem a membrana pós-sináptica. Nas duas categorias, os casos mais estudados são os defeitos autoimunes e hereditários das proteínas sinápticas essenciais.

A miastenia grave é o exemplo mais bem estudado de uma doença da junção neuromuscular

A mais comum e mais bem estudada doença que afeta a transmissão sináptica é a miastenia grave, um distúrbio da junção neuromuscular do músculo esquelético. A miastenia grave (o termo significa fraqueza muscular grave) apresenta duas formas principais. A forma mais prevalente é a autoimune. A segunda é congênita e hereditária, não é um distúrbio autoimune e é heterogênea. Menos de 500 desses casos foram identificados, mas análises das síndromes congênitas têm fornecido informações a respeito da organização e da função da junção neuromuscular humana. Essa forma é discutida mais adiante neste capítulo.

Na miastenia grave autoimune, anticorpos são produzidos contra os receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh) no músculo. Esses anticorpos interferem na transmissão sináptica reduzindo o número de receptores funcionais ou impedindo a interação da ACh com seus receptores. Como resultado, a comunicação entre o neurônio motor e o músculo esquelético se torna enfraquecida. Essa fraqueza apresenta quatro características principais:

1. Quase sempre afeta músculos cranianos – pálpebras, músculos dos olhos e músculos orofaríngeos – bem como músculos dos membros.
2. A gravidade dos sintomas varia ao longo de um único dia, de um dia para outro ou durante períodos mais longos (produzindo períodos de remissão ou exacerbação), tornando a miastenia grave diferente da maioria das doenças do músculo ou do nervo.
3. Não existem sinais clínicos convencionais ou eletromiográficos de desnervação.
4. A fraqueza muscular é revertida por fármacos que inibem a acetilcolinesterase, a enzima que degrada a ACh.

A miastenia grave é um distúrbio da transmissão neuromuscular. Quando um nervo motor é estimulado em frequências de 2 a 5 por segundo, a amplitude do potencial de ação composto evocado no músculo humano normal permanece constante. Na miastenia grave, a amplitude diminui rapidamente. Essa anormalidade se assemelha ao padrão induzido no músculo normal por *d*-tubocurarina (o composto ativo do curare), que bloqueia o receptor colinérgico nicotínico e inibe a ação da ACh na junção neuromuscular. A neostigmina (Prostigmina), que inibe a acetilcolinesterase e, assim, prolonga a ação da ACh na junção neuromuscular, reverte a diminuição na amplitude dos potenciais de ação compostos evocados nos pacientes com miastenia (Figura 14-5).

A diminuição no potencial de ação muscular composto em resposta à estimulação repetitiva do nervo motor reflete os sintomas clínicos de fatigabilidade na miastenia. Por exemplo, quando pacientes são solicitados a olharem

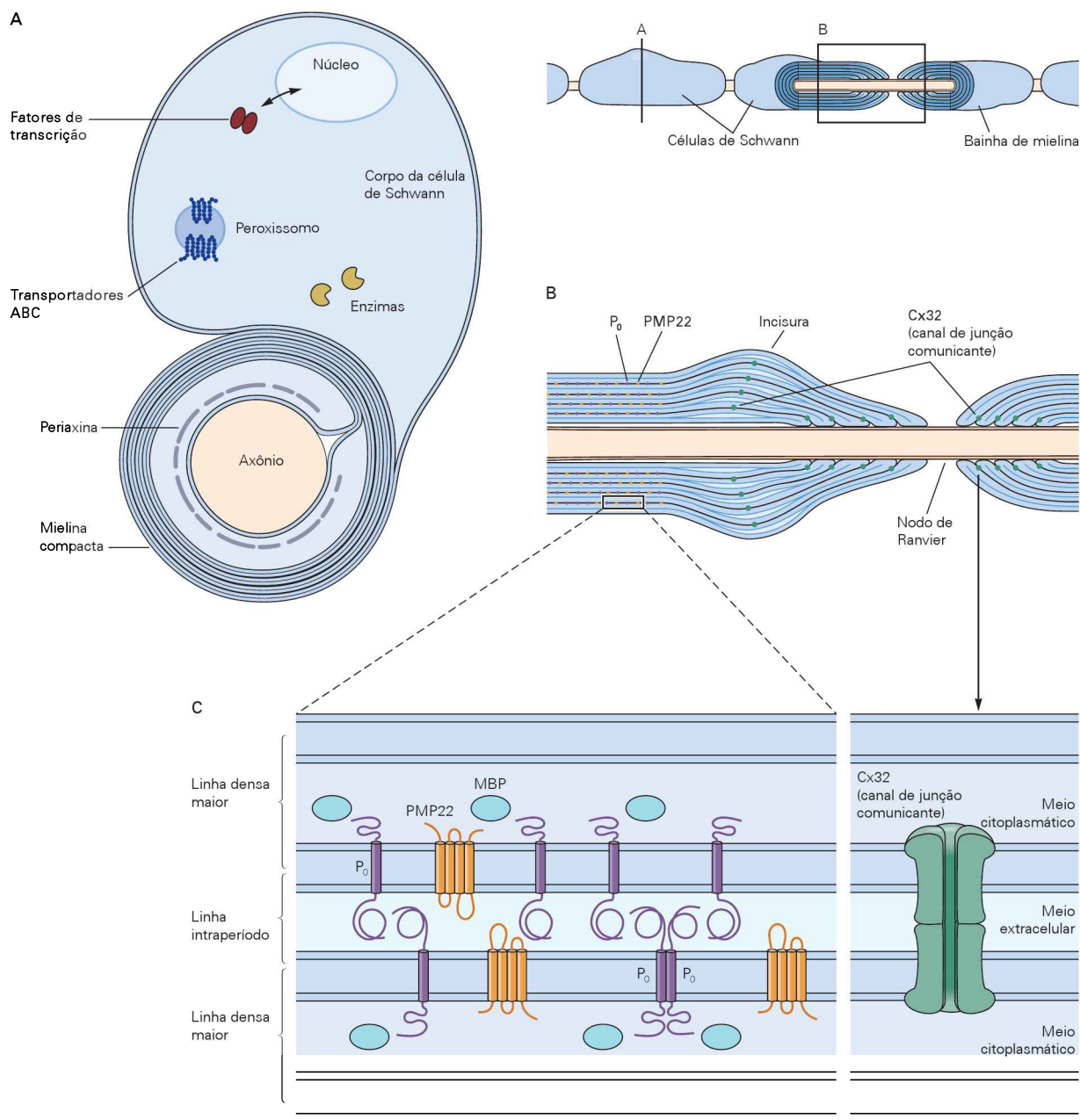



Figura 14-3 Defeitos genéticos nos componentes da mielina causam neuropatias desmielinizantes.

A. A produção da mielina e a função das células de Schwann são adversamente afetadas por múltiplos defeitos genéticos, incluindo anormalidades em fatores de transcrição, transportadores ABC (*ATP-binding cassete*, cassete de ligação ao ATP) nos peroxissomos e em várias proteínas implicadas na organização da mielina. Na mielina compacta, finos processos das células de Schwann estão firmemente enrolados ao redor do axônio. Visto ao microscópio sob alta magnificação, o local de aposição das faces intracelulares das membranas das células de Schwann aparece como linhas densas, enquanto as faces extracelulares apostas são descritas como *linha intraperíodo* (ver definição na parte C). (Adaptada, com permissão, de Lupiski, 1998.)

B. Axônios periféricos estão envoltos em mielina, que é compacta e apertada, exceto perto dos nodos de Ranvier e em pontos focais, descritos como "incisuras" por Schmidt e Lanterman. (Adaptada, com permissão, de Lupiski, 1998.)

C. A borda de citoplasma, na qual a proteína básica de mielina (MBP, de *myelin basic protein*) está localizada, define a linha densa maior, enquanto a camada fina de espaço extracelular residual define a linha intraperíodo. Três proteínas associadas à mielina estão defeituosas em três neuropatias desmielinizantes diferentes: P_0 (neuropatia infantil de Dejerine-Sottas), proteína da mielina periférica, ou PMP22 (neuropatia tipo 1 de Charcot-Marie-Tooth), e conexina 32, ou Cx32 (neuropatia de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X). Mutações nos genes da PMP22 e da P_0 afetam negativamente a organização da mielina compacta. (Adaptada, com permissão, de Brown e Amato, 2002.)

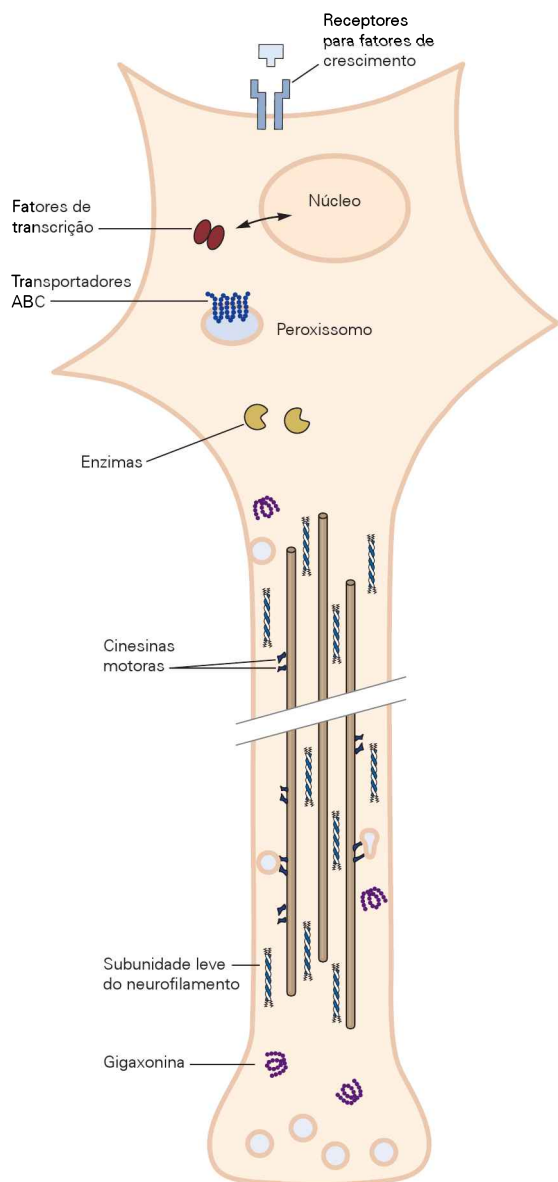



Figura 14-4 Defeitos genéticos em vários constituintes celulares causam neuropatias axonais. Esses defeitos incluem alterações nos receptores para fatores de crescimento, transportadores ABC nos peroxissomos, enzimas citosólicas, proteínas motoras dos microtúbulos, como as cinesinas, proteínas neurofilamentosas e outras proteínas estruturais, como a gigaxonina. (Adaptada, com permissão, de Brown e Amato, 2002.)

para cima, de forma sustentada, após vários segundos as pálpebras cansam e caem (ptose). Assim como a resposta diminuída na EMG, essa fatigabilidade e as caídas são revertidas após tratamento com inibidor da acetilcolinesterase (Figura 14-6).

Cerca de 15% dos pacientes adultos com miastenia têm tumores benignos no timo (timomas). Como os sintomas nos pacientes miastênicos com frequência são melhorados pela remoção desses tumores, alguns elementos do timoma podem estimular a patologia autoimune. De fato, a miastenia grave costuma afetar pessoas que têm outras doenças

Tabela 14-1 Doenças representativas para distúrbios herdados dos nervos periféricos

Local do defeito primário	Proteína	Doença
Mielina	Proteína proteolipídica da mielina 22	Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)
	Proteína proteolipídica P_0	CMT infantil (neuropatia de Dejerine-Sottas)
	Conexina-32	CMT ligada ao X
Axônio	Proteína motora cinesina KIF1Bβ	Neuropatia predominantemente motora
	Proteína de choque térmico 27	Neuropatia predominantemente motora
	Subunidade leve do neurofilamento	Neuropatia predominantemente motora
	Receptor tirosina-quinase A	Neuropatia sensorial congênita
	Transportador ABC1	Doença de Tangier
	Transtiretina	Neuropatia amiloide

autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou doença de Graves (hipertireoidismo).

O conceito moderno da miastenia emergiu com o isolamento e a caracterização do receptor nicotínico de ACh. Em 1973, Douglas Fambrough e Daniel Drachman, usando α-bungarotoxina radioativa para marcar o receptor em placas motoras humanas, encontraram menos sítios de ligação no músculo miastênico do que nos controles. Adicionalmente, estudos morfológicos revelaram uma suavização das dobras juncionais, o local da localização dos receptores (Figura 14-7).

Nesse mesmo ano, James Patrick e Jon Lindstrom demonstraram, ao injetarem em coelhos os receptores colinérgicos nicotínicos purificados do órgão elétrico da enguia (que é relacionado ao músculo esquelético de vertebrados superiores), que a geração de um anticorpo antirreceptor foi acompanhada pelo início de sintomas semelhantes aos da miastenia. A fraqueza foi revertida pelos inibidores da colinesterase, neostigmina ou edrofônio. Como em seres humanos com miastenia grave, os animais eram anormalmente sensíveis a agentes bloqueadores neuromusculares como o curare, e os potenciais de ação compostos evocados no músculo diminuíam com a estimulação repetitiva. Mais tarde foi descoberto que uma síndrome similar podia ser induzida em camundongos e em outros mamíferos pela imunização com a proteína do receptor colinérgico nicotínico (Figura 14-8).

Em 1975, todas as características essenciais da doença humana haviam sido reproduzidas na miastenia grave autoimune experimental em camundongos, coelhos e macacos. Depois que a miastenia grave experimental foi caracterizada, anticorpos direcionados contra os receptores colinérgicos nicotínicos foram encontrados no soro de muitos pacientes com miastenia. Como essas observações imunológicas causam a diminuição característica da resposta do músculo miastênico à estimulação repetida?

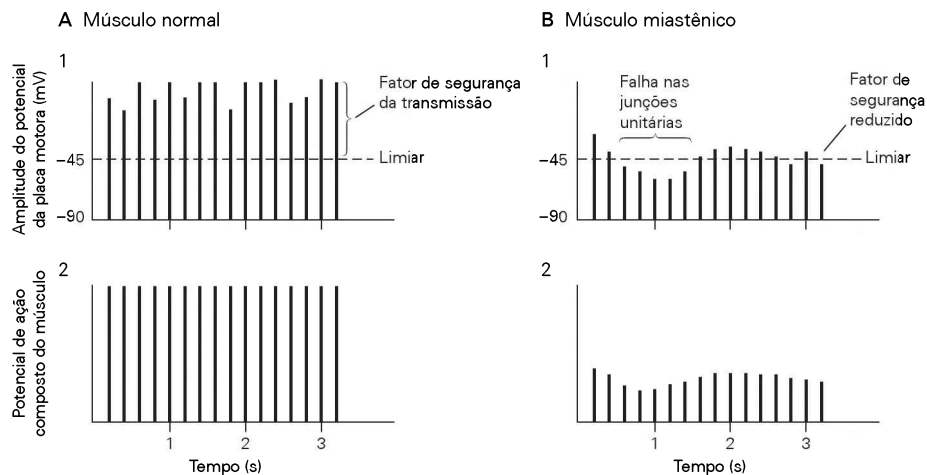



Figura 14-5 A transmissão sináptica na junção neuromuscular falha na miastenia grave. (Reproduzida, com permissão, de Lisak e Barchi, 1982.)

A. Na junção neuromuscular normal, a amplitude do potencial da placa motora é tão grande que todas as flutuações no potencial ocorrem muito acima do limiar para um potencial de ação. Assim, existe um grande fator de segurança na transmissão sináptica (**1**). Portanto, durante a estimulação repetitiva do nervo motor, a amplitude dos potenciais de ação compostos, que representa os potenciais de ação em todas as fibras musculares inervadas pelo nervo, é constante e invariável (**2**).

B. Na miastenia, as mudanças pós-sinápticas da junção neuromuscular reduzem a amplitude do potencial da placa motora, de modo que, sob circunstâncias ótimas, o potencial da placa pode ser apenas suficiente para produzir um potencial de ação muscular. Flutuações na liberação do transmissor que normalmente acompanham a estimulação repetitiva agora causam um potencial da placa motora abaixo desse limiar, levando à falha da condução naquela sinapse (**1**). A amplitude dos potenciais de ação compostos no músculo declina de modo progressivo e mostra somente uma pequena e variável recuperação (**2**).

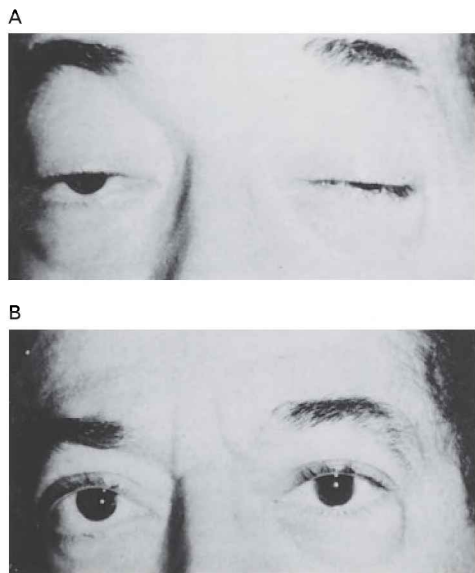



Figura 14-6 A miastenia grave com frequência afeta seletivamente os músculos cranianos. (Reproduzida, com permissão, de Rowland, Hoefer e Aranow, 1960.)

A. A queda grave das pálpebras, ou ptose, é característica da miastenia grave. Esse paciente também não podia mover os olhos para olhar para os lados.

B. Um minuto após uma injeção intravenosa de 10 mg de edrofônio, um inibidor da acetilcolinesterase, ambos os olhos estão abertos e podem ser movidos livremente. A inibição da acetilcolinesterase prolonga a ação da ACh na fenda sináptica, compensando, assim, o número reduzido de receptores de ACh no músculo (ver Figura 14-7).

Um potencial de ação no axônio motor normalmente libera ACh suficiente para induzir um grande potencial excitatório na placa motora com uma amplitude de cerca de 70 a 80 mV, relativo ao potencial de repouso de –90 mV (ver Capítulo 9). Assim, o potencial na placa motora normal é maior que o limiar necessário para iniciar um potencial de ação, de cerca de –45 mV. No músculo normal, a diferença entre o limiar e a amplitude do potencial real da placa motora – o fator de segurança – é, portanto, bastante ampla (Figura 14-5A). De fato, em muitos músculos, a quantidade de ACh liberada durante a transmissão sináptica pode ser reduzida a 25% do normal antes da falha em produzir um potencial de ação.

A redução na densidade de receptores de ACh, como na miastenia, reduz a probabilidade de a molécula de ACh encontrar um receptor antes de ser hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase. Além disso, na miastenia, a geometria da placa motora também está alterada. O dobramento normal de dobras juncionais está reduzido, e a fenda sináptica está alargada (Figura 14-7). Essas mudanças morfológicas promovem a difusão da ACh para longe da fenda sináptica e, assim, reduzem a probabilidade de a ACh interagir com os poucos receptores funcionais remanescentes. Como resultado, a amplitude do potencial na placa motora é reduzida a um ponto pouco acima do limiar (Figura 14-5B).

Assim, na miastenia, a transmissão sináptica é facilmente bloqueada, embora as vesículas no terminal pré-sináptico contenham quantidades normais de ACh e o processo de liberação do transmissor esteja intacto. Tanto a anormalidade fisiológica (resposta reduzida) quanto os

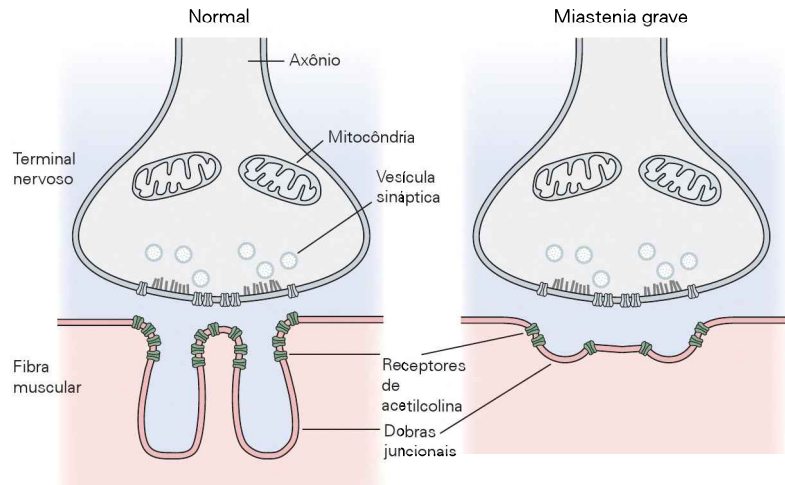
Figura 14-7 Anormalidades morfológicas da junção neuromuscular na miastenia grave. Na junção neuromuscular, a ACh é liberada das vesículas sinápticas por exocitose nas zonas ativas do terminal nervoso. A ACh flui pela fenda sináptica para atingir os receptores que estão concentrados nos picos das dobras juncionais. A acetilcolinesterase na fenda rapidamente termina a transmissão, hidrolisando a ACh. A junção neuromuscular miastênica tem um número reduzido de receptores de ACh, dobras sinápticas simplificadas e um espaço sináptico alargado, mas um terminal nervoso normal.

sintomas clínicos (fraqueza muscular) são parcialmente revertidos por fármacos que inibem a acetilcolinesterase (Figuras 14-6 e 14-8).

Figura 14-8 A postura dos camundongos miastênicos melhora após o tratamento com neostigmina. Para produzir a síndrome, o camundongo foi imunizado com 15 μg de proteína purificada do receptor colinérgico nicotínico. (Reproduzida, com permissão, de Berman e Patrick, 1980.)

A. Antes do tratamento, o camundongo está inativo.

B. O camundongo fica em pé 12 minutos após receber uma injeção intraperitoneal de 37,5 μg/kg de bromato de neostigmina, que inibe a acetilcolinesterase e, assim, aumenta a disponibilidade da ACh na fenda sináptica da junção neuromuscular.

Como os anticorpos causam os sintomas da miastenia? Os anticorpos não apenas ocupam o lugar de ligação da ACh. Mais do que isso, eles parecem reagir com epítopos de outros locais da molécula receptora. Isso aumenta a destruição dos receptores colinérgicos nicotínicos, provavelmente porque os anticorpos da miastenia se ligam e estabelecem reações cruzadas entre os receptores, disparando sua degradação (Figura 14-9). Além disso, alguns anticorpos miastênicos se ligam a proteínas da cascata do complemento do sistema imunitário, causando lise da membrana pós-sináptica.

Apesar da evidência do papel primário dos anticorpos contra os receptores colinérgicos nicotínicos na miastenia, cerca de um quinto dos pacientes com miastenia, incluindo aqueles que respondem a terapias anti-imunes como a plasmaférese, não apresenta esses anticorpos. Em vez disso, a maioria desses pacientes possui anticorpos contra outra proteína pós-sináptica, conhecida como MuSK (de *muscle-specific tyrosine kinase-related receptor with a kringle domain*, receptor relacionado à tirosina-quinase específico de músculo, com um domínio *kringle**). O MuSK é um receptor tirosina-quinase que interage com a agrina, uma proteína liberada do terminal nervoso motor que ajuda a organizar os receptores colinérgicos nicotínicos em grupos na junção neuromuscular. Ela parece ser funcionalmente importante tanto durante o desenvolvimento quanto no adulto. Embora os efeitos adversos dos anticorpos anti-MuSK ainda não tenham sido bem definidos, os anticorpos bloqueiam o estabelecimento de alguns dos agrupamentos normais dos receptores colinérgicos nicotínicos após a interação da agrina com o MuSK.

O tratamento da miastenia tem como alvo os efeitos fisiológicos e a patogênese autoimune da doença

Anticolinesterásicos, em especial a piridostigmina, são usados para alívio sintomático, mas esse tratamento raramen-

* N. de R.T. *Kringles* são domínios proteicos em que a cadeia se dobra formando alças estabilizadas por três pontes dissulfeto. O nome se deve ao fato de tal estrutura lembrar um tipo de doce de massa escandinavo semelhante a um *pretzel*.

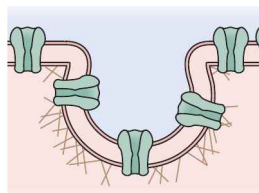
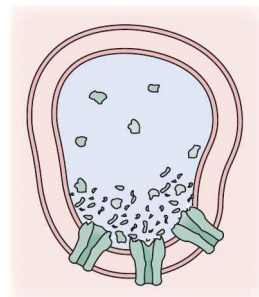
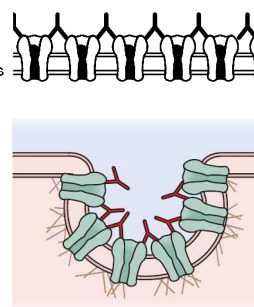
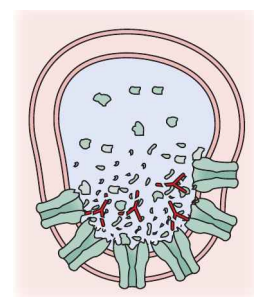



Figura 14-9 A taxa de renovação dos receptores de ACh está aumentada na miastenia. (Adaptada, com permissão, de Lindstrom, 1983, e Drachman, 1983.)

A. A reciclagem normal de receptores de ACh espaçados aleatoriamente acontece a cada 5 a 7 dias.

B. Na miastenia grave e na miastenia grave experimental, a ligação cruzada dos receptores de ACh pelos anticorpos facilita a endocitose e a destruição fagocítica dos receptores, levando a um aumento de 2 a 3 vezes na velocidade de reciclagem do receptor. A ligação do anticorpo antirreceptor ativa a cascata do complemento, que está envolvida na lise focal da membrana pós-sináptica. É provável que essa lise focal seja responsável principalmente pelas alterações morfológicas características da membrana pós-sináptica, observadas na miastenia (ver Figura 14-7).

te é completo e não altera o curso da doença. As terapias imunossupressoras incluem corticosteroides e azatioprina ou fármacos relacionados que suprimem a síntese de anticorpos.

A plasmaférese – que remove o plasma e com ele os anticorpos contra o receptor colinérgico nicotínico ou contra a MuSK – com frequência melhora os sintomas por dias ou poucas semanas, assim como acontece com a infusão de imunoglobulina.

Embora o benefício seja transitório, ele pode ser suficiente para preparar o paciente para a timectomia ou ainda para auxiliar o paciente durante episódios mais graves. A administração intravenosa de imunoglobulinas também reduz o título de anticorpos para o receptor nicotínico de ACh e para a MuSK por meio de mecanismos ainda desconhecidos.

Existem duas formas congênitas distintas de miastenia grave

Existem duas formas distintas de miastenia nas quais os sintomas podem estar presentes desde o nascimento. Na síndrome miastênica neonatal, a própria mãe tem a miastenia autoimune que é transmitida passivamente para o recém-nascido via sistema imunitário. Pelo contrário, na miastenia congênita, o recém-nascido tem um defeito herdado em algum componente da junção neuromuscular, e não uma doença autoimune, e assim não apresenta anticorpos séricos contra os receptores colinérgicos nicotínicos ou contra a MuSK.

A síndrome miastênica congênita divide-se em três grupos amplos com base no lugar do defeito na sinapse neuromuscular: as formas pré-sináptica, a forma na fenda sináptica e a forma pós-sináptica. Aspectos clínicos comuns a esses distúrbios incluem história familiar positiva, fraqueza com fatigabilidade fácil (presente desde a infância), queda das pálpebras (ptose), decréscimo na resposta à estimulação repetitiva na EMG e rastreamento negativo para anticorpos antirreceptores colinérgicos nicotínicos. Uma característica impressionante de muitas dessas doenças é o desenvolvimento subnormal dos músculos esqueléticos, refletindo o fato de que a função normal da sinapse neuromuscular é necessária para a manutenção da massa muscular normal.

Em uma forma pré-sináptica da miastenia congênita, a enzima colina acetiltransferase está ausente ou reduzida nos terminais motores distais. Essa enzima é essencial para a síntese de ACh a partir da colina e da acetil-coenzima A (ver Capítulo 13). Em sua ausência, a síntese de ACh é prejudicada. O resultado é a fraqueza que geralmente começa no bebê ou na primeira infância. Em outra forma pré-sináptica de miastenia congênita, o número de quanta de ACh liberado após um potencial de ação é menor do que o normal. A base molecular desse defeito não é conhecida.

A miastenia congênita também pode resultar de uma ausência de acetilcolinesterase na fenda sináptica. Nessa circunstância, os potenciais na placa motora e os potenciais em miniatura da placa motora não são pequenos, como na miastenia autoimune, mas são marcadamente mais pro-

longados, o que pode explicar a resposta repetitiva dos potenciais musculares evocados nesses pacientes. Estudos citoquímicos indicam que a acetilcolinesterase está ausente das membranas basais. Ao mesmo tempo, receptores colinérgicos nicotínicos são preservados.

A consequência fisiológica da deficiência de acetilcolinesterase é a ação sustentada da ACh na placa motora e finalmente o desenvolvimento de uma miopatia da placa motora. Essa miopatia indica que o músculo esquelético pode reagir adversamente à estimulação elétrica excessiva na junção neuromuscular. No tratamento dessa doença, é crucial evitar o uso de agentes como os inibidores da acetilcolinesterase que podem aumentar o disparo na placa motora e, assim, exacerbar a fraqueza muscular.

Muitos casos de miastenia congênita são causados por mutações primárias nos genes que codificam diferentes subunidades do receptor colinérgico nicotínico. A *síndrome do canal lento* é caracterizada por fraqueza proeminente nos membros, mas pouca fraqueza nos músculos faciais (padrão inverso ao geralmente visto na miastenia autoimune, na qual os músculos dos olhos e da orofaringe quase sempre são afetados). O decaimento das correntes na placa motora é lento, e a abertura do canal é anormalmente longa. É provável que essas mutações ajam tanto aumentando a afinidade do receptor nicotínico de ACh para a ACh, assim prolongando os efeitos desse transmissor, como diminuindo de modo direto a taxa de fechamento do canal. Em alguns casos, a quinidina é uma terapia efetiva na síndrome do canal lento, pois ela bloqueia o canal receptor aberto. Como nas mutações da acetilcolinesterase, a placa motora degenera devido à estimulação pós-sináptica excessiva e, assim, as medicações anticolinesterásicas são potencialmente perigosas.

Na *síndrome do canal rápido*, um conjunto diferente de mutações em uma ou mais subunidades do receptor colinérgico nicotínico leva a uma taxa acelerada de fechamento dos canais, e correspondente decaimento mais rápido da corrente na placa motora. A síndrome do canal rápido pode responder tanto a inibidores da acetilcolinesterase quanto à 3,4-diaminopiridina, que aumenta os disparos pré-sinápticos e a liberação quantizada de ACh, provavelmente pelo bloqueio da condutância pré-sináptica do K^+.

A síndrome de Lambert-Eaton e o botulismo são outros dois distúrbios da transmissão neuromuscular

Alguns pacientes com câncer, em especial câncer de células pequenas do pulmão, apresentam a síndrome da fraqueza dos músculos proximais e um distúrbio neuromuscular com características que são opostas àquelas vistas na miastenia grave. Em vez de um declínio na resposta sináptica à estimulação repetitiva do nervo, a amplitude do potencial evocado aumenta; isto é, a transmissão neuromuscular é facilitada. O primeiro potencial pós-sináptico é anormalmente pequeno, e as respostas subsequentes aumentam em amplitude até que o somatório do potencial final seja duas a quatro vezes a amplitude do primeiro potencial.

Esse distúrbio, a *síndrome de Lambert-Eaton*, é atribuído à ação de anticorpos contra canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos. Sugere-se que esses anticorpos reajam com um antígeno dos canais, degradando os canais quando o complexo antígeno-anticorpo é internalizado. Canais de cálcio semelhantes àqueles nos terminais pré-sinápticos são encontrados em culturas celulares de carcinoma de células pequenas do pulmão; o desenvolvimento de anticorpos contra esses antígenos no tumor pode ser acompanhado pela ação patogênica contra o terminal nervoso, outro tipo de mimetismo molecular.

Um bloqueio neuromuscular facilitador também ocorre no botulismo humano, pois a toxina botulínica também prejudica a liberação de ACh dos terminais nervosos. Tanto o botulismo quanto a síndrome de Lambert-Eaton são amenizados pela administração de gliconato de cálcio ou guanidina, agentes que promovem a liberação de ACh. Esses fármacos são menos efetivos que os tratamentos imunossupressores para o controle a longo prazo da síndrome de Lambert-Eaton, que é crônica. Contudo, o botulismo é transitório, e, se o paciente é mantido vivo durante a fase aguda pelo tratamento dos sintomas, o distúrbio desaparece em semanas quando a infecção é controlada e a toxina botulínica é inativada.

As doenças do músculo esquelético podem ser hereditárias ou adquiridas

A fraqueza vista em qualquer miopatia em geral é atribuída à degeneração das fibras musculares. No início, as fibras que são perdidas são substituídas pela regeneração de novas fibras. Ao final, no entanto, a renovação não pode manter esse ritmo, e as fibras são progressivamente perdidas. Isso leva a potenciais compostos com duração breve e com amplitude reduzida na unidade motora. O número reduzido de fibras musculares funcionais é responsável pela diminuição da força. As doenças do músculo esquelético são divididas naquelas que são hereditárias e naquelas que parecem ser adquiridas.

A dermatomiosite exemplifica uma miopatia adquirida

O protótipo de uma miopatia adquirida é a dermatomiosite, definida por duas características clínicas: vermelhidão cutâneo e miopatia. O vermelhidão tem predileção por face, tórax e superfícies extensoras das articulações, inclusive os dedos. A fraqueza miopática afeta principalmente os músculos proximais dos membros. Tanto o vermelhidão quanto a fraqueza costumam aparecer simultaneamente e pioram de modo progressivo em algumas semanas. A fraqueza pode ser moderada ou representar risco à vida.

Esse distúrbio afeta crianças ou adultos. Cerca de 10% dos pacientes adultos têm tumores malignos. Embora a patogênese não seja bem conhecida, a dermatomiosite é considerada uma doença autoimune de pequenos vasos sanguíneos intramusculares.

As distrofias musculares são as miopatias hereditárias mais comuns

As doenças musculares hereditárias mais bem conhecidas são as distrofias musculares; vários tipos principais são distinguidos por padrões clínicos e genéticos. Alguns tipos são caracterizados apenas por fraqueza (as distrofias

de Duchenne e facioescapuloumeral e a distrofia muscular de cinturas); outros possuem características clínicas adicionais (como as distrofias musculares miotônicas). A maioria é recessivamente herdada e começa na primeira infância (a de Duchenne, a de Becker e a muscular de cinturas); com menos frequência, as distrofias são herdadas de forma dominante (a facioescapuloumeral ou a miotônica). Nas distrofias musculares de cinturas, a fraqueza progressiva nos músculos proximais dos membros é um sinal cardinal. Nas distrofias musculares miotônicas, a fraqueza progressiva é acompanhada por rigidez muscular grave.

A distrofia muscular de Duchenne afeta somente homens porque é uma herança recessiva ligada ao cromossomo X. Manifesta-se cedo na infância e progride relativamente rápido, de modo que os pacientes estão em cadeira de rodas por volta dos 12 anos e normalmente falecem na terceira década de vida. Essa distrofia é causada por mutações que reduzem gravemente os níveis de distrofina, uma proteína do músculo esquelético que aparentemente confere resistência à tração da célula muscular. Em uma doença muscular hereditária relacionada, conhecida como *distrofia muscular de Becker*, a distrofina está presente, mas ou é anormal (em tamanho) ou é reduzida em quantidade (cerca de 10%). A distrofia de Becker é, portanto, muito mais moderada; indivíduos com essa distrofia em geral são capazes de andar bem na idade adulta, embora com fraqueza nos músculos proximais das pernas e dos braços.

O gene da distrofina é o segundo maior gene humano, abrangendo cerca de 2,5 milhões de pares de bases, ou 1% do cromossomo X e 0,1% do genoma humano total. Ele contém no mínimo 79 éxons que codificam um RNA mensageiro (mRNA) de 14 kb. A sequência de aminoácidos inferida para a proteína distrofina sugere uma estrutura em forma de bastão e um peso molecular de 427.000, com domínios semelhantes àqueles das duas proteínas do citoesqueleto, a α-actinina e a espectrina. A distrofina localiza-se na superfície interna da membrana plasmática. O terminal amino da distrofina está ligado ao citoesqueleto de actina, enquanto o terminal carboxila está ligado à matriz extracelular pelas proteínas transmembrana (Figura 14-10).

A maioria dos meninos com a distrofia muscular de Duchenne tem uma deleção no gene da distrofina; cerca de um terço possui mutações puntuais. Em ambos os casos, as mutações introduzem códons de término, que param prematuramente a transcrição do RNA mutante e que previnem, assim, a síntese da distrofina em todo seu comprimento. A distrofia de Becker é causada por deleções e mutações com troca de sentido, mas as mutações não introduzem códons de terminação. A proteína distrofina resultante é quase normal em comprimento e pode, pelo menos parcialmente, substituir a distrofina normal (Figura 14-11).

A descoberta do produto gênico afetado na distrofia muscular de Duchenne, por Louis Kunkel em meados dos anos 1980, foi rapidamente seguida pela descoberta de numerosas outras proteínas musculares, algumas com íntima relação com a distrofina. Como resultado, os defeitos genéticos e proteicos primários subjacentes às principais distrofias musculares foram identificados (Tabela 14-2). Assim, agora pode ser mais construtivo mudar o sistema de classificação das distrofias para uma classificação com base no componente da célula muscular que está envolvido. Acredita-se que a maioria das distrofias, mais bem representadas pela deficiência da proteína distrofina, surja devido a lesão muscular acelerada e degeneração. Um grupo pequeno, associado com a deficiência da proteína disferlina, é uma consequência do reparo lento da membrana muscular após uma lesão (Figura 14-10).

Muitos desses distúrbios são caracterizados pela fraqueza lentamente progressiva dos músculos proximais dos membros superiores e inferiores, sendo desse modo chamadas de distrofias musculares de cinturas. Muitas são recessivamente herdadas; mutações em ambas as cópias de um determinado gene impedem a expressão de uma proteína normal e, assim, levam à perda da função daquela proteína.

Defeitos genéticos primários em um grupo diverso de proteínas musculares esqueléticas levam ao fenótipo de cinturas (Tabela 14-2), no qual a fraqueza é proeminente no tronco e nos músculos proximais dos membros superiores e inferiores. A causa de esse padrão de degeneração ser tão comum é desconhecida, em especial porque as proteínas afetadas são expressas tanto nos músculos distais como nos proximais. O padrão provavelmente reflita o uso do músculo. Os músculos proximais são, em média, mais sujeitos a uma atividade contrátil de baixo nível, mas crônica, pois funcionam como músculos antigravitacionais.

A distrofia miotônica possui muitos aspectos distintos, incluindo padrão de herança autossômica, fraqueza predominantemente distal, envolvimento de tecidos não musculares e rigidez muscular notável (miotonia). A rigidez é induzida por descargas elétricas excessivas da membrana muscular associadas com contrações musculares voluntárias ou estimulação percussiva ou elétrica do músculo. É mais intensa nos primeiros movimentos após um período de repouso, e melhora com a atividade muscular continuada (fenômeno de aquecimento). As características típicas são dificuldade em relaxar a mão por alguns segundos após um aperto de mãos, dificuldade em abrir a pálpebras após fechá-las forçadamente, ou rigidez nas pernas com os primeiros passos após levantar-se de uma cadeira.

A EMG demonstra que a membrana celular muscular está hiperexcitável eletricamente; após uma contração, salvas de potenciais de ação repetitivos oscilam em amplitude e frequência (20 a 100 Hz) durante vários segundos e, assim, retardam o relaxamento (Figura 14-12A). Essa contração sustentada é verdadeiramente independente do suprimento nervoso, pois persiste após o bloqueio, tanto do impulso nervoso motor de entrada quanto da transmissão neuromuscular com agentes como o curare.

Os sintomas não são limitados somente aos músculos. Quase todos os pacientes apresentam catarata; os homens afetados comumente possuem atrofia testicular e calvície; com frequência os pacientes desenvolvem defeitos no sistema de condução cardíaco que levam a irregularidades nos batimentos cardíacos. O defeito genético primário é uma expansão de uma trinca de pares de bases (CTG) em uma região não codificante de um gene (miotonina-quinase) no cromossomo 19, que é transmitida de modo dominante. Os

Tabela 14-2 Distrofias musculares representativas

Local do defeito primário	Proteína	Doença
Matriz extracelular	Colágeno VI $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$	Miopatia de Bethlem
	Subunidade $\alpha 2$ laminina merosina	Miopatia congênita
Transmembrana	α-sarcoglicano	DMC-2D
	β-sarcoglicano	DMC-2E
	χ-sarcoglicano	DMC-2C
	σ-sarcoglicano	DMC-2F
	Disferlina	DMC-2B, miopatia de Miyoshi
	Caveolina-3	DMC-1C, doença muscular ondulatória
	Integrina $\alpha 7$	Miopatia congênita
	Canais de Na^+	Paralisia hipercalêmica
	Canais de Ca^{2+}	Paralisia hipocalêmica
	Canais de Cl^-	Miotonia congênita
	Proteína XK	Síndrome de McLeod
Submembrana	Distrofina	Distrofias de Becker e de Duchenne
Sarcômero/ miofibrilas	Tropomiosina B	Miopatia nemalínica do bastão
	Calpaína	DMC-2A
	Titina	Distrofia distal
	Nebulina	Miopatia nemalínica do bastão
	Teletonina	DMC-2G
	Actina muscular esquelética	Miopatia nemalínica do bastão
	Troponina	Miopatia nemalínica do bastão
Citoplasma	Desmina	Miopatia relacionada à desmina
	Cristalina $\alpha\beta$	Miopatia miofibrilar distal
	Selenoproteína	Síndrome da espinha rígida
	Plectina	Epidermólise bolhosa simples
Retículo sarcoplasmático	Receptor rianodina	Hipertermia maligna
	SERCA1	Miopatia de Brody
Núcleo	Emerina	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
	Lamina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
	Expansão trinucleotídica na proteína de ligação à PoliA	Distrofia muscular oculofaríngea
Enzimas/diversos	Miotonina-quinase, repetições CTG	Distrofia muscular miotônica
	Dedo de zinco 9, repetição de CCTG	Distrofia muscular miotônica proximal
	Epimerase	Miosite com corpos de inclusão
	Miotubularina	Miopatia miotubular
	Coreína	Coreia acantocitose
Aparelho de Golgi	Fukutina	Distrofia congênita de Fukuyama
	Peptídeo relacionado à fukutina	Distrofia muscular de cinturas
	POMT1	Distrofia muscular congênita
	POMGnT1	Distrofia muscular congênita

DMC, distrofia muscular de cinturas.

transcritos de RNA do segmento CTG expandido acumulam-se no núcleo e alteram o processamento por corte-junção de muitos genes importantes, incluindo o gene para o canal de Cl^-, ClC-1 (ver Capítulo 5). A perda da função desse canal leva à atividade elétrica excessiva no músculo esquelético e, como uma consequência, à miotonia. Como discutido a seguir, mutações diretas no mesmo gene do canal de Cl^- podem levar a um padrão anormal similar de atividade muscular.

Algumas doenças hereditárias do músculo esquelético resultam de defeitos genéticos nos canais iônicos dependentes de voltagem

A excitabilidade elétrica normal do músculo esquelético é essencial para a contração rápida e quase sincrônica de toda uma fibra muscular. O potencial de despolarização da placa motora na junção neuromuscular dispara um potencial de ação que se propaga longitudinalmente ao longo da superfície da fibra muscular e radialmente para dentro e ao

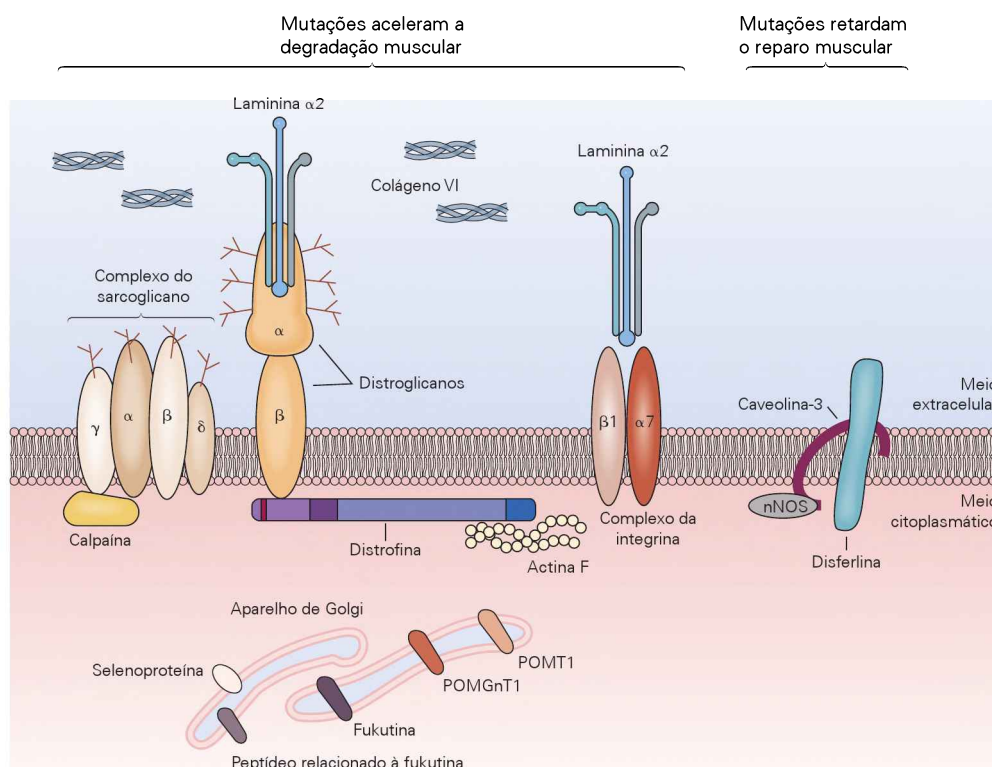



Figura 14-10 Na distrofia muscular, as proteínas mutantes ou enfraquecem a membrana da célula muscular ou retardam seu reparo após uma lesão. Por exemplo, a deficiência de distrofina, uma proteína da parte interna da membrana, causa a distrofia muscular de Duchenne. A distrofina interage com complexos de outras proteínas de membrana que são mutantes em outras distrofias, incluindo distroglicanos e sarcoglicanos, que são intimamente associados com proteínas extracelulares como a laminina α2 e o colágeno. Muitas outras proteínas que costumam estar presentes no aparelho de Golgi e são essenciais para adicionar carboidratos às proteínas de membrana são mutantes em diferentes formas de distrofia muscular. Elas incluem POMT1 (proteína *O*-manosil-transferase 1), POMGnT1 (proteína *O*-manosil-β1,2-*N*-acetilglicosaminil-transferase), fukutina, peptídeo relacionado à fukutina e uma selenoproteína. A disferlina, que também está mutada em outras distrofias, está envolvida no reparo da membrana do músculo esquelético após uma lesão. (Modificada, com permissão, de Brown e Mendell, 2005.)

longo dos túbulos transversos, as invaginações da membrana da fibra que estão em contato com o retículo sarcoplasmático (ver Capítulo 34).

A despolarização dos túbulos transversos induz uma mudança conformacional nos canais de Ca^{2+} tipo L dependentes de voltagem. A mudança conformacional é transmitida diretamente a uma classe particular de canais que liberam Ca^{2+} (receptores rianodina) no retículo sarcoplasmático, causando a abertura do canal. A liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático aumenta o Ca^{2+} mioplasmático e, assim, ativa o movimento dependente de trifosfato de adenosina (ATP) dos filamentos de actina e de miosina.

Normalmente, um potencial de ação é gerado na fibra muscular para cada potencial da placa motora. A repolarização do potencial de ação muscular depende da inativação dos canais de Na^+ e da abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem retificadores com retardo, similares àqueles dos axônios. Adicionalmente, o influxo de Cl^- através dos canais ClC-1 é importante na manutenção do potencial de repouso negativo normal. Mutações em qualquer um desses canais contribuem para a doença muscular hereditária.

A paralisia periódica está associada a excitabilidade muscular alterada e níveis anormais de potássio sérico

O acoplamento elétrico do potencial da placa motora à despolarização dos túbulos transversos está interrompido em muitas doenças musculares hereditárias. Esses distúrbios refletem uma variedade de defeitos na excitabilidade que variam de uma completa falência na geração do potencial de ação a salvas prolongadas de disparos repetitivos em resposta a um único estímulo (Figura 14-12). As alterações na excitabilidade da fibra muscular são transitórios e resultam em *paralisia periódica*. Entre os episódios, a função muscular é normal. Trata-se de doenças raras do músculo esquelético, com uma prevalência de 1 por 100 mil ou menos. A herança é autossômica dominante, exceto para uma forma de miotonia.

A Gene da distrofina

Xp21

~2 × 10^6 pares de bases

Gene

mRNA

~14 × 10^3 pares de bases

Proteína distrofina

~3,6 × 10^3 aminoácidos

Marcação normal da distrofina

B Efeitos da deleção

1 Deleção de um único éxon resultando em distrofia grave (Duchenne)

Deleção

Distrofina gravemente truncada
Rapidamente degradada pela célula

Marcação da distrofina na distrofia de Duchenne

2 Deleção de quatro éxons resultando em distrofia moderada (Becker)

Deleção

Distrofina com porção interna ausente, semifuncional
Consegue persistir na célula

Marcação da distrofina na distrofia de Becker

Figura 14-11 Duas formas de distrofia muscular são causadas por mutações por deleção no gene da distrofina. (Adaptada, com permissão, de Hoffman e Kunkel, 1989; fotos reproduzidas, com permissão, de Arthur P. Hays.)

A. Posição relativa do gene da distrofina na região Xp21 do cromossomo X. Um aumento desse *locus* mostra os 65 éxons (**azul-claro**) e íntrons (**azul-escuro**) que definem o gene de cerca de 2,0 × 10^6 pares de bases. A transcrição do gene origina o mRNA (cerca de 14 × 10^3 pares de bases), e a tradução desse mRNA origina a proteína distrofina (427.000 de peso molecular). A expressão da distrofina no músculo normal é mostrada marcada com imunoperoxidase na foto à direita.

B. Uma deleção do DNA genômico compreendendo um único éxon resulta na forma clinicamente mais grave da distrofia muscular de Duchenne. Uma deleção mais extensa, compreendendo quatro éxons, resulta na distrofia muscular de Becker, clinicamente mais leve. Em ambos os casos, o gene é transcrito em mRNA e os éxons adjacentes à deleção são unidos. **1.** Se um único éxon é deletado e um conjunto não integral de códons está faltando, as bordas dos éxons adjacentes podem não corresponder, causando uma mudança no padrão de leitura no processo de tradução. Como resultado, aminoácidos incorretos são inseridos na cadeia polipeptídica em crescimento até que um códon de término anormal seja alcançado, causando a terminação prematura da proteína. A proteína truncada pode ser instável, pode deixar de ser localizada na membrana, ou pode não se ligar a glicoproteínas. A distrofina funcional está, então, quase totalmente ausente. Uma biópsia muscular da distrofia de Duchenne (direita) mostra que a imunorreatividade à distrofina foi indetectável. **2.** Se a deleção é maior, mas um número integral de códons é deletado, o padrão de leitura pode ser mantido no mRNA. Isso produz uma molécula de distrofina com uma deleção interna, mas extremidades intactas. Embora a proteína seja menor que o normal e possa estar presente em menor quantidade que o normal, algumas funções musculares são preservadas. A marcação da distrofina por imunoperoxidase está minimamente reduzida em uma biópsia muscular da distrofia de Becker (direita).

A fraqueza pode ser tão grave durante um ataque de paralisia periódica que o paciente fica acamado por horas, incapaz de levantar da cama um braço ou uma perna. Felizmente, durante tais ataques, os músculos da respiração e da deglutição são poupados, de modo que paradas respiratórias não ocorrem. A frequência de crises é muito variável, de quase diariamente a somente poucos episódios na vida. A consciência e a sensação não são prejudicadas.

Durante uma crise, o potencial de repouso dos músculos afetados está despolarizado em relação ao valor normal de –90 mV a cerca de –60 mV. Nesse potencial despolarizado, a maioria dos canais de Na^+ é inativada, tornando a fibra muscular cronicamente refratária e, assim, impossibilitada de gerar potenciais de ação. A recuperação da força ocorre de modo espontâneo e está associada com a repolarização ao potencial de repouso dentro de poucos milivolts da normalidade e com a recuperação da excitabilidade.

Duas variantes da paralisia periódica têm sido delineadas. Os ataques de paralisia periódica hipercalêmica ocorrem durante períodos de alta de K^+ venoso (6,0 mM ou

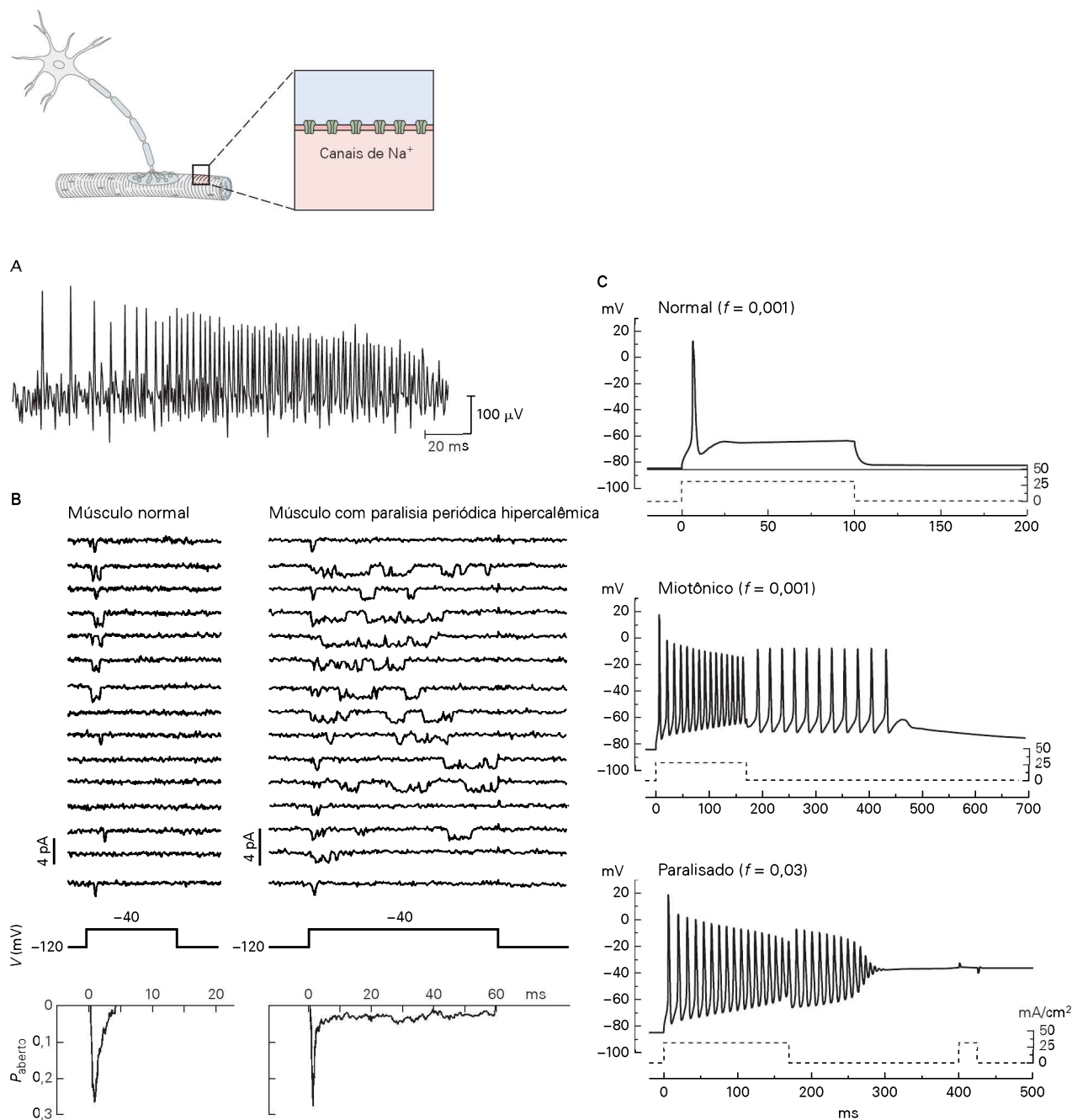



Figura 14-12 Miotonia ou paralisia podem resultar de uma inativação prejudicada dos canais de Na^+ no músculo esquelético.

A. A característica elétrica da miotonia (rigidez muscular) é uma rajada rápida de potenciais de ação em resposta a um único estímulo. Os potenciais de ação, mostrados aqui de registros extracelulares, variam em amplitude e oscilam em frequência. As rajadas podem ser desencadeadas por contração muscular voluntária ou um estímulo mecânico como a percussão do músculo.
B. Registros de fixação da membrana celular de células musculares humanas em cultura. No músculo normal, os canais de Na^+ abrem-se precoce e brevemente em resposta à despolarização por fixação de voltagem de –120 a –40 mV. Nos músculos dos pacientes com paralisia periódica hipercalêmica (mutação no canal de Na^+ M1592V), a abertura e a reabertura prolongadas indicam uma inativação comprometida. A probabilidade de abertura do canal (obtida pela média de registros individuais) permanece elevada no músculo hipercalêmico após a inativação. (Reproduzida, com permissão, de Cannon, Brown e Corey, 1991.)
C. Mesmo um transtorno moderado da inativação do canal de Na^+ é suficiente para produzir salvas de disparos miotônicos ou perda da excitabilidade induzida por despolarização. Esse registro simulado no computador mostra a voltagem muscular em resposta a uma corrente despolarizante injetada (**linha tracejada**). A fração de canais mutantes que de fato falham em se inativar normalmente (*f*) varia dentro de uma população ao longo do tempo. Nessas simulações, *f* variou de valores normais para valores apropriados para músculos miotônicos ou paralisados. (Reproduzida, com permissão, de Cannon, Brown e Corey, 1993.)

mais *versus* os níveis normais de 3,5 a 4,5 mM). A ingestão de alimentos com alto teor de K^+, como banana ou suco de frutas, pode desencadear um ataque. Por outro lado, paralisia periódica hipocaliêmica apresenta-se como fraqueza episódica em associação com baixo nível de K^+ sanguíneo (2,5 mM ou menor). Os músculos afetados estão paradoxalmente despolarizados com a redução do K^+ extracelular, o que desloca o potencial de reversão para o K^+ para valores mais negativos. Ambas as formas são de herança autossômica dominante.

A análise genética demonstrou que a paralisia periódica hipercaliêmica é causada pela mutação com troca de sentido em um gene que codifica a subunidade que forma o poro do canal de Na^+ dependente de voltagem expresso nos músculos esqueléticos. A inativação dos canais de Na^+ mutantes está prejudicada. Defeitos sutis de inativação produzem miotonia; mudanças mais pronunciadas resultam em despolarização crônica e perda da excitabilidade com paralisia (Figura 14-12B, C). A paralisia hipocaliêmica em geral é causada por mutações no gene que codifica a subunidade principal de um canal de Ca^{2+} dependente de voltagem no músculo esquelético. A síndrome de Andersen, uma forma rara de paralisia periódica caracterizada por fraqueza, defeitos do desenvolvimento e irritabilidade cardíaca, é causada pela mutação primária no gene de um canal de K^+ retificador de influxo, importante para o estabelecimento do potencial de repouso (Figura 14-13).

Na miotonia congênita, a rigidez muscular está presente desde o nascimento e não é progressiva. Ao contrário da distrofia miotônica, não há degeneração muscular, fraqueza muscular permanente ou envolvimento de outro órgão. A miotonia congênita é uma consequência de mutações no gene que codifica o canal de Cl^- ClC-1 na membrana do músculo esquelético. A diminuição resultante no influxo de Cl^- leva à despolarização da membrana e ao disparo repetitivo. A doença é de herança dominante, semidominante ou recessiva.

Visão geral

Estudos das doenças do sistema nervoso periférico representam uma importante cooperação entre a neurociência clínica e a básica, e uma frutífera interação de ambas as abordagens com a genética molecular e a imunologia molecular. Os progressos na última década na definição das bases moleculares para essas doenças têm sido extraordinários. As análises da genética molecular da maioria das doenças herdadas com característica mendeliana, que começaram apenas com dados clínicos em famílias afetadas e DNA de familiares, têm levado à descrição de defeitos causais em proteínas musculares e nervosas.

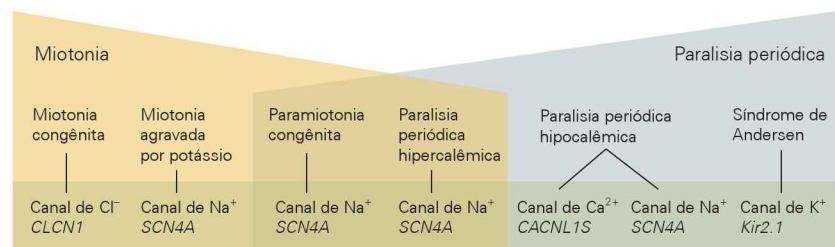
Em algumas doenças, como a distrofia muscular primária e as neuropatias herdadas, pouco se sabe sobre a função normal dos genes defeituosos descobertos recentemente. Assim, a pesquisa sobre essas doenças tem gerado novas oportunidades de aprender sobre a biologia molecular e celular básica do nervo e do músculo. Em outras doenças, como na ELA familiar e nas doenças relacionadas aos canais iônicos, genes e proteínas defeituosos haviam sido previamente identificados e estudados de modo amplo; no momento, existe um grande volume de informação biológica e biofísica que pode fundamentar estudos futuros.

Também é importante ressaltar a convergência do descobrimento dos defeitos nos genes primários nas doenças do nervo e do músculo herdadas com as novas tecnologias de manipulação de DNA de camundongos. Agora existem modelos em camundongos de doenças humanas com defeitos genéticos exatamente definidos (utilizando transgenes para expressar com aumento proteínas mutantes específicas ou tecnologia de nocaute gênico para interromper a função das proteínas). Esses modelos têm atualmente um valor inestimável para a análise da função de novas proteínas e do mecanismo de evolução de doenças, bem como para os estudos de novas estratégias de tratamento.

Em geral, o desenvolvimento de novas terapias para essas doenças tem ficado para trás com relação à descoberta de defeitos genéticos ou imunitários. A melhor exceção para essa generalização é a miastenia grave; a terapia anti-imune tem reduzido bastante a mortalidade dessa condição. Converter os novos conhecimentos moleculares obtidos de outras doenças neuromusculares em tratamentos efetivos será um dos principais desafios para os neurocientistas clínicos na próxima década.

A principal terapia para doenças recessivamente herdadas que causam perda de função acabará sendo alguma forma de reposição das proteínas faltantes; o uso de genes vinculados a vírus como terapia já foi investigado em um estudo piloto com adultos com deficiência de sarcoglicano. É concebível a ideia de que novos métodos para substituir proteínas faltantes não precisem de sistemas de vetores virais.

O principal desafio terapêutico no campo da genética humana é como tratar as doenças herdadas de forma dominante, nas quais a patologia primária envolve efeitos ci-

Figura 14-13 As miotonias e as paralisias periódicas são causadas por mutações em genes para diversos canais iônicos dependentes de voltagem na membrana do músculo esquelético. Alguns distúrbios dos canais são caracterizados somente por miotonia, alguns somente por paralisia periódica, e alguns por miotonia e paralisia. Alguns distúrbios clínicos (p. ex., paralisia periódica hipocalêmica) podem se originar de defeitos em canais diferentes, em indivíduos diferentes.

totóxicos das mutações do gene. Estratégias interessantes estão evoluindo para inativar o alelo mutante. Essas estratégias incluem o desenvolvimento de pequenas moléculas e proteínas que inativam os promotores daqueles genes e a infusão de oligonucleotídeos complementares (*antisense*) ou moléculas inibidoras de RNA para inativar o RNA desses genes. Além disso, à medida que as vias celulares ativadas pelos genes e proteínas mutantes se tornem conhecidas, serão identificados novos alvos a jusante do processo para o desenvolvimento de terapias farmacológicas mais convencionais.

Por todos esses motivos, pode-se ser otimista e esperar que a análise molecular dessas doenças neuromusculares continuará iluminando importantes princípios neurobiológicos no sistema neuromuscular, enquanto, ao mesmo tempo, abrirá novos caminhos para tratamentos primários dessas doenças, muitas vezes devastadoras.

Pós-escrito: o diagnóstico dos distúrbios da unidade motora é auxiliado por critérios laboratoriais

Quando a única manifestação da doença é a fraqueza muscular (sem fasciculações ou sinais do neurônio motor superior), os critérios clínicos podem ser insuficientes para distinguir doenças neurogênicas de miopáticas. Para auxiliar nessa diferenciação, médicos lançam mão de vários testes laboratoriais: medidas da atividade de enzimas musculares no soro, EMG, estudo da condução nervosa, biópsia muscular e análise do DNA.

Um teste que pode ajudar a distinguir doença miopática de neurogênica é a medida de atividades enzimáticas no soro. O sarcoplasma do músculo é rico em enzimas solúveis que normalmente se encontram em baixas concentrações no soro. Em muitas doenças musculares, a concentração dessas enzimas sarcoplasmáticas está elevada no soro, presumivelmente porque essas doenças afetam a integridade das membranas das células musculares, as quais mantêm as enzimas solúveis dentro do sarcoplasma. A atividade enzimática mais comumente usada para diagnosticar miopatias é a creatina-quinase, uma enzima que fosforila a creatina e é importante no metabolismo energético do músculo.

Algumas anormalidades podem ser diagnosticadas por EMG, um procedimento clínico no qual uma pequena agulha é inserida no músculo para registrar a atividade elétrica extracelular de muitas unidades motoras vizinhas. Três medidas específicas são importantes: atividade espontânea no repouso, número de unidades motoras sob controle voluntário e duração e amplitude dos potenciais de ação em cada unidade motora.

No músculo normal, geralmente não há atividade fora da placa motora no músculo em repouso. Durante a contração muscular fraca, uma série de potenciais da unidade motora é registrada na medida em que unidades motoras diferentes se tornam recrutadas. Em músculos normais totalmente ativos, esses potenciais se sobrepõem em um padrão de interferência, de modo que é impossível identificar potenciais individuais (Figura 14-14A). Valores normais para amplitude e duração dos potenciais das unidades motoras têm sido estabelecidos. A amplitude do potencial da unidade motora é determinada pelo número de fibras musculares abrangidas pela unidade motora.

Nas doenças neurogênicas, o músculo parcialmente desnervado está espontaneamente ativo mesmo no repouso. O músculo pode ainda contrair em resposta ao comando motor voluntário; mas, em função de alguns axônios motores terem sido perdidos, o número de unidades motoras sob controle voluntário é menor que o normal. Durante uma contração voluntária máxima, a perda de unidades motoras é evidente na EMG, que mostra um padrão separado de potenciais da unidade motora em vez do padrão de interferência profusa para os músculos normais (Figura 14-14B).

No músculo recentemente denervado, a EMG pode também mostrar potenciais de fibrilação, potenciais elétricos de baixa amplitude que correspondem à estimulação de uma única fibra muscular. Quando a doença neurogênica progride, a amplitude e a duração dos potenciais da unidade motora individual podem aumentar, pois os axônios remanescentes emitem pequenos ramos que inervam as fibras musculares denervadas pela perda dos axônios originais. Assim, as unidades motoras que sobreviveram contêm mais do que o número normal de fibras musculares.

Na doença miopática, não há atividade no músculo em repouso e não há mudança no número de unidades motoras disparando durante uma contração. Contudo, pelo fato de existirem menos fibras musculares sobreviventes em cada unidade motora, os potenciais da unidade motora são de duração mais curta e de menor amplitude (Figura 14-14C).

A velocidade de condução dos axônios motores periféricos também pode ser medida por estimulação elétrica e registro (ver Figura 14-2). A velocidade de condução dos axônios motores é mais lenta nas neuropatias desmielinizantes, mas está normal nas neuropatias sem desmielinização (neuropatias axonais).

A aparência histoquímica do músculo em biópsias pode ser uma ferramenta diagnóstica útil. As fibras musculares humanas são identificadas por reações histoquímicas como do tipo I ou do tipo II, que respectivamente são aeróbias (ricas em enzimas oxidativas) ou anaeróbias (abundantes em enzimas glicolíticas) (ver Capítulo 34). Todas as fibras musculares inervadas por um único neurônio motor são do mesmo tipo histoquímico. Contudo, as fibras musculares de uma unidade motora costumam ser intercaladas entre as fibras musculares de outras unidades motoras. A marcação enzimática de uma secção transversal de um músculo saudável mostra que fibras oxidativas e glicolíticas estão entremeadas como em um padrão de *tabuleiro de damas*.

Nas doenças neurogênicas crônicas, o músculo inervado por um neurônio motor afetado se torna atrófico e algumas fibras musculares desaparecem. Axônios dos neurônios sobreviventes tendem a brotar e reinervar algumas das fibras musculares remanescentes ao redor. Já que o neurônio motor determina as propriedades bioquímicas da fibra muscular, as fibras musculares reinervadas assumem

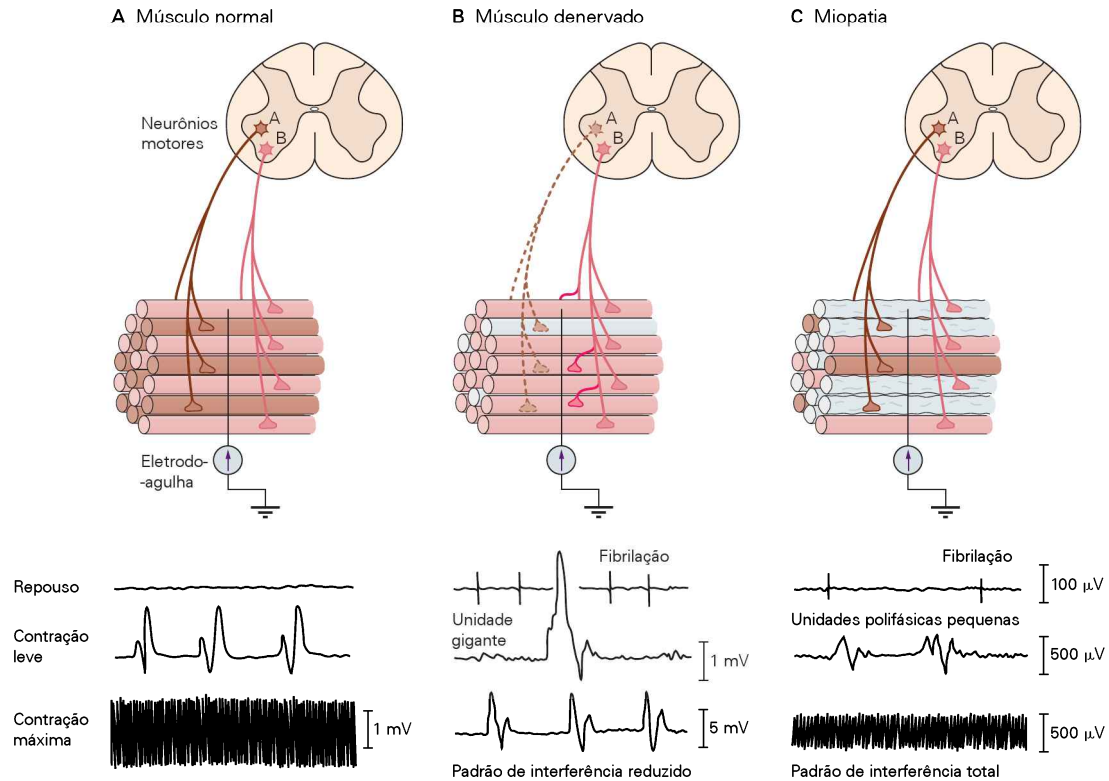



Figura 14-14 Doenças neurogênicas e miopáticas causam diferentes efeitos na unidade motora.

A. O potencial da unidade motora é registrado pela inserção de um eletrodo-agulha no músculo. As fibras musculares inervadas por um único neurônio motor em geral não são adjacentes às outras, mas a alta efetividade da transmissão na junção neuromuscular assegura que cada fibra muscular inervada por um mesmo neurônio irá gerar um potencial de ação e contrairá em resposta a um potencial de ação no neurônio motor. A ativação de um ou poucos neurônios motores produz um único sinal na voltagem extracelular e uma contração pequena (traço do meio). Uma contração maior corresponde à ativação de um maior número de neurônios motores e um maior número de fibras musculares, produzindo uma contração forte (traço inferior). O sinal de voltagem extracelular é mais complexo. Ocorre interferência das correntes extracelulares de um grande número de fibras musculares, que são ativadas em tempos ligeiramente diferentes por um grande número de neurônios motores.

B. Quando neurônios motores estão doentes, o número de unidades motoras sob controle voluntário está reduzido. As fibras musculares inervadas pelo neurônio motor em degeneração (célula A) se tornam denervadas e atróficas. Contudo, o neurônio sobrevivente (célula B) produz brotos axonais que reinervam algumas das fibras musculares denervadas. A EMG mostra potenciais de unidades motoras maiores que o normal (traço médio) porque o neurônio motor sobrevivente inerva mais do que o número normal de fibras musculares (ele também inerva fibras anteriormente denervadas). Axônios do neurônio motor sobrevivente disparam de modo espontâneo mesmo no repouso, dando origem a fasciculações, outra característica da doença do neurônio motor. Fibras musculares denervadas também disparam de modo espontâneo, produzindo fibrilações (traço superior). Sob condições de contração máxima, o padrão de interferência está reduzido (traço inferior), pois os potenciais de ação da fibra muscular são mais sincronizados devido ao número reduzido de sinais de entrada do neurônio motor.

C. Quando o músculo está doente, o número de fibras musculares em cada unidade motora está reduzido. Algumas fibras musculares inervadas por dois neurônios motores encolhem e se tornam não funcionais. Na EMG, os potenciais da unidade motora não diminuem em número, mas são menores e apresentam duração mais curta que o normal.

as propriedades histoquímicas do neurônio que as está inervando. Como resultado, as fibras de um músculo nas doenças neurogênicas tornam-se agrupadas por tipo (um padrão chamado de *agrupamento por tipo de fibra*).

Se a doença é progressiva e os neurônios na unidade motora sobrevivente também se tornam afetados, a atrofia ocorre em um grupo de fibras musculares adjacentes pertencentes ao mesmo tipo histoquímico, um processo chamado de *atrofia de grupo*. Em contrapartida, as fibras musculares nas doenças miopáticas são afetadas de forma mais ou menos aleatória. Ocasionalmente, uma resposta celular inflamatória está evidente, e, algumas vezes, há uma infiltração proeminente do músculo por tecido adiposo e conectivo.

Os principais aspectos clínicos e laboratoriais usados para o diagnóstico diferencial das doenças da unidade motora estão listados na Tabela 14-3.

Robert H. Brown
Stephen C. Cannon
Lewis P. Rowland

Tabela 14-3 Diagnóstico diferencial das doenças da unidade motora

Achado	Nervo	Junção neuromuscular	Músculo
Clínico			
Fraqueza	++	+	++
Degeneração	++	–	+
Fasciculações	+	–	-
Câibras	+	–	+/–
Déficit sensorial	+/–	–	–
Hiper-reflexia, Babinski	+ (ELA)	–	–
Laboratorial			
CPK elevada no soro	–	–	++
Proteína elevada no líquido cerebrospinal	+/–	–	–
Condução nervosa lenta	+	–	–
Resposta à estimulação repetida	Normal	Decremental (MG) Incremental (LEMS)	Normal
Eletromiografia			
Fibrilação, fasciculação	++	–	+/–
Duração dos potenciais	Aumentada	Normal	Diminuída
Amplitude dos potenciais	Aumentada	Normal	Diminuída
Biópsia muscular			
Atrofia de fibra isolada	++	Normal	+/–
Atrofia de grupo de fibras	++	Normal	Normal
Necrose muscular	Normal	Normal	++

ELA, esclerose lateral amiotrófica; CPK, creatina-fosfoquinase, de *creatine phosphokinase*; LEMS, síndrome miastênica de Lambert-Eaton, de *Lambert--Eaton myasthenic syndrome*; MG, miastenia grave.

Leituras selecionadas

Cannon SC. 2006. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. Annu Rev Neurosci 29:387–415.

Engel AG, Sine SM. 2005. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. Curr Opin Pharmacol 3:308–321.

lrobi J, deJonghe P, Timmerman V. 2004. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. Hum Mol Genet 13 (Spec No 2):R195–R202.

Newsom-Davis J. 2005. Neuromuscular junction channelopathies: a brief overview. Acta Neurol Belg 105:181–186.

Ranum LP, Day JW. 2004. Pathogenic RNA repeats: an expanding role in genetic disease. Trends Genet 20:506–512.

Referências

Bansal D, Campbell KP. 2004. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscular dystrophy. Trends Cell Biol 14:206–213.

Berman PW, Patrick J. 1980. Experimental myasthenia gravis: a murine system. J Exp Med 151:204–223.

Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, et al. 2006. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. Science 312:1389–1392.

Bonilla E, Samitt CE, Miranda AF, et al. 1988. Duchenne muscular dystrophy: deficiency of dystrophin at the muscle cell surface. Cell 54:447–452.

Bromberg MB. 2002. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds). *Neuromuscular Function and Disease*, p. 1048, Fig. 58–2. New York: Elsevier Science.

Brown RH Jr. Amato AA. 2002. lnherited peripheral neuropathies: classification, clinical features and review of molecular pathophysiology. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds). *Neuromuscular Function and Disease*, p. 624, Fig. 35–2. New York: Elsevier Science.

Brown RH Jr., Mendell J. 2005. The muscular dystrophies. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed, pp. 2527–2540. New York, NY: McGraw-Hill.

Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. 1991. A sodium channel defect in hyperkalemic periodic paralysis: potassium-induced failure of inactivation. Neuron 6:619–626.

Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. 1993. Theoretical reconstruction of myotonia and paralysis caused by incomplete inactivation of sodium channels. Biophys J 66:270–288.

Cossu G, Sampaolesi M. 2004. New therapies for muscular dystrophy: cautious optimism. Trends Mol Med 10:516–520.

Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A. 1979. End-plate currents and acetylcholine noise at normal and myasthenic human endplates. J Physiol 86:353–380.

Dalakas MC. 2004. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Curr Opin Neurol 17:561–567.

Drachman DB. 1983. Myasthenia gravis: immunology of a receptor disorder. Trends Neurosci 6:446–451.

Drachman DB. 1994. Myasthenia gravis. N Engl J Med 330:1797–1810.

Famborough DM, Drachman DB, Satyamurti S. 1973. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182:293–295.

Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. Curr Neurol Neurosci Rep 6:65–76.

Haliloglu G, Topaloglu H. 2004. Glycosylation defects in muscular dystrophies. Curr Opin Neurol 5:521–527.

Harper CM. 2004. Congenital myasthenic syndromes. Semin Neurol 24:111–123.

Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 51:919–928.

Hoffman EP, Kunkel LM. 1989. Dystrophin in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron 2:1019–1029.
Lindstrom J. 1983. Using monoclonal antibodies to study acetylcholine receptors and myasthenia gravis. Neurosci Comment 1:139–156.
Lisak RP, Barchi RL. 1982. *Myasthenia Gravis.* Philadelphia: Saunders.
Lupiski JR. 1998. Molecular genetics of peripheral neuropathies. In: JB Martin (ed). *Molecular Neurology*, pp. 239–256. New York: Scientific American.
Milone M, Fukuda T, Shen XM, et al. 2006. Novel congenital myasthenic syndromes associated with defects in quantal release. Neurology 66:1223–1229.
Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, et al. 2003. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. Ann N Y Acad Sci 998:202–210.
Nowak KJ, Davies KE. 2004. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. EMBO Rep 5:872–876.
Ozawa E, Mizuno Y, Hagiwara Y, et al. 2005. Molecular and cell biology of the sarcoglycan complex. Muscle Nerve 32:563–576.
Pasinelli P, Brown RH Jr. 2006. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710–723.
Ralph GS, Radcliffe PA, Day DM, et al. 2005. Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. Nat Med 11:429–433.
Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figelwicz DA, et al. 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362:59–62.
Rowland LP, Hoefer PFA, Aranow H Jr. 1960. Myasthenic syndromes. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 38:548–600.
Shy ME. 2004. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. Curr Opin Neurol 17:579–585.
Verpoorten N, De Jonghe P, Timmerman V. 2006. Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. Neurobiol Dis 21:247–255.
Vincent A. 2006. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. Acta Neurol Scand Suppl 183:1–7.
Zatz M, Starling A. 2005. Calpains and disease. N Engl J Med 352:2413–2423.
Zuchner S, Vance JM. 2005. Emerging pathways for hereditary axonopathies. J Mol Med 83:935–943.

Parte IV

Página anterior
Uma multidão observa um acrobata caminhar na corda bamba. Acredita-se que os movimentos específicos e a perigosa posição do acrobata ressonem nos espectadores de modo a engajar seus sistemas de neurônios-espelho. Esses neurônios são ativados quando um indivíduo realiza uma série de movimentos e quando ele observa aqueles mesmos movimentos feitos por outros. Sistemas neuronais semelhantes também poderiam estar subjacentes à cognição social, permitindo perceber e compreender os estados mentais dos outros. (Reproduzida, com permissão, de Arthur Paxton.)

As bases neurais da cognição

IV

ANTERIORMENTE NESTE LIVRO FORAM examinadas as propriedades de células nervosas individuais e como elas se comunicam pelas sinapses para produzir comportamentos reflexos simples. Agora serão consideradas grandes redes interconectadas de neurônios, circuitos complexos que originam a atividade mental: percepção, ações planejadas e pensamento. O campo das neurociências de sistemas tem o objetivo de entender como essas redes produzem as funções cognitivas do encéfalo, um dos últimos desafios da ciência. É necessário saber como a informação sensorial é percebida e como as percepções são reunidas em representações internas e recrutadas em planos para comportamentos imediatos ou conceitos para ações futuras. Ainda não está claro como as memórias complexas são estabelecidas e como percepções, ideias e sentimentos são transformados em linguagem.

A ciência neural surgiu na metade da década de 1950 com o desenvolvimento de técnicas poderosas para investigar a dinâmica celular do sistema nervoso e com a convergência, em uma disciplina única, de várias disciplinas anteriormente separadas relacionadas com o estudo do encéfalo e do comportamento: biologia molecular, neuroanatomia, eletrofisiologia e biologia celular e do desenvolvimento. A moderna ciência da mente é o resultado pragmático da tentativa de fusão da ciência neural com a psicologia cognitiva. Novas técnicas permitem observar as propriedades de sistemas do encéfalo diretamente, não somente em modelos animais, mas também em experimentos comportamentais controlados em pessoas conscientes. Como resultado, a ciência neural é capaz de investigar hipóteses que podem ser testadas acerca de como as funções cerebrais levam aos processos mentais, como percepção, memória, tomada de decisões e ações.

O objetivo da nova ciência da mente é examinar questões filosóficas clássicas e questões psicológicas sobre as funções mentais à luz dos conhecimentos da biologia celular e molecular moderna. Isso é um empreendimento ousado. Como iniciar a análise de percepção, ideias, ação e sentimentos em termos biológicos? Até aqui, os progressos na compreensão dos principais sistemas funcionais do encéfalo – os sistemas sensorial, motor, motivacional, de memória e atenção – têm se beneficiado de uma abordagem reducionista da função mental. Essa abordagem tem como base a suposição de que essas funções surgem das propriedades biológicas das células nervosas e de seus padrões de interconexões. De acordo com essa visão, que foi introduzida no Capítulo 1, encéfalo e mente são inseparáveis. A mente pode ser considerada como um conjunto de operações realizadas pelo encéfalo, um órgão processador de informação que se tornou poderoso pelo grande número, variedade e interação de suas células nervosas e pela complexidade da interconexão entre elas. Nesta seção e nas partes posteriores deste livro, será descrita a tentativa de ampliar essa abordagem da biologia celular além da doutrina neuronal para a doutrina de circuitos neuronais, até as funções cognitivas do encéfalo. Será dada atenção especial aos maiores domínios da neurociência cognitiva: percepção, ação, motivação, atenção, aprendizado e memória.

O entendimento das bases biológicas das funções cognitivas requer um estudo profundo da anatomia dos sistemas neurais que auxiliam essas funções no encéfalo. Da mesma forma que a estrutura detalhada de uma proteína revela princípios importantes dessa ação, conhecimentos de neuroanatomia e fisiologia podem fornecer uma profunda compreensão das funções do sistema nervoso. Assim como muitas ideias contemporâneas sobre os mecanismos dinâmicos fundamentais ao desenvolvimento das conexões do sistema nervoso foram previstas faz um século por Ramón y Cajal com

base nas imagens de neurônios em cortes histológicos corados pela técnica de Golgi, pode-se predizer que muito do entendimento da função cerebral superior dependerá dos refinados mapeamentos de circuitos neuronais e das análises de sinais que passam através desses circuitos.

Técnicas modernas anatômicas, fisiológicas e de imagem têm revelado como os circuitos neurais estão organizados. Por exemplo, as vias sensoriais desde uma região encefálica até a próxima estão organizadas de modo que grupos de neurônios vizinhos no encéfalo mantêm a relação espacial dos receptores sensoriais na periferia do corpo. Essa organização topológica é uma maneira importante de transferir informação espacial sobre eventos sensoriais. Em anos recentes, o estudo da conectividade no encéfalo avançou com novas técnicas de imagem, como RM de difusão. Essas técnicas tornaram possível a visualização de padrões de interconexões de regiões diferentes do encéfalo humano vivo durante comportamentos específicos. Como consequência, está emergindo uma ideia bem mais clara das regiões encefálicas envolvidas em muitas funções cognitivas complexas.

Nesta parte do livro, será revisada, nos Capítulos 15 e 16, a organização anatômica das três principais subdivisões funcionais do sistema nervoso: sensorial, motora e da modulação. Também serão examinados a organização morfológica e funcional do sistema nervoso central, seguindo o fluxo da informação sensorial desde a periferia para a medula espinal e para o encéfalo, a transformação dessa informação em comandos motores, e o efeito desses comandos no músculo, o órgão do comportamento. Nos Capítulos 17 e 18, serão examinados os processos cognitivos do cérebro que estão relacionados com percepção visual, ação planejada, memória e atenção seletiva consciente. Muitas dessas atividades estão representadas em regiões de associação de ordem superior do córtex cerebral, áreas que reúnem informação de vários sistemas sensoriais para fornecer planos coordenados de ação. Diversos conhecimentos em ação e percepção estão surgindo. Talvez o mais importante, no Capítulo 19 será considerada a razão pela qual não mais se concebem processos sensoriais, motores e cognitivos ocorrendo sequencialmente. Em vez disso, a percepção e o planejamento da ação ocorrem de modo simultâneo, e os sistemas motores superiores possuem funções cognitivas. Uma das importantes questões examinadas nesta seção é como as funções mentais estão representadas em diferentes regiões do encéfalo. Examinando essa questão, serão consideradas quais abordagens podem ser empregadas para tornar processos cognitivos como a atenção, a motivação e até mesmo a consciência acessíveis para análises anatômicas e fisiológicas rigorosas.

Nas últimas partes do livro, será estudado cada sistema funcional do sistema nervoso em detalhe, examinando como a estrutura específica e as interconexões celulares de um sistema determinam sua função particular.

Parte IV

15

A organização do sistema nervoso central

O sistema nervoso central consiste em medula espinal e encéfalo

Os sistemas funcionais principais estão organizados de modo similar

A informação é transformada em cada estação de retransmissão sináptica

Os neurônios em cada estação de retransmissão sináptica estão organizados em um mapa neural do corpo

Cada sistema funcional é organizado hierarquicamente

Os sistemas funcionais de um lado do encéfalo controlam o outro lado do corpo

O córtex cerebral está envolvido na cognição

Os neurônios no córtex cerebral estão organizados em camadas e colunas

O córtex cerebral possui uma grande variedade de neurônios

As regiões subcorticais do encéfalo estão organizadas funcionalmente em núcleos

Os sistemas moduladores no encéfalo influenciam a motivação, a emoção e a memória

O sistema nervoso periférico é anatomicamente diferente do sistema nervoso central

Visão geral

NOS PRIMEIROS CAPÍTULOS DESTE LIVRO, foi enfatizado que a neurociência moderna tem como base dois princípios importantes. Primeiro, o encéfalo está organizado em áreas funcionalmente específicas; segundo, os neurônios em diferentes partes do sistema nervoso de vertebrados e, na verdade, em todos os sistemas nervosos, são muito semelhantes. O que distingue uma região encefálica funcionalmente distinta de outra, e um encéfalo do próximo, são o número e os tipos neuronais em cada uma delas e como estão interconectadas durante o desenvolvimento. Os padrões específicos de interconexão e a organização funcional resultante dos circuitos em diferentes regiões do encéfalo são subjacentes à individualidade do comportamento.

Todos os comportamentos, das respostas reflexas simples aos atos mentais complexos, são o produto da sinalização entre neurônios interconectados de modo apropriado. Considerando-se o simples ato de bater em uma bola de tênis com uma raquete (Figura 15-1), a informação visual acerca do movimento da aproximação da bola é analisada pelo sistema visual, sendo combinada com a informação proprioceptiva sobre a posição dos braços, das pernas e do tronco para o cálculo do movimento necessário para interceptar a bola. Quando o movimento se inicia, muitos ajustes pequenos do programa motor são realizados, com base em um fluxo constante de informação sensorial sobre a trajetória da bola que se aproxima. Finalmente, o ato completo é acessível à consciência, e assim provocaria memórias e emoções. Obviamente, à medida que o movimento está sendo executado, o encéfalo também está envolvido na manutenção da frequência cardíaca, da respiração e de outras funções autônomas que costumam ser realizadas de modo inconsciente pelo jogador.

Desse modo, para entender o controle neural de qualquer comportamento, é necessário fragmentar o comportamento em componentes-chave, para então identificar as regiões encefálicas responsáveis por cada componente e analisar as conexões neurais entre essas regiões. Ainda que a anatomia do encéfalo e as interconexões pareçam complexas, a anatomia encefálica é mais fácil de se compreender se for entendido o conjunto de princípios relativamente simples subjacentes à organização fundamental do sistema nervoso. Neste e nos próximos cinco capítulos será examinada a relação entre anatomia e comportamento em uma série de exemplos progressivamente mais complexos.

Neste capítulo e no próximo, serão revisados os principais componentes anatômicos do sistema nervoso central, salientando-se a organização dos principais sistemas funcionais que recrutam esses componentes. Nos Capítulos 17 e 18, será examinado como as funções cognitivas complexas são construídas a partir da interação das áreas corticais de associação. No Capítulo 19, será examinado como, nas áreas

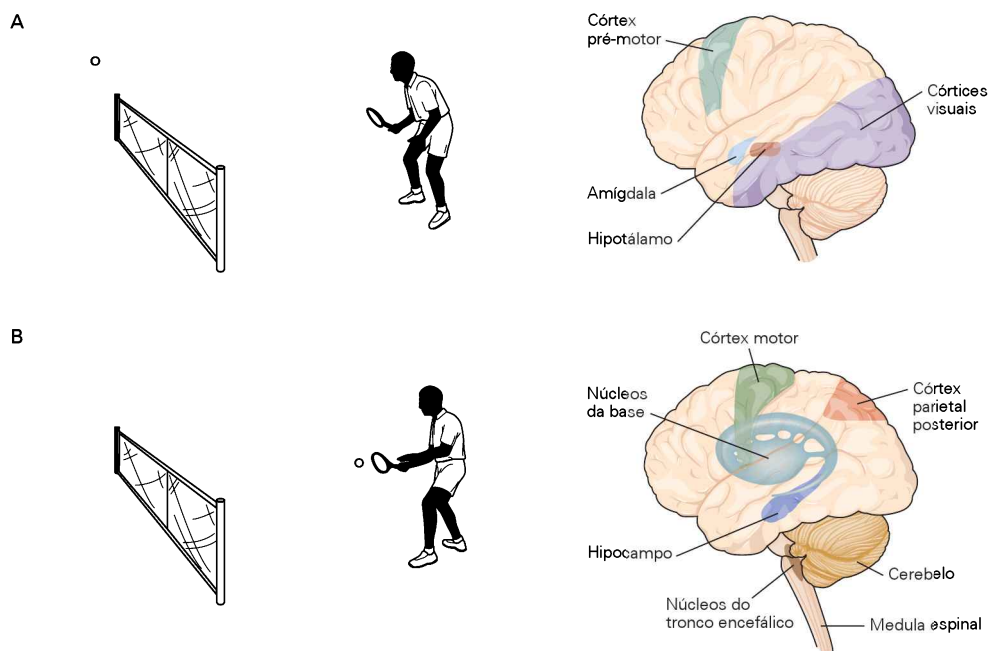



Figura 15-1 Um comportamento simples é mediado por muitas regiões do encéfalo.
A. Um jogador de tênis vendo a aproximação de uma bola usa o córtex visual para identificar o tamanho, a direção e a velocidade dessa bola. O córtex pré-motor desenvolve um programa motor para rebater a bola. A amígdala atua em conjunto com outras regiões encefálicas para ajustar a frequência cardíaca, a respiração e outros mecanismos homeostáticos e também ativa o hipotálamo para motivar o jogador a rebater a bola de modo adequado.
B. Para executar a jogada, o jogador deve usar todas as estruturas ilustradas na parte A, além de outras. O córtex motor envia sinais à medula espinal que ativam e inibem muitos músculos nos braços e nas pernas. Os núcleos da base envolvem-se na iniciação de padrões motores e talvez na evocação de movimentos aprendidos para bater na bola de modo apropriado. O cerebelo ajusta movimentos com base na informação proprioceptiva dos receptores sensoriais periféricos. O córtex parietal posterior fornece ao jogador um sentido de onde seu corpo está localizado no espaço e onde seu braço com a raquete está localizado em relação a seu corpo. Durante esse movimento, os neurônios do tronco encefálico regulam a frequência cardíaca, a respiração e o alerta. O hipocampo não está envolvido em atingir a bola, porém está envolvido em registrar a jogada na memória a fim de que o jogador possa se vangloriar disso mais tarde.

corticais associativas, percepção – o produto dos sistemas sensoriais – e ação – o produto dos sistemas motores –, trabalham em paralelo. Finalmente, no Capítulo 20, será considerado como as funções cognitivas complexas dos seres humanos, incluindo atenção e consciência, podem ser estudadas por meio de técnicas usando imagens encefálicas.

O sistema nervoso central consiste em medula espinal e encéfalo

A localização e a orientação de componentes do sistema nervoso dentro do corpo são descritas com referência a três eixos: rostral-caudal, dorsal-ventral e medial-lateral (Figura 15-2).

A medula espinal é a porção mais caudal do sistema nervoso central e, em muitos aspectos, a porção mais simples. Ela se estende da base do crânio até a primeira vértebra lombar, recebendo informação sensorial da pele, das articulações e dos músculos do tronco e dos membros. Ela contém os neurônios motores responsáveis pelos movimentos voluntários e involuntários. Ao longo de seu comprimento, a medula espinal vária em tamanho e forma, dependendo de onde estão emergindo os nervos motores que inervam os membros e o tronco; ela é mais grossa nos níveis que inervam os braços e as pernas.

A medula espinal é dividida em uma região central de substância cinzenta e substância branca circundante. A substância cinzenta, que contém corpos de células nervosas, costuma ser dividida nos cornos dorsal e ventral (nomeados assim porque a substância cinzenta aparece em forma de H em cortes transversais). O *corno dorsal* possui um arranjo ordenado de relés de neurônios sensitivos, que recebem aferências da periferia, enquanto o *corno ventral* contém grupos de neurônios e interneurônios motores que regulam o padrão de disparo de neurônios motores. Os axônios de neurônios motores inervam músculos específicos. A substância branca é composta em parte de tratos ascendentes e descendentes (rostral-caudais; longitudinais) de axônios mielinizados. As vias ascendentes carregam a informação sensorial ao encéfalo, enquanto as vias descendentes carregam os comandos motores e os sinais moduladores do encéfalo aos músculos.

As fibras nervosas que entram na medula espinal e as que dela saem são agrupadas em 31 pares de nervos espinais, cada um com uma divisão motora e um sensorial. A divisão sensorial (a *raiz dorsal*) carrega informações dos músculos e da pele à medula espinal e termina na região dorsal da medula. Tipos diferentes de axônios que cursam nas raízes dorsais transportam as informações sensoriais de dor, temperatura, tato e informação sensorial visceral.

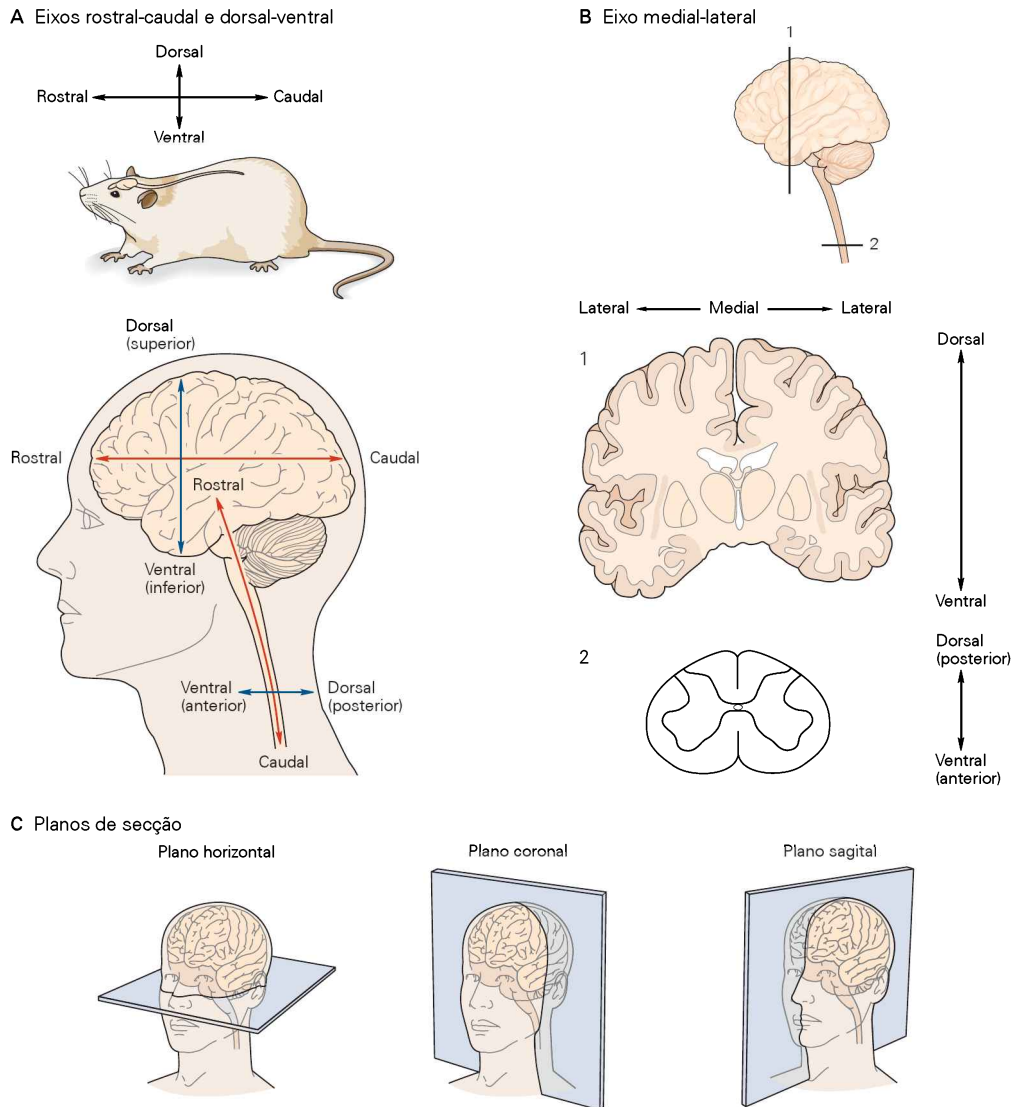



Figura 15-2 O sistema nervoso central é descrito ao longo de três eixos principais. (Adaptada, com permissão, de Martin, 2003.)

A. *Rostral* significa em direção à região nasal, e *caudal* significa para a cauda. *Dorsal* significa para a região das costas dos animais, e *ventral* significa para a barriga. Em mamíferos inferiores, a orientação desses dois eixos é mantida durante o desenvolvimento até a vida adulta. Nos seres humanos e em outros primatas superiores, o eixo longitudinal flexiona-se no tronco encefálico em cerca de 110°. Por causa dessa flexão, os mesmos termos de localização têm significado diferente quando se referem a estruturas abaixo e acima da flexão. Abaixo da flexão, na medula espinal, rostral significa para a cabeça, caudal significa para o cóccix (a porção terminal da coluna espinal), ventral (anterior) significa para a barriga, e dorsal (posterior) significa para as costas. Acima da flexão, rostral significa para a região nasal, caudal significa para a parte de trás da cabeça, ventral significa para a mandíbula, e dorsal significa para o topo da cabeça. O termo *superior* costuma ser usado como sinônimo de dorsal, e *inferior* significa o mesmo que ventral.

B. *Medial* significa para o meio do cérebro, e *lateral* significa para o lado.

C. Quando encéfalos são seccionados para análise, os cortes em geral são feitos em um dos três planos cardinais: horizontal, coronal ou sagital.

A divisão motora (a *raiz ventral*) emerge da região ventral da medula e compreende os axônios dos neurônios motores que inervam os músculos. As raízes ventrais em certos níveis da medula espinal também possuem axônios simpáticos e parassimpáticos. Os neurônios motores da medula espinal constituem a "via final comum", através da qual devem atuar todos os níveis encefálicos superiores que controlam a atividade motora.

O encéfalo, que está localizado rostralmente à medula espinal, é composto de seis regiões: o bulbo, a ponte, o mesencéfalo, o cerebelo, o diencéfalo e os hemisférios cerebrais ou telencéfalo (Figura 15-3). Cada uma dessas divisões é encontrada em ambos os hemisférios do encéfalo com poucas diferenças bilaterais. Cada uma das seis subdivisões é subdividida posteriormente em várias áreas distintas dos pontos de vista anatômico e funcional.

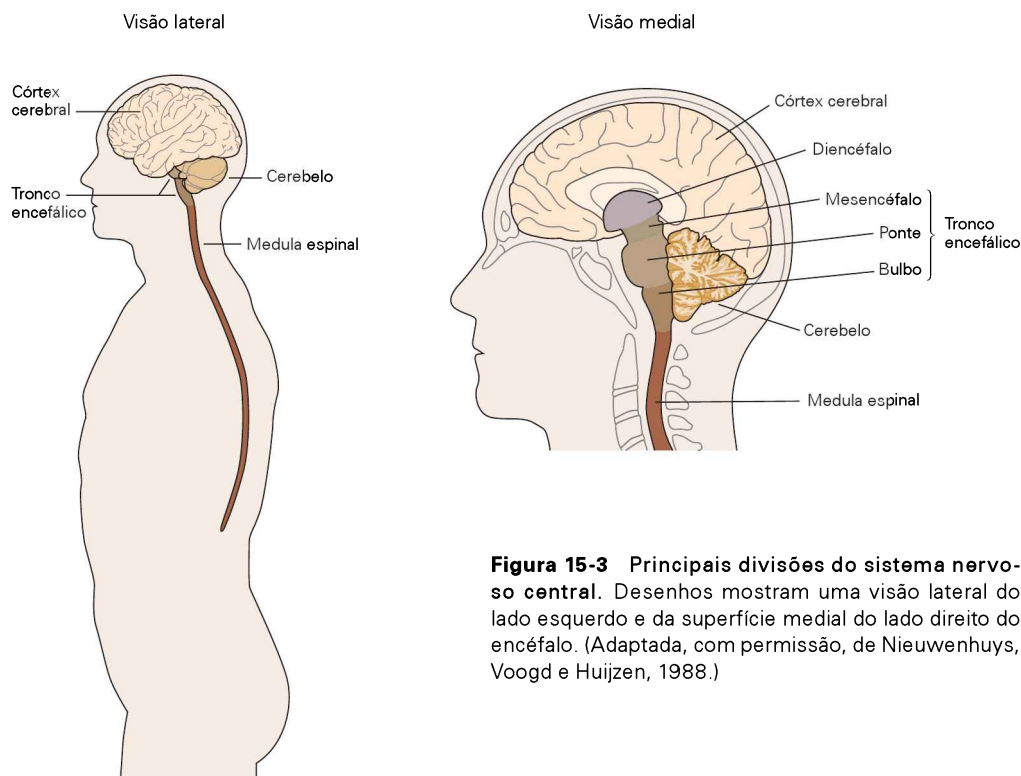



Figura 15-3 Principais divisões do sistema nervoso central. Desenhos mostram uma visão lateral do lado esquerdo e da superfície medial do lado direito do encéfalo. (Adaptada, com permissão, de Nieuwenhuys, Voogd e Huijzen, 1988.)

As três divisões do sistema nervoso central imediatamente rostrais à medula espinal – o bulbo, a ponte e o mesencéfalo – são denominadas conjuntamente *tronco encefálico*.

O bulbo, a porção mais caudal do tronco encefálico, é uma extensão direta da medula espinal, sendo semelhante a ela tanto na organização como na função. Grupos neuronais no bulbo participam na regulação da pressão sanguínea e da respiração. O bulbo também contém grupos neuronais que são componentes iniciais de vias que medeiam a gustação, a audição e a manutenção do equilíbrio, assim como o controle das musculaturas facial e do pescoço.

A *ponte* é rostral ao bulbo e protrunde da superfície ventral do tronco encefálico. A porção ventral da ponte contém os núcleos pontinos, agrupamentos de neurônios que retransmitem a informação acerca do movimento e das sensações do córtex cerebral para o cerebelo. A porção dorsal da ponte contém estruturas envolvidas na respiração, na gustação e no sono.

O *mesencéfalo*, a menor porção do tronco encefálico, é rostral à ponte. Os núcleos do mesencéfalo fornecem ligações importantes entre os componentes do sistema motor, em particular o cerebelo, os núcleos da base e os hemisférios cerebrais. Por exemplo, a substância negra fornece importantes aferências à porção dos núcleos da base que regula os movimentos voluntários. Essa substância é um foco de grande interesse, pois o dano de seus neurônios dopaminérgicos é responsável pelos pronunciados distúrbios motores que são característicos da doença de Parkinson (ver Capítulo 43). O mesencéfalo contém ainda componentes dos sistemas visual e auditivo. Finalmente, várias regiões mesencefálicas originam vias que estão conectadas aos músculos extraoculares que controlam os movimentos oculares.

O tronco encefálico apresenta cinco funções diferentes. Primeiro, assim como a medula espinal medeia o controle motor e sensorial do tronco e dos membros, o tronco encefálico medeia a sensação e o controle motor da cabeça, do pescoço e da face. As aferências sensoriais e as eferências motoras do tronco encefálico são transportadas por 12 nervos cranianos que são funcionalmente análogos aos 31 nervos espinais. Segundo, o tronco encefálico é o local da entrada de informação de vários sentidos especializados, como audição, equilíbrio e gustação. Terceiro, neurônios especializados no tronco encefálico medeiam reflexos parassimpáticos, como diminuição das eferências cardíacas e da pressão sanguínea, aumento do peristaltismo intestinal e constrição das pupilas. Quarto, o tronco encefálico contém vias ascendentes e descendentes que transportam informações motoras e sensoriais para outras regiões do sistema nervoso central. Quinto, uma rede relativamente difusa de neurônios distribuídos através do centro do tronco encefálico, conhecida como *formação reticular*, recebe um sumário de muito da informação sensorial que chega e é importante na regulação do alerta.

O *cerebelo* encontra-se acima da ponte e está dividido em vários lobos por fissuras distintas. Ele é importante para a manutenção da postura e a coordenação dos movimentos da cabeça, dos olhos e dos braços, estando também envolvido na regulação do ajuste temporal das eferências motoras e no aprendizado das habilidades motoras. Até pouco tempo, o cerebelo era considerado uma estrutura puramente motora; no entanto, novas informações anatô-

micas acerca de suas interconexões com o córtex cerebral e estudos de imagem funcional têm demonstrado que ele também está envolvido na linguagem e em outras funções cognitivas. O cerebelo possui mais neurônios que qualquer outra subdivisão do encéfalo, incluindo os hemisférios cerebrais. Sua circuitaria interna, no entanto, é bem conhecida, pois possui relativamente poucos tipos neuronais envolvidos. Ele recebe informações acerca de sensações somáticas provenientes da medula espinal, informações acerca do equilíbrio dos órgãos vestibulares da orelha interna, e informações motoras e sensoriais de diferentes áreas do córtex cerebral através dos núcleos pontinos.

O *diencéfalo* apresenta duas divisões principais: o tálamo e o hipotálamo. O tálamo é um elo essencial na via de informação sensorial da periferia (excluindo os receptores olfatórios no nariz) às regiões sensoriais dos hemisférios cerebrais. Pensava-se que ele atuasse somente como uma estação relé para a informação sensorial, trafegando em direção ao neocórtex; contudo, sabe-se agora que ele também determina qual informação sensorial alcança o neocórtex. Ainda, o tálamo interconecta o cerebelo e os núcleos da base com regiões do córtex cerebral envolvidas com o movimento e a cognição. Como a formação reticular, o diencéfalo também possui regiões que influenciariam níveis de atenção e consciência.

O hipotálamo é ventral ao tálamo e regula a homeostase e comportamentos reprodutivos. Por exemplo, ele desempenha um importante papel no crescimento corporal, na ingestão de alimentos e de líquidos e no comportamento materno, regulando as secreções hormonais da hipófise. O hipotálamo também influencia comportamentos pelas conexões aferentes e eferentes extensas com praticamente cada região do sistema nervoso central. Ele é um componente essencial dos sistemas motivacionais do encéfalo, iniciando e mantendo comportamentos que o organismo julga aversivos ou compensadores. Finalmente, um grupo de neurônios no hipotálamo, o núcleo supraquiasmático, regula ritmos circadianos, comportamentos cíclicos que seguem o ciclo claro-escuro diário.

Os *hemisférios cerebrais* formam a maior região do encéfalo humano. Eles consistem no córtex cerebral e na substância branca subjacente, assim como em três estruturas de localização profunda: os núcleos da base, a amígdala e a formação hipocampal. Os hemisférios cerebrais possuem funções perceptivas, motoras e cognitivas, incluindo a emoção e a memória. Os dois hemisférios estão interconectados pelo corpo caloso, que é visualizado na superfície medial dos hemisférios. O corpo caloso é a maior comissura (feixes proeminentes de axônios que conectam principalmente regiões semelhantes dos lados esquerdo e direito do encéfalo). A amígdala está envolvida com a expressão da emoção, o hipocampo está envolvido com a formação da memória, e os núcleos da base estão envolvidos com o controle do movimento e aspectos do aprendizado motor.

Enquanto a medula espinal, o tronco encefálico e o diencéfalo medeiam muitas das funções vitais, é o córtex cerebral – a fina camada mais externa dos hemisférios cerebrais – que é responsável por grande parte do planejamento e da execução de ações diariamente ao longo da vida. O córtex cerebral é dividido em quatro lobos principais – frontal, parietal, temporal e occipital – chamados assim devido aos ossos cranianos que os recobrem (Figura 15-4). Cada lobo inclui muitas sub-regiões funcionais diferentes. O lobo temporal, por exemplo, apresenta regiões distintas com funções auditivas, visuais ou de memória.

Duas regiões adicionais do córtex cerebral são o córtex cingulado, que circunda a superfície ventral do corpo caloso e está envolvido na regulação da emoção e da cognição, e o córtex insular (ínsula), que não é visível na superfície devido ao grande crescimento dos lobos frontal, parietal e temporal (Figura 15-5) e está envolvido nas emoções e na regulação da homeostase. A porção do córtex cerebral que fica sobre a ínsula, ocultando-a no sulco lateral é nomeada opérculo.

Embora o córtex cerebral de ambos os lados do encéfalo em geral seja similar, algumas áreas do córtex de ambos os lados são funcionalmente diferentes. Nas pessoas destras, por exemplo, porções do córtex cerebral esquerdo são especializadas para a linguagem, ao passo que o lado direito do cérebro está mais relacionado com o processamento da informação visuoespacial.

Na metade do século XIX, Pierre Paul Broca foi quem primeiro chamou a atenção para as porções dos lobos frontal, parietal e temporal que cercam os ventrículos onde circula o líquido cerebrospinal no encéfalo, formando uma região contínua na borda do córtex cerebral. Ele designou essa região como lobo límbico (*limbus*, do latim "borda"). O lobo límbico não é mais considerado uma das principais subdivisões do córtex cerebral. No entanto, o giro cingulado, que circunda o corpo caloso e ocupa muito do lobo límbico de Broca (Figura 15-4), é uma divisão separada do neocórtex, semelhante ao que ocorre com o córtex insular.

Componentes funcionais distintos do sistema neural são conectados uns aos outros por vias distintas, ou seja, tratos de feixes de axônios de uma população separada de neurônios que terminam em outra população distinta. Algumas dessas vias são muito longas e podem ser observadas a olho nu no encéfalo. Os tratos piramidais, por exemplo, projetam-se visivelmente do córtex cerebral para a medula espinal. A maioria das vias não é tão proeminente, mas pode ser demonstrada com a utilização de técnicas neuroanatômicas usando traçadores (ver Quadro 4-2).

Os sistemas funcionais principais estão organizados de modo similar

O sistema nervoso consiste em sistemas funcionais que são relativamente autônomos. Há, por exemplo, sistemas separados para cada um dos cinco sentidos especiais (tato, visão, audição, gustação e olfato), para diferentes classes de movimento (movimento dos olhos, dos braços, das mãos) e para a linguagem. Cada sistema funcional é formado por numerosos sítios anatômicos interconectados através do encéfalo.

Vários desses sistemas funcionais encefálicos devem atuar cooperativamente. Nos sistemas sensoriais, por exemplo, os neurônios sensoriais da periferia projetam-se, direta ou indiretamente, para uma ou mais regiões da medula espinal, do tronco encefálico ou do tálamo. O tálamo projeta-se até as áreas sensoriais primárias do córtex cerebral, que, por sua vez, projetam-se a outras regiões do córtex.

Sulco central
Lobo parietal
Lobo frontal
Lobo occipital
Sulco lateral
Lobo temporal
Bulbo
Cerebelo
Medula espinal
Giro cingulado
Sulco cingulado
Corpo caloso
Lobo parietal
Sulco parieto-occipital
Lobo occipital
Lobo frontal
Sulco calcarino
Lobo temporal
Ponte
Cerebelo
Bulbo

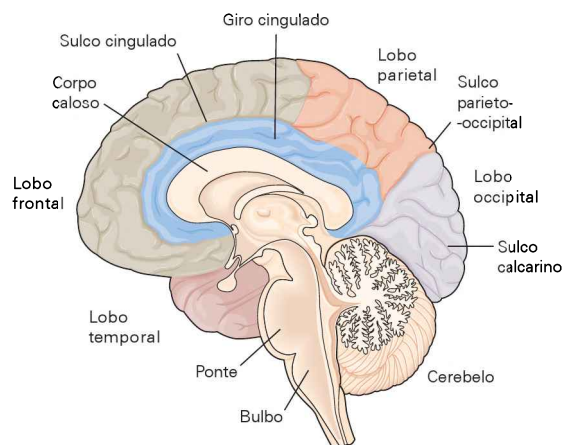
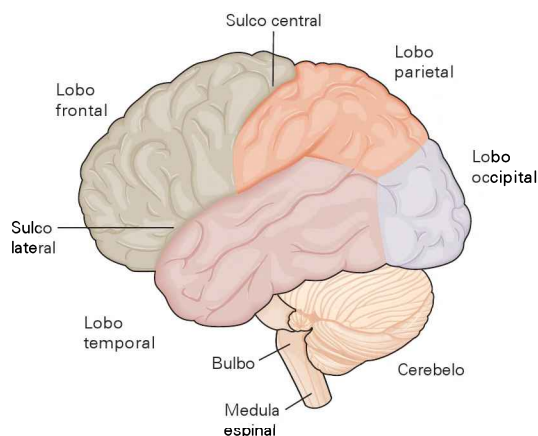



Figura 15-4 Principais lobos e alguns sulcos proeminentes do córtex cerebral humano. Uma visão lateral do lado esquerdo do encéfalo é mostrada à esquerda, e uma visão medial do lado direito do encéfalo é mostrada à direita. (Reproduzida, com permissão, de Martin, 2003.)

A informação é transformada em cada estação de retransmissão sináptica

As eferências de cada relé sináptico em uma via funcional raramente são iguais às suas aferências. Por exemplo, informações podem ser amplificadas ou atenuadas, dependendo do nível de alerta do animal. Um único neurônio tipicamente recebe sinais de milhares de neurônios pré-sinápticos, e a somação de todos esses sinais de entrada é o que determina os sinais de saída do neurônio. A informação codificada em cada neurônio sucessivo em uma via funcional em geral é mais complexa que o sinal de saída do neurônio precedente.

Os neurônios em cada estação de retransmissão sináptica estão organizados em um mapa neural do corpo

Uma das características mais notáveis da organização da maioria dos sistemas sensoriais é que as aferências oriundas das superfícies receptivas periféricas – a retina do olho, a cóclea da orelha interna e a superfície da pele – estão arranjadas *topograficamente* ao longo de estágios sucessivos do processamento. Grupos vizinhos de células na retina, por exemplo, projetam-se a grupos celulares vizinhos em núcleos do tálamo, que, por sua vez, projetam-se a regiões vizinhas do córtex visual. Dessa maneira, os neurônios a cada relé sucessivo de uma via sensorial formam um *mapa neural* ordenado da informação vinda da superfície receptora.

Esses mapas neurais refletem não somente a distribuição espacial dos receptores, mas também a variação na densidade de receptores ao longo da superfície receptiva. A densidade de inervação em uma área da pele, por exemplo, determina o grau de sensibilidade dessa área aos estímulos táteis. A região central da retina, a fóvea, possui a maior densidade de fotorreceptores de qualquer parte da retina, tendo assim a maior acuidade visual. De maneira correspondente, a área do córtex visual dedicada à informação originária da fóvea é maior que as áreas que representam as porções periféricas da retina, onde a densidade de receptores (e a acuidade visual) é menor.

De modo semelhante, em estágios sucessivos das vias motoras corticais, os neurônios que regulam regiões particulares do corpo são agrupados juntos para formar um mapa motor; o mais bem-definido mapa motor está no córtex motor primário. Mapas motores, como mapas sensoriais, não representam cada porção do corpo igualmente. A extensão da representação de uma parte do corpo no mapa motor reflete a densidade de inervação dessa parte e, portanto, a sutileza do controle requerida para movê-la.

Cada sistema funcional é organizado hierarquicamente

O processamento da informação nos sistemas motor e sensorial é organizado hierarquicamente. Dentro de um sistema, algumas áreas do córtex cerebral são designadas como áreas primária, secundária ou terciária, dependendo de sua sequência funcional dentro da via. Por exemplo, o córtex motor primário medeia os movimentos voluntários dos membros e do tronco; é designado primário porque contém neurônios que ativam diretamente os neurônios motores somáticos na medula espinal. As áreas sensoriais primárias recebem a maior parte de sua informação do tálamo, que, por sua vez, recebe sinais dos receptores periféricos com somente alguns relés sinápticos. Enquanto as áreas sensoriais primárias do córtex são o local *inicial* do processamento cortical da informação sensorial, o córtex motor primário é o local *final* no córtex para o processamento dos comandos motores.

O córtex visual está localizado caudalmente no lobo occipital e está associado ao proeminente sulco calcarino (ver Figura 15-4). O córtex auditivo primário é localizado no lobo temporal, onde está associado a uma série de giros (giros de Heschl) no sulco lateral. O córtex somatossensorial primário é caudal ao sulco central no giro pós-central, no lobo parietal.

Cada área sensorial primária transporta informação a uma área adjacente e de ordem superior, uma área de associação unimodal, onde neurônios seletivamente codificam características específicas de estímulos sensoriais e em conjunto representam informações complexas. Em estágios

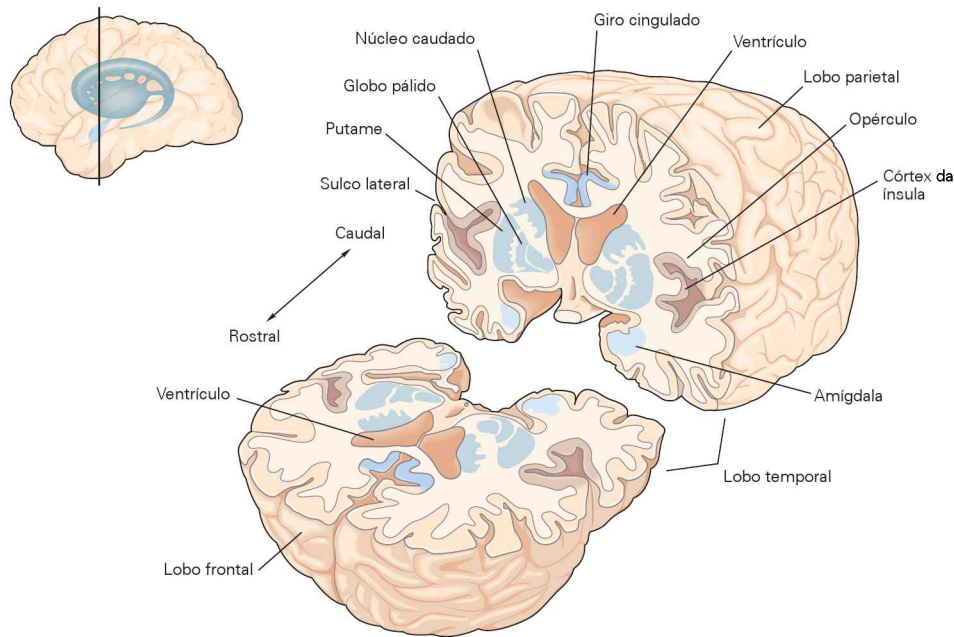



Figura 15-5 Estruturas no meio dos hemisférios cerebrais. Essas estruturas incluem os núcleos da base (núcleo caudado e globo pálido) e o córtex da ínsula. Grandes cavidades encefálicas chamadas de ventrículos são preenchidas de líquido cerebrospinal. (Adaptada, com permissão, de England e Wakely, 1991.)

bastante avançados do sistema visual, neurônios individuais são responsivos a informação altamente integrada, como a forma de um rosto.

Cada área sensorial de ordem superior envia suas eferências para uma ou outra das três principais áreas multimodais de associação, que integram informação de duas ou mais modalidades sensoriais e coordenam essa informação com planos de ação (ver Capítulo 18). Informação sensorial complexa também é enviada para áreas motoras de ordem superior, localizadas rostralmente ao córtex motor primário, no lobo frontal, onde programas para movimentos, ou movimentos potenciais, são calculados e transmitidos ao córtex motor primário para sua implementação. Algumas das áreas motoras no lobo frontal também enviam informações diretamente à medula espinal. Células do córtex motor primário influenciam neurônios do corno ventral da medula espinal responsáveis pelo movimento muscular, e assim o córtex motor primário está intimamente associado aos sistemas motores da medula espinal.

Os sistemas funcionais de um lado do encéfalo controlam o outro lado do corpo

A maioria das vias no sistema nervoso central é bilateralmente simétrica e cruza para o lado oposto (contralateral) do encéfalo ou da medula espinal. Como resultado, atividades sensoriais e motoras de um lado do corpo são mediadas pelo hemisfério cerebral do lado oposto. Assim, o movimento no lado esquerdo do corpo é controlado basicamente pelos neurônios do córtex motor direito.

As vias de diferentes sistemas cruzam em níveis anatômicos distintos. Por exemplo, as vias ascendentes da dor cruzam a medula espinal quase imediatamente após entrarem no sistema nervoso central. A via sensorial para o tato fino, no entanto, ascende no mesmo lado por onde entra na medula espinal. No bulbo, onde essa via faz a primeira sinapse, as fibras de segunda ordem atravessam para chegar ao tálamo do lado contralateral. Cruzamentos desse tipo no tronco encefálico e na medula espinal são chamados de *decussações.*

O córtex cerebral está envolvido na cognição

Filogeneticamente, os seres humanos possuem o córtex cerebral mais elaborado. Os quatro lobos do córtex cerebral apresentam uma forma altamente convoluta, constituída de depressões ou endentações (*sulcos*) que separam regiões elevadas (*giros*), as quais ocupam uma posição relativamente semelhante nos indivíduos. Uma das depressões mais proeminentes, o sulco lateral ou fissura sylviana, separa o lobo temporal dos lobos frontal e parietal (ver Figura 15-4). Outra endentação proeminente, o sulco central, corre medial e lateralmente na superfície dorsal do hemisfério e separa os lobos parietal e frontal.

É provável que sua forma convoluta tenha surgido durante a evolução como uma estratégia para acondicionar um número crescente de neurônios no espaço limitado do crânio, pois a espessura do córtex não varia de maneira substancial nas diferentes espécies (quase sempre cerca de 2 a 4 mm), embora a área da superfície seja notavelmente maior nos primatas superiores, em especial nos seres humanos. Permitindo um número maior de neurônios corticais, um aumento na superfície do córtex fornece uma maior capacidade para o processamento da informação.

Os neurônios no córtex cerebral estão organizados em camadas e colunas

O neocórtex – a região do córtex cerebral mais perto da superfície cerebral – é organizado em camadas e colunas,

uma distribuição que aumenta a eficiência computacional do córtex cerebral. Como será visto adiante, as regiões subcorticais possuem uma organização nuclear.

O neocórtex recebe aferências do tálamo, de outras regiões corticais de ambos os lados do encéfalo e de outras estruturas. Suas eferências se dirigem para outras regiões do neocórtex, núcleos da base, tálamo, núcleos pontinos e medula espinal. Esse complexo relacionamento de entradas e saídas está organizado de maneira eficiente na laminação dos neurônios corticais; cada camada contém diferentes aferências e eferências. A maior parte do neocórtex apresenta seis camadas, numeradas da superfície mais externa (pia-máter) do córtex até a substância branca (Figura 15-6).

A camada I, *a camada molecular*, é ocupada pelos dendritos das células localizadas nas camadas mais profundas e pelos axônios que atravessam essa camada para fazer conexões em outras áreas do córtex.

As camadas II e III contêm principalmente pequenas células com formato piramidal. A camada II, *a camada granular externa*, é uma das duas camadas que contêm neurônios pequenos arredondados. A camada III é chamada de *camada externa de células piramidais* (a camada interna de células piramidais localiza-se em nível mais profundo). Os neurônios encontrados mais profundamente na camada III são maiores que aqueles observados mais superficialmente. Os axônios dos neurônios piramidais nas camadas II e III projetam-se localmente a outros neurônios dentro da mesma área cortical, assim como a outras áreas corticais, desse modo mediando comunicações intracorticais (Figura 15-7).

A camada IV apresenta um grande número de neurônios esféricos pequenos e é chamada de *camada interna de células granulares*. Ela é a principal receptora de aferências sensoriais do tálamo, sendo mais proeminente nas áreas sensoriais primárias. Por exemplo, a região do córtex occipital que funciona como o córtex visual primário tem uma camada IV extremamente desenvolvida (Figura 15-8). A camada IV nessa região é altamente povoada de neurônios e tão complexa que é dividida em três subcamadas. Áreas com alto desenvolvimento da camada IV são nomeadas *córtex granular*. Em contrapartida, o giro pré-central, sítio do córtex motor primário, quase não possui camada IV (Figura 15-8) e assim é parte do chamado córtex frontal *agranular*. Essas duas áreas corticais estão entre as mais fáceis de distinguir em cortes histológicos.

A camada V, *camada interna de células piramidais*, contém principalmente células de forma piramidal que costumam ser maiores que aquelas da camada III. Os neurônios dessa camada originam as principais vias eferentes do córtex, que se projetam para outras áreas corticais e para estruturas subcorticais (Figura 15-7).

Os neurônios da camada VI são muito heterogêneos e, assim, essa camada é chamada de *camada multiforme* ou *polimórfica*. Ela se mistura com a substância branca que forma o limite profundo do córtex e carrega axônios para áreas do córtex e a partir delas.

Figura 15-6 Os neurônios do neocórtex estão arranjados em diferentes camadas. A aparência do neocórtex depende de qual técnica foi utilizada para corá-lo. A coloração de Golgi mostra agrupamentos de corpos celulares neuronais, axônios e árvores dendríticas. O método de Nissl mostra corpos celulares e dendritos proximais. A coloração de Weigert detecta o padrão de fibras mielínicas. (Reproduzida, com permissão, de Heimer, 1994.)

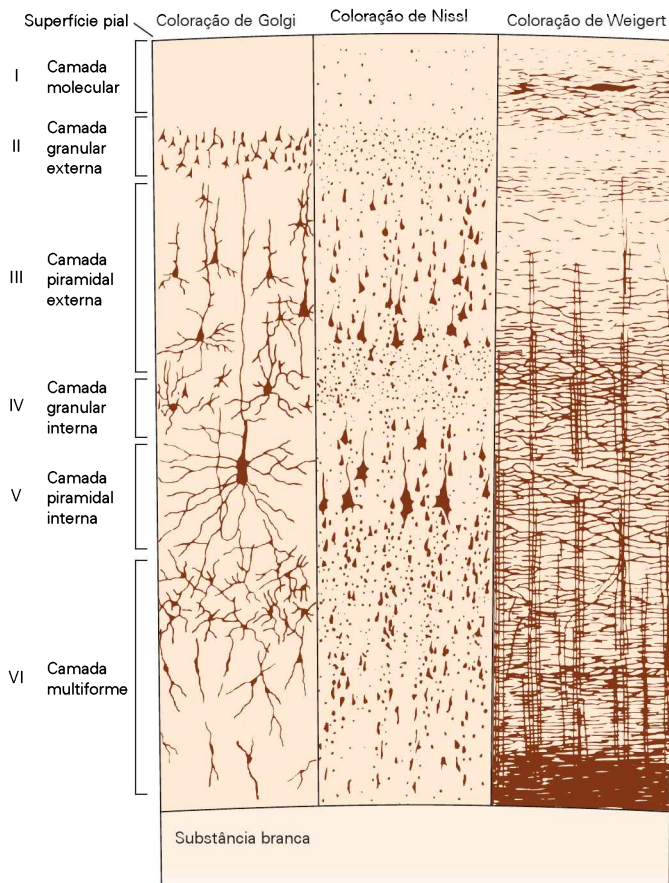
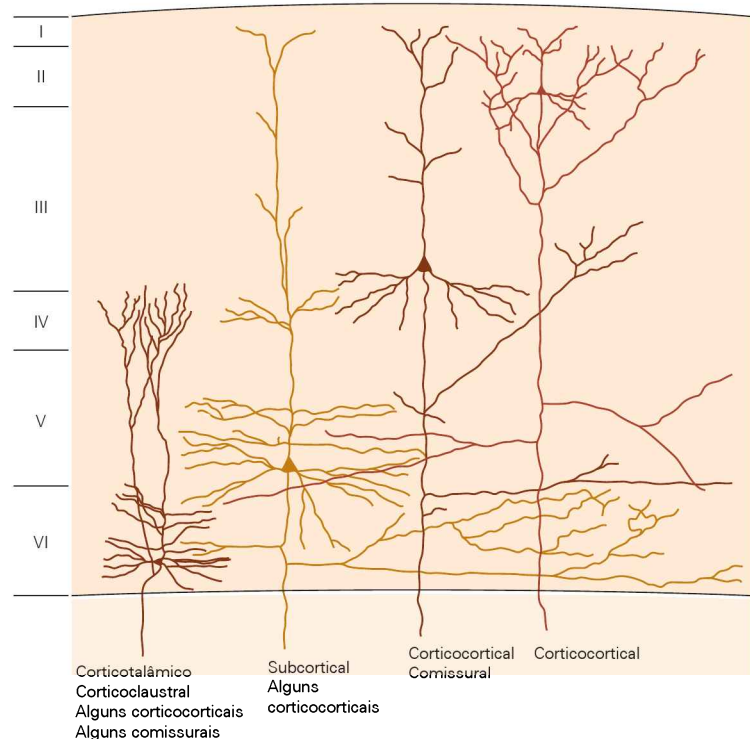



Figura 15-7 Neurônios em camadas diferentes do neocórtex projetam-se para partes diferentes do encéfalo. Projeções para outras regiões do neocórtex, as chamadas conexões corticocorticais ou de associação, originam-se principalmente de neurônios das camadas II e III. Projeções para regiões subcorticais em geral originam-se das camadas V e VI. (Reproduzida, com a permissão, de Jones, 1986.)

Embora cada camada do neocórtex seja definida primariamente pela presença, pela ausência e pela densidade de empacotamento de distintos tipos celulares, cada camada também contém os dendritos de neurônios corticais específicos. As camadas I a III contêm os dendritos apicais de neurônios com seus corpos nas camadas V e VI, assim como nas camadas II e III, ao passo que as camadas V e VI contêm dendritos basais de neurônios cujos corpos celulares se localizam nas camadas III e IV, assim como nas camadas V e VI (Figura 15-7). As aferências para um neurônio cortical dependem da localização de seus dendritos e do corpo celular.

A espessura das camadas individuais e os detalhes de sua organização funcional variam ao longo do córtex. Um estudioso do córtex cerebral, Korbinian Brodmann, usou a relativa proeminência das camadas acima e abaixo da camada IV, o tamanho celular e as densidades celulares características para distinguir áreas diferentes do neocórtex. Com base em tais diferenças citoarquitetônicas, Brodmann, em 1909, dividiu o córtex cerebral em 47 regiões (Figura 15-8).

Embora a demarcação de Brodmann coincida, em parte, com informações recentes sobre funções localizadas no neocórtex, o método citoarquitetônico sozinho não capta as sutilezas da variabilidade de funções de todas as diferentes regiões corticais. Por exemplo, Brodmann identificou cinco regiões (áreas 17 a 21) como relacionadas à função visual do macaco. No entanto, a neuroanatomia e a eletrofisiologia da hodologia moderna identificaram mais de 35 regiões corticais funcionalmente diferentes dentre as cinco regiões estudadas por Brodmann.

Dentro do neocórtex, a informação passa de um relé sináptico para outro utilizando as conexões de pró-ação e de retroalimentação. No sistema visual, por exemplo, projeções de pró-ação do córtex primário para as áreas visuais secundárias e terciárias se originam principalmente na camada III e terminam em sua maioria na camada IV da área cortical-alvo. Já as projeções de retroalimentação para estágios anteriores de processamento originam-se das células nas camadas V e VI e terminam nas camadas I, II e VI (Figura 15-9).

Os neurônios no neocórtex estão frequentemente organizados em colunas que seguem da substância branca até a superfície pial, assim atravessando as camadas. (Essa organização colunar não é particularmente evidente nas lâminas histológicas comuns). Cada coluna possui uma fração de um milímetro de diâmetro. Os neurônios dentro de uma coluna tendem a ter propriedades de respostas semelhantes, presumivelmente porque eles formam uma rede de processamento local. Acredita-se que as colunas funcionem como módulos computacionais fundamentais do neocórtex (ver Capítulo 22).

O córtex cerebral possui uma grande variedade de neurônios

Os neurônios do córtex apresentam formas e tamanhos variáveis. Rafael Lorente de Nó, um estudante de Santiago Ramón y Cajal, utilizou a coloração de Golgi para identificar mais de 40 tipos diferentes de neurônios corticais com base somente na distribuição de seus dendritos e axônios. Os neurônios corticais, assim como em outros locais, podem ser definidos de modo amplo como sendo neurônios principais (de projeção) ou interneurônios locais. Neurônios de projeção em geral possuem corpos celulares em forma piramidal (Figura 15-10). Eles estão localizados principalmente nas camadas III, V e VI e usam o aminoácido

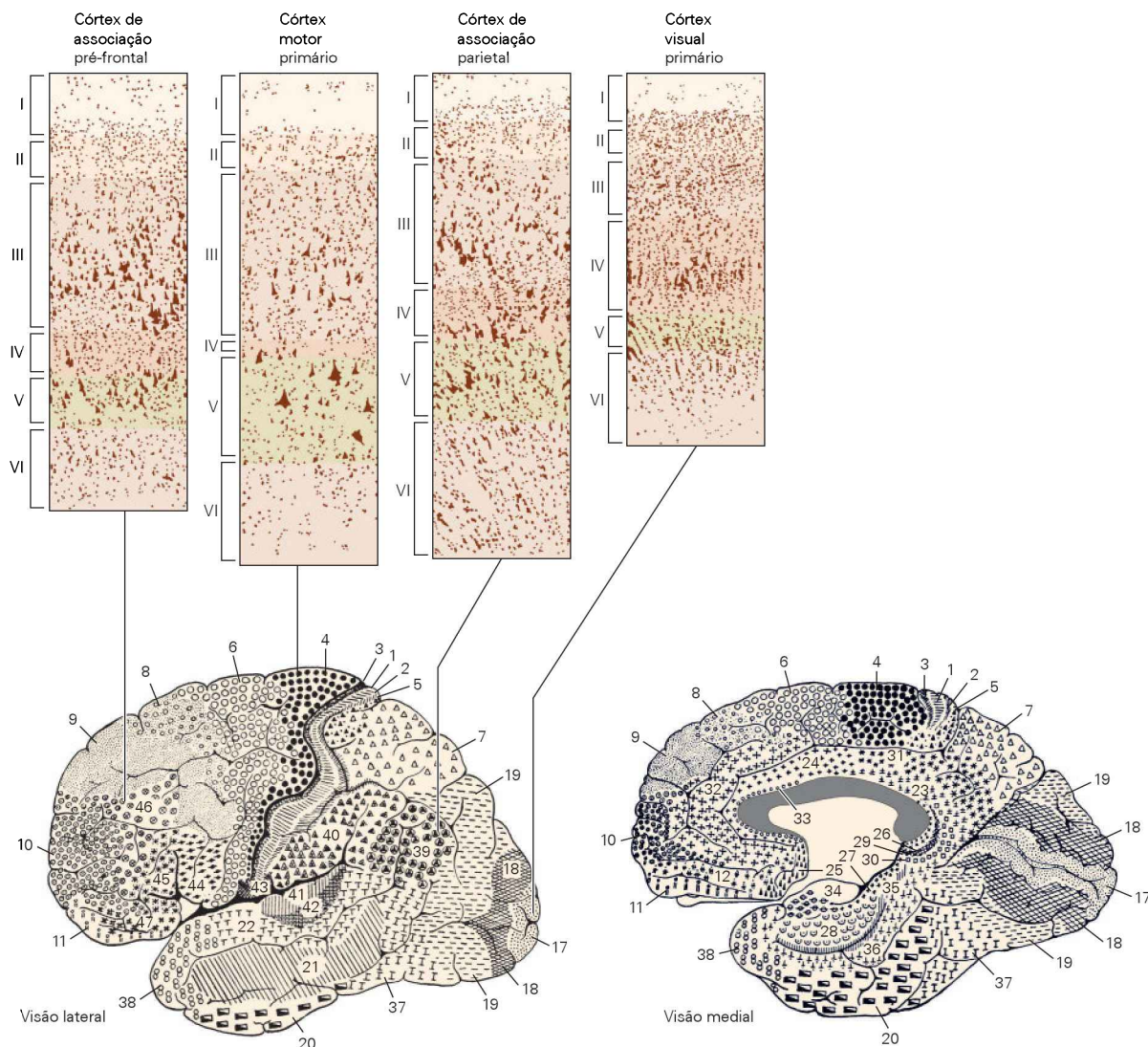



Figura 15-8 A espessura de cada camada celular do neocórtex varia ao longo do córtex. As áreas sensoriais do córtex, como o córtex visual primário, tendem a ter uma camada granular interna (camada IV) muito proeminente, o local das aferências sensoriais. As áreas motoras do córtex, como o córtex motor primário, apresentam uma camada IV fina, mas têm camadas de eferências proeminentes, como a camada V. Essas diferenças levaram Korbinian Brodmann e outros, trabalhando na virada do século XX, a dividir o córtex em várias regiões citoarquitetônicas. A subdivisão de Brodmann de 1909 mostrada aqui é uma análise clássica, no entanto foi baseada em um único encéfalo humano. (Reproduzida, com permissão, de Martin, 2003.)

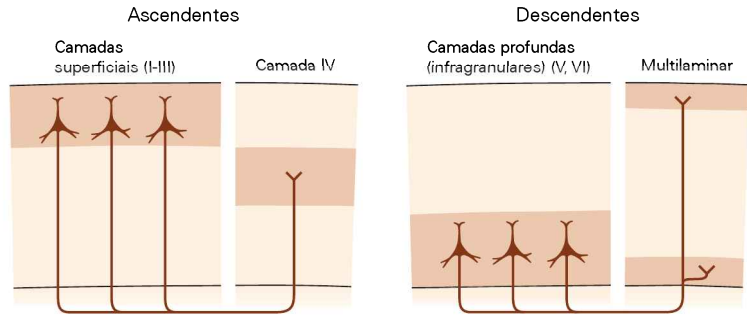
glutamato como seu transmissor primário em sinapses excitatórias. Os axônios dos neurônios principais transmitem informação para o próximo relé sináptico no sistema.

Os interneurônios locais têm axônios que ficam dentro da mesma área onde seus corpos celulares estão localizados e usam o neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA, de γ-*aminobutyric acid*) nas sinapses inibitórias. Esses interneurônios constituem 20 a 25% dos neurônios do neocórtex e estão localizados em todas as camadas. Os interneurônios podem receber aferências da mesma fonte das células principais.

Vários tipos de interneurônios GABAérgicos foram identificados com base em seus padrões de conexões e nos cotransmissores que eles usam com o GABA (Figura 15-11). As células em cesto formam sinapses axossomáticas, ou seja, seus axônios terminam nos corpos celulares de neurônios-alvo. Outros interneurônios formam sinapses axo-axônicas, ou seja, seus axônios terminam exclusivamente nos axônios dos neurônios alvo. Os múltiplos arranjos de terminais sinápticos formados por essas células assemelham-se a um candelabro, de modo que tais células são tipicamente denominadas células em candelabro.

O neocórtex também tem uma população de interneurônios excitatórios, localizados principalmente na camada IV. Essas células apresentam árvore dendrítica em formato de estrela e usam glutamato como transmissor. Esses interneurônios excitatórios são os principais neurônios a receber informação sensorial do tálamo.

Figura 15-9 As vias corticais ascendentes e descendentes são diferenciadas pela organização de suas conexões pré e pós-sinápticas dentro das camadas corticais. Vias ascendentes ou de pró-ação em geral se originam nas camadas superficiais do córtex e invariavelmente terminam na camada IV. Vias descendentes ou de retroalimentação em geral originam-se nas camadas profundas e terminam nas camadas I e VI. (Adaptada, com permissão, de Felleman e Van Essen, 1991.)

Ascendentes
Camadas superficiais (I-III)
Camada IV
Descendentes
Camadas profundas (infragranulares) (V, VI)
Multilaminar

As regiões subcorticais do encéfalo estão organizadas funcionalmente em núcleos

Três estruturas principais estão localizadas dentro dos hemisférios cerebrais: os núcleos da base, a formação hipocampal e a amígdala. Essas três estruturas subcorticais atuam na regulação da atividade cortical.

Os neurônios dos núcleos da base regulam o movimento e contribuem para certas funções cognitivas, como o aprendizado de habilidades motoras. Os núcleos da base recebem aferências de todas as partes do córtex cerebral, mas enviam suas eferências principalmente para o lobo frontal através do tálamo. Os núcleos da base apresentam cinco componentes funcionais principais: núcleo caudado, putame, globo pálido, núcleo subtalâmico e substância negra (Figura 15-12).

A formação hipocampal inclui o hipocampo, o giro denteado e o subiculum. O hipocampo e as regiões corticais associadas formam o soalho do corno temporal do ventrículo lateral (Figura 15-12). Juntas, essas estruturas são responsáveis pela formação das memórias de longa duração das experiências diárias, as chamadas memórias episódicas; no entanto, não são o local de armazenamento permanente dessas memórias (ver Capítulo 65). O dano ao hipocampo interfere na capacidade de formar novas memórias, porém não prejudica de maneira significativa a capacidade de lembrar memórias antigas.

A amígdala, que se localiza logo rostral ao hipocampo, está envolvida na análise do significado emocional ou motivacional dos estímulos sensoriais. Ela recebe aferências diretamente dos principais sistemas sensoriais. Os neurônios da amígdala projetam-se ao neocórtex, aos núcleos

Figura 15-10 Um neurônio de projeção e um interneurônio no córtex somatossensorial de macaco. Estas fotomicrografias foram feitas em diferentes profundidades do foco na mesma preparação tingida pela técnica de Golgi. Uma célula piramidal (P) de Golgi tipo I na camada V é mais bem observada à esquerda, ao passo que um interneurônio (I) de Golgi tipo II nas camadas II a III é mais bem observado à direita. (Reproduzida, com a permissão, de Jones, 1986.)

I
P
I
P

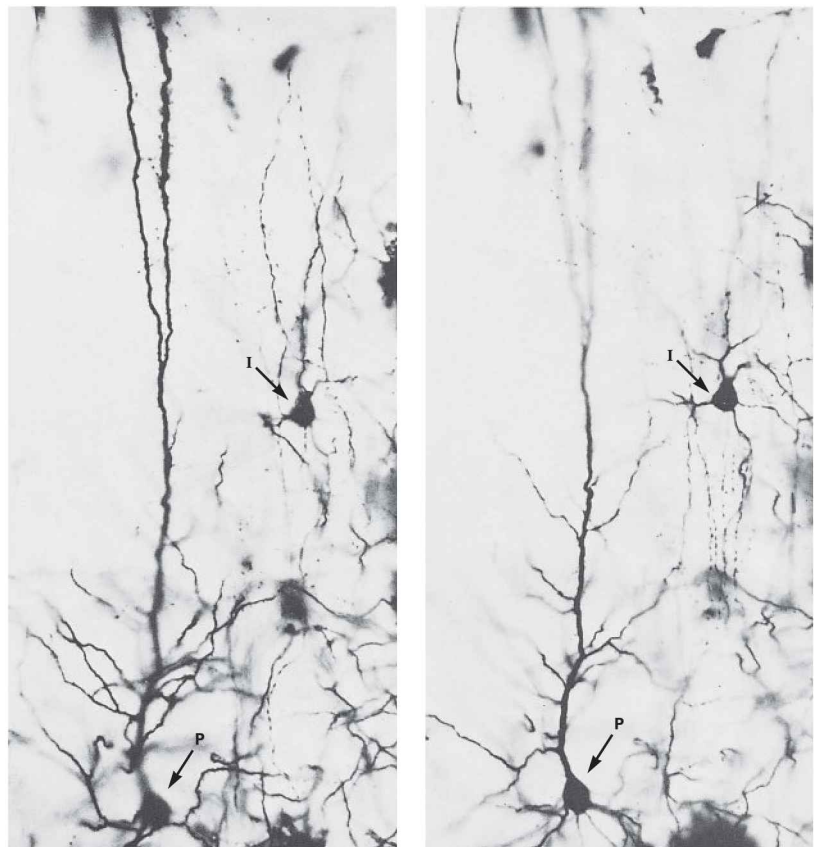
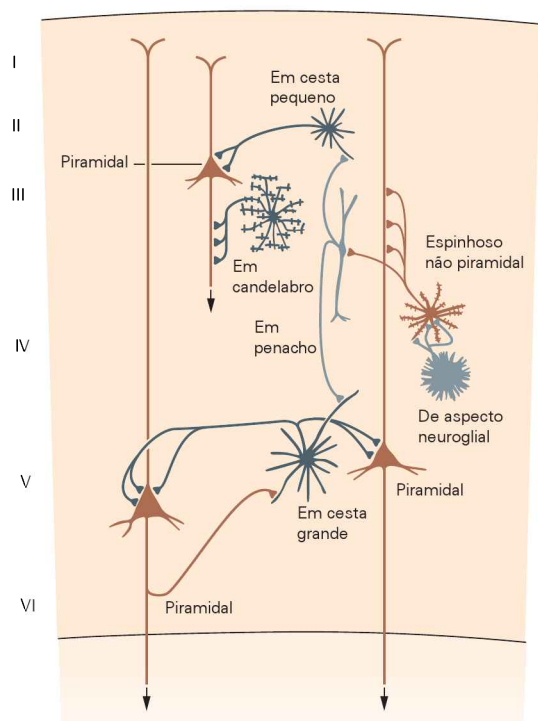



Figura 15-11 O córtex cerebral possui vários tipos de interneurônios GABAérgicos. Os tipos conhecidos de neurônios GABAérgicos (**cinza-escuro**) e os tipos putativos (**cinza-claro**) possuem diferentes conexões com neurônios de projeção no neocórtex. As células GABAérgicas conhecidas incluem as células em candelabro, que terminam exclusivamente nos axônios dos neurônios piramidais, e as células em cesta grandes e pequenas, cujos axônios em geral terminam nos corpos celulares dos neurônios piramidais. Células em penacho e de aspecto neuroglial também podem ser GABAérgicas. As células de aspecto neuroglial formam sinapses axossomáticas em neurônios piramidais espinhosos. (Adaptada, com permissão, de Houser et al., 1986.)

da base, ao hipocampo e a uma variedade de estruturas subcorticais, incluindo o hipotálamo. Projeções ao tronco encefálico podem modular componentes somáticos e viscerais da emoção. Por exemplo, a amígdala medeia respostas inconscientes ao perigo – alterações na frequência cardíaca, na respiração e na dilatação da pupila – assim como a percepção emocional consciente do medo.

Secções histológicas finas do diencéfalo e do tronco encefálico mostram a estrutura de vários núcleos. A maioria dos núcleos não é de populações homogêneas, mas, ao contrário, compreende uma variedade de células de tamanhos e formas diferentes organizadas em subnúcleos, divisões ou camadas. Um núcleo que parece homogêneo quando observado com a coloração não específica de Nissl (Figura 15-13) pode na verdade mostrar que possui uma complexa organização quando observado com outras técnicas mais acuradas para detectar a estrutura dos dendritos (como a técnica de Golgi) ou a composição química neuronal (como histoquímica ou imuno-histoquímica). Neurônios do núcleo geniculado lateral do tálamo, por exemplo, estão agrupados em bandas alternadas de neurônios com funções diferentes (Figura 15-14).

A caracterização de um núcleo no encéfalo depende do método pelo qual os neurônios são observados. De fato, a neuroanatomia moderna, com base na caracterização molecular de diferentes tipos de neurônios, tem contribuído muito para a definição de regiões encefálicas. Um exemplo particularmente marcante ocorreu na década de 1970, quando Bengt Falck e Nils Hillarp desenvolveram uma técnica de histofluorescência para tingir neurotransmissores monoaminérgicos (ver Quadro 13-2). Essa técnica permitiu aos pesquisadores a análise da formação reticular, uma região do tronco encefálico assim chamada por seu aspecto difuso e aparentemente caótico. Agora é possível compreender que essa região está finamente organizada em grupos de células caracterizadas pelo fenótipo do transmissor (serotonérgico, noradrenérgico ou dopaminérgico). Muitas outras técnicas poderosas para definir a composição química ou genética de tipos neuronais surgiram nas últimas décadas. Por exemplo, a hibridização *in situ* permite que neurônios sejam visualizados com base nos genes que eles expressam (ver Quadro 13-2). Isso levou ao dito jocoso de que "os ganhos no encéfalo estão principalmente da coloração" ("*the gains in brain lie mainly in the stain*").

Os sistemas moduladores no encéfalo influenciam a motivação, a emoção e a memória

Algumas áreas do encéfalo não são puramente sensoriais nem puramente motoras, mas modificam funções específicas sensoriais ou motoras. Os sistemas moduladores com frequência estão envolvidos em comportamentos que respondem a uma necessidade primária como fome, sede ou sono. Por exemplo, sistemas sensoriais e moduladores no hipotálamo determinam os níveis de glicose sanguínea. Quando a glicose decresce a certo nível crítico, o indivíduo sente fome. Para satisfazer essa fome, sistemas moduladores do encéfalo focalizam visão, audição e odores em estímulos que são relevantes para o comportamento alimentar.

Diferentes sistemas moduladores no tronco encefálico modulam a atenção e o alerta. Pequenos agrupamentos de neurônios moduladores adrenérgicos e serotonérgicos do tronco encefálico estabelecem o nível geral de alerta de um animal por suas conexões com estruturas prosencefálicas. Como será discutido posteriormente no Capítulo 46, um grupo de neurônios moduladores colinérgicos, o núcleo basal de Meynert, também está envolvido no alerta e na atenção. Ele está localizado abaixo dos núcleos da base na porção do prosencéfalo basal do telencéfalo. Os axônios dos neurônios desse núcleo projetam-se basicamente a todas as porções do neocórtex.

Se um predador encontra uma presa em potencial, vários sistemas corticais e subcorticais determinam se ela é comestível. Uma vez que o alimento é reconhecido, outros sistemas corticais e subcorticais iniciam um abrangente programa motor voluntário para colocar o animal em contato com a presa, capturá-la, colocá-la na boca, mastigá-la e engoli-la.

Finalmente, a satisfação fisiológica da experiência do animal em consumir o alimento reforça os comportamentos que o levaram a uma prática predatória bem-sucedida.

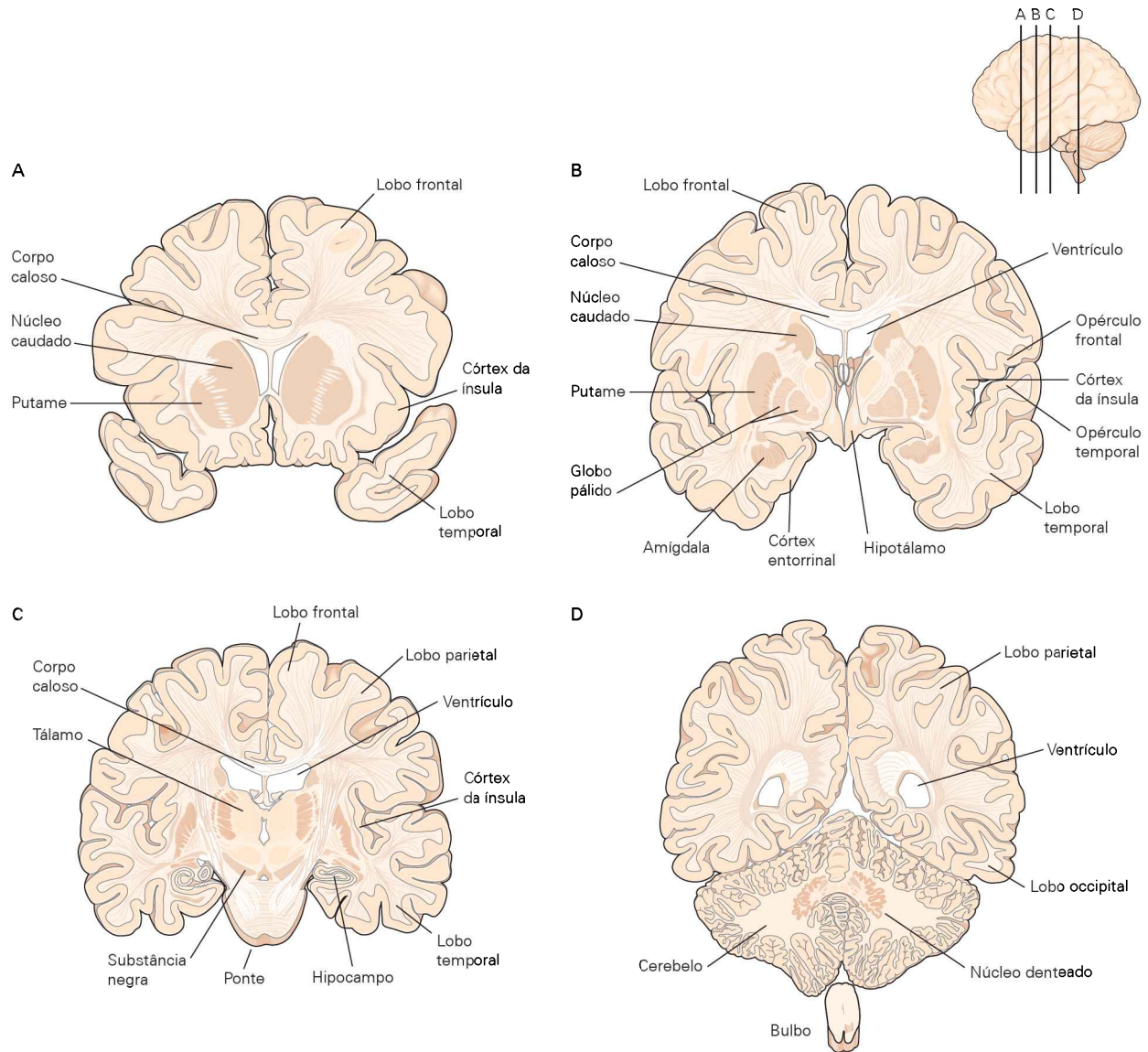



Figura 15-12 Regiões subcorticais. Quatro secções coronais sequenciais (**A** a **D**) foram realizadas na sequência rostral-caudal indicada em uma visão lateral do encéfalo. (Reproduzida, com permissão, de Nieuwenhuys, Voogd e van Huijzen, 1988.)

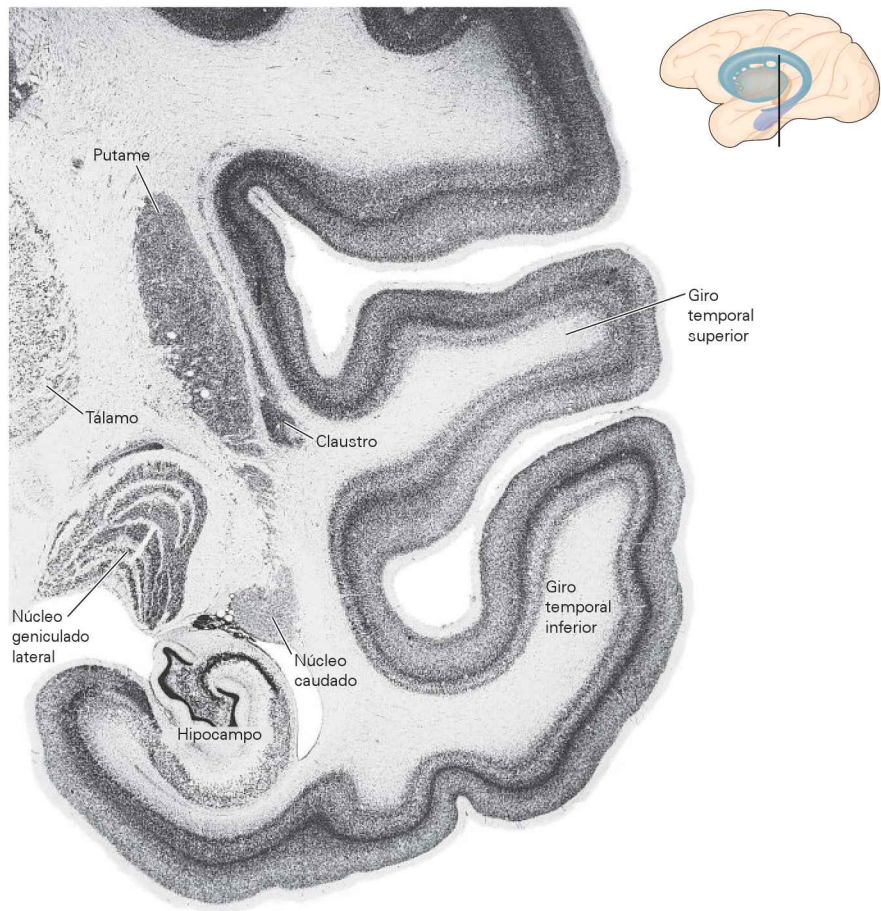
Um agrupamento de neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo é muito importante para monitorar reforços e recompensas. O poder dos sistemas moduladores dopaminérgicos foi demonstrado por experimentos nos quais eletrodos foram implantados nas regiões de recompensa de ratos, sendo permitido aos animais pressionar livremente uma alavanca para estimular eletricamente seus encéfalos. Os ratos preferiram a autoestimulação à obtenção de água e alimentos, ao envolvimento em comportamentos sexuais ou em quaisquer outras atividades compensadoras.

Como os sistemas moduladores encefálicos envolvidos com a recompensa, a atenção e a motivação interagem com os sistemas sensorial e motor é uma das questões mais interessantes das neurociências, uma questão que também é fundamental para o entendimento do aprendizado e do armazenamento da memória. Essa questão será retomada em detalhe no Capítulo 46.

O sistema nervoso periférico é anatomicamente diferente do sistema nervoso central

O sistema nervoso periférico supre o sistema nervoso central com uma corrente contínua de informação sobre os meios externo e interno do corpo. Ele é constituído pelas divisões somática e autônoma (Figura 15-15).

A *divisão somática* inclui os neurônios sensoriais que recebem informação da pele, dos músculos e das articulações. Os corpos celulares desses neurônios sensoriais localizam-se nos gânglios da raiz dorsal e nos gânglios cranianos. Receptores associados com essas células provêm informação sobre os músculos e a posição dos membros e acerca do tato e da pressão na superfície corporal. Na Parte V (Percepção), será visto o quão notavelmente especializados são esses receptores em transduzir um ou outro tipo de energia física (como pressão profunda e calor) em sinais elétricos

Figura 15-13 Vários núcleos e áreas corticais são visíveis no hemisfério direito de um encéfalo de macaco. Corpos celulares neuronais e gliais aparecem como as porções granulares escuras desta fotomicrografia de baixo aumento de uma secção coronal corada com o procedimento de Nissl. A laminação dos neurônios do núcleo geniculado lateral do tálamo pode ser observada (ver também Figura 15-14). A laminação também ocorre no hipocampo e no neocórtex do lobo temporal. Outros núcleos são mais homogêneos, como o núcleo caudado, o putame e o claustro. As regiões brancas entre os agrupamentos neuronais formam a substância branca onde os axônios se dirigem de uma região encefálica para outra ou mais regiões.

utilizados pelo sistema nervoso. Na Parte VI (Movimento), será visto como os receptores sensoriais nos músculos e nas articulações são cruciais para o desenrolar de movimentos coerentes do corpo.

A *divisão autônoma* do sistema nervoso periférico medeia as sensações viscerais, assim como o controle motor visceral, o sistema vascular e as glândulas exócrinas. Ela consiste nos sistemas simpático, parassimpático e entérico. O sistema simpático participa na resposta corporal ao estresse, enquanto o parassimpático age para conservar os recursos e restaurar a homeostase. O sistema nervoso entérico, com corpos neuronais localizados nas vísceras ou

Figura 15-14 O núcleo geniculado lateral é um exemplo de um núcleo complexo. O núcleo é mostrado em uma secção coronal corada com a técnica de Nissl do hemisfério direito de um encéfalo humano. Axônios de diferentes tipos neuronais da retina terminam em camadas diferentes (1 a 6) do núcleo. Além disso, cada camada recebe aferências somente de um olho. Cada camada contém neurônios de projeção e interneurônios. (O núcleo será descrito em detalhe no Capítulo 26 na discussão sobre a percepção visual.)

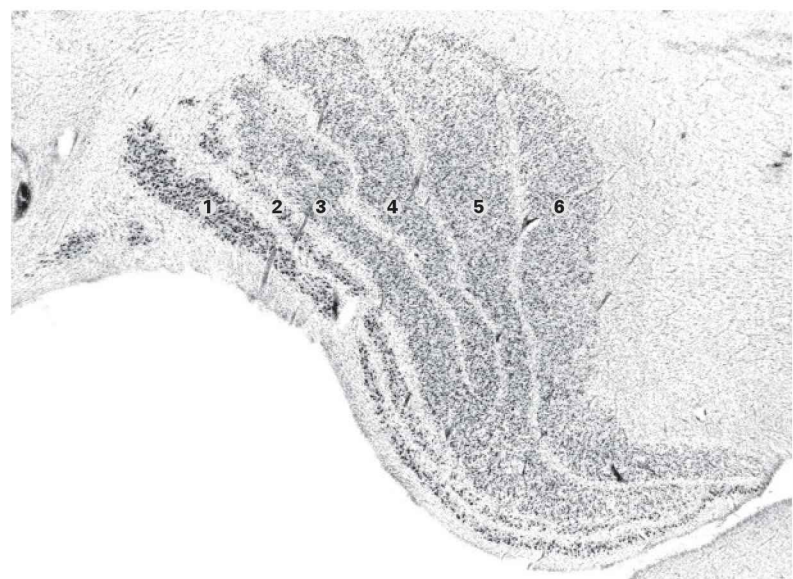
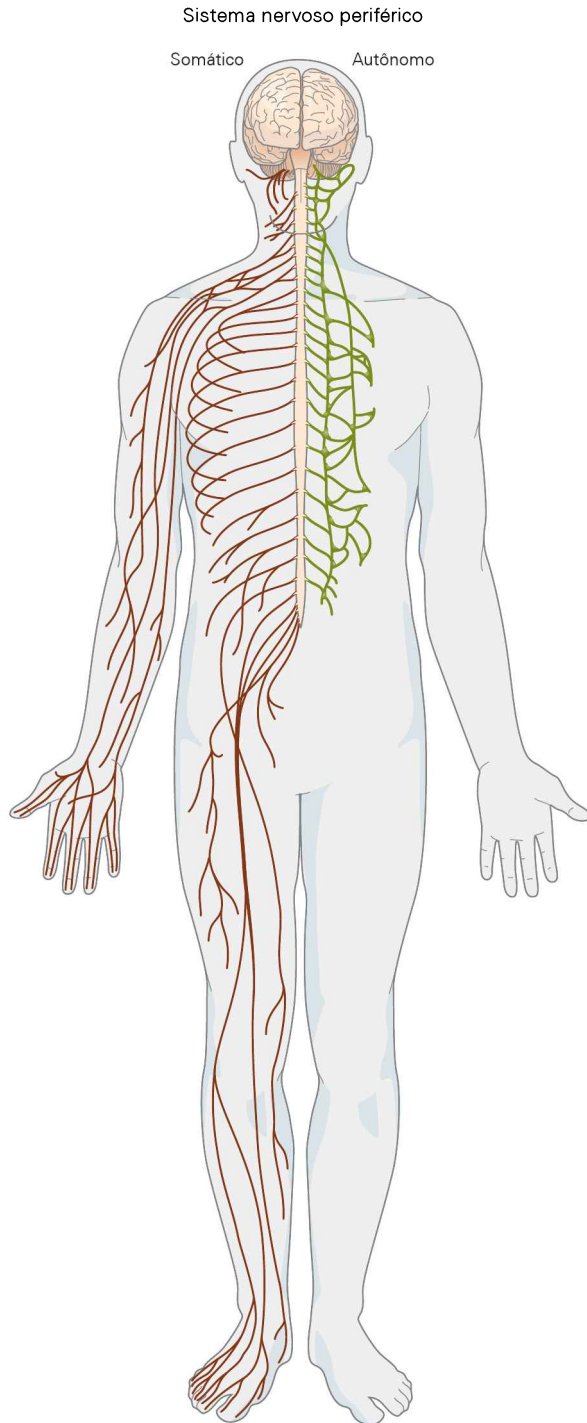
Sistema nervoso periférico

Somático Autônomo

Figura 15-15 O sistema nervoso periférico apresenta as divisões somática e autônoma. A divisão somática leva informação da pele até o encéfalo e do encéfalo até os músculos. A divisão autônoma regula funções involuntárias, incluindo atividades do coração e dos músculos lisos no sistema digestório e nas glândulas.

adjacentes a elas, controla a função do músculo liso do aparelho digestório. A organização funcional do sistema autônomo é descrita no Capítulo 47, e seu papel na emoção e na motivação é descrito nos Capítulos 48 e 49.

Visão geral

O sistema nervoso recebe informações sensoriais do ambiente, avalia o significado da informação e gera respostas comportamentais apropriadas. A realização dessas tarefas requer um plano anatômico de complexidade considerável. O sistema nervoso humano é formado por cerca de 100 bilhões de neurônios, cada um dos quais recebe e origina milhares de conexões. Algumas dessas conexões são formadas a cerca de um metro do corpo neuronal.

Apesar dessa complexidade, a estrutura do sistema nervoso é similar nos indivíduos da mesma espécie. O conhecimento da estrutura neuronal e das vias de fluxo de informação no encéfalo é importante não somente para entender a função normal do encéfalo, mas também para identificar regiões específicas que estão alteradas durante uma doença neurológica.

O sistema nervoso possui dois componentes anatômicos diferentes. O sistema nervoso central compreende o encéfalo e a medula espinal, enquanto o sistema nervoso periférico é formado por grupos de neurônios especializados (gânglios) e nervos periféricos. O sistema nervoso periférico leva informação até o sistema nervoso central e executa comandos motores gerados no encéfalo e na medula espinal. Mesmo o comportamento mais simples envolve a atividade integrada de várias vias sensoriais, motoras e funcionais precisamente organizadas. Nessas vias encontram-se estações de retransmissão (relés) sinápticas em agrupamentos neuronais chamados de núcleos. Cada via funcional costuma ter a mesma distribuição anatômica em cada indivíduo.

Ainda que a neuroanatomia pareça fornecer somente uma imagem estática do sistema nervoso, ela pode proporcionar uma compreensão profunda acerca de como o sistema nervoso funciona, da mesma forma que a estrutura detalhada das proteínas revela princípios importantes da função proteica. O entendimento da função do encéfalo depende da compreensão da estrutura e da função, e crucialmente da relação entre elas.

Como será visto em capítulos que se seguem, técnicas modernas de neuroimagem têm revolucionado o estudo das operações cognitivas do encéfalo. Em especial, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a imagem por ressonância magnética (RM) têm mostrado a organização funcional do encéfalo humano intacto durante experimentos comportamentais. Essas técnicas, além de serem ferramentas importantes para diagnosticar doenças do sistema nervoso central, têm dado uma ideia muito mais clara da especialização funcional do sistema nervoso e, especialmente importante, elas têm trazido uma base empírica mais forte para a neurologia e a psiquiatria.

David G. Amaral
Peter L. Strick

Leituras selecionadas

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Year Book.

Martin JH. 2003. *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill.
Nauta WJH, Feirtag M. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: Freeman.
Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.
Paxinos G, Mai K. 2003. *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press.

Referências

Amaral DG. 2003. The amygdala, social behavior, and danger detection. Ann N Y Acad Sci 1000:337–347.
Broca P. 1878. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et le scissure limbique dans le serie des mammitères. Rev Anthropol 12:646–657.
Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Gross-hirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des -Zellenbaues*. Leipzig: Barth.
Dahlström A, Carlsson A. 1986. Making visible the invisible. In: MJ Parnam, J Bruinnvels (eds), *Discoveries in Pharmacology*. Vol. 3, *Pharmacological Methods, Receptors and -Chemotherapy*, pp. 97–125. Amsterdam: Elsevier.
Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. 1962. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem 10:348–354.
Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.
Freund TF, Buzsaki G. 1996. Interneurons of the hippocampus. Hippocampus 6:347–470.
Heimer L. 1994. *The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*, 2nd ed. New York: Springer.
Houser CR, Vaughn JE, Hendry SHC, et al. 1986. GABA neurons in the cerebral cortex. In: EG Jones, A Peters (eds), *Cerebral Cortex*, Vol. 2, Chapter 3: Functional Properties of Cortical Cells, pp. 63–89. New York/London: Plenum.
Jones EG. 1986. Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: EG Jones, A Peters (eds), *Cerebral Cortex*, Vol. 5, Chapter 4: Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity, pp. 113–183. New York/London: Plenum.
Lorente de Nó R. 1949. Cerebral cortex. Architecture, intracortical connections, motor projections. In: JF Fulton (ed), *Physiology of the Nervous System*, 3rd ed., pp. 288–330. New York: Oxford Univ. Press.
Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*, 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York: Oxford Univ. Press.
West MJ. 1990. Stereological studies of the hippocampus: a comparison of the hippocampal subdivisions of diverse species including hedgehogs, laboratory rodents, wild mice and men. Prog Brain Res 83:13–36.

16

A organização funcional da percepção e do movimento

O ENCÉFALO HUMANO IDENTIFICA OBJETOS e comanda ações de uma maneira da qual nenhum computador atual sequer chega a se aproximar. Apenas enxergar, ver o mundo à volta e reconhecer uma face ou expressão facial acarretam uma incrível proeza computacional. Por certo, todas as nossas capacidades de percepção – ver, ouvir, tocar, perceber o odor e o paladar – são triunfos da nossa capacidade analítica. De forma semelhante, todas as nossas ações voluntárias são triunfos de engenharia. O encéfalo permite esses feitos computacionais pelo fato de suas unidades de processamento de informação – suas células neurais – estarem interconectadas de uma forma muito precisa.

Neste capítulo, é descrita a organização neuroanatômica da percepção e da ação. O tato é enfocado porque o sistema somatossensorial é particularmente bem compreendido e ilustra com clareza a interação dos sistemas sensorial e motor – como a informação da superfície corporal ascende por meio dos núcleos de retransmissão sensoriais do sistema nervoso para o córtex cerebral e é transformada em comandos motores que descem para a medula espinal a fim de produzir movimento.

Hoje tem-se uma compreensão praticamente completa de como a energia física de um estímulo tátil é transduzida por mecanorreceptores na pele em atividade elétrica e, com essa atividade, em diferentes núcleos de retransmissão do sistema nervoso, correlaciona-se com aspectos específicos da experiência do tato. Ademais, pelo fato de as vias de um núcleo de retransmissão a outro estarem bem delineadas, podemos observar como a informação sensorial é codificada em cada um desses núcleos.

Tentar compreender a organização funcional do sistema nervoso pode parecer, em um primeiro momento, apavorante. Entretanto, como se viu no último capítulo, a organização do sistema nervoso pode ser simplificada por três considerações anatômicas. Primeiro, existem relativamente poucos tipos de neurônios. Cada um dos milhares de motoneurônios da medula espinal ou dos milhões de células piramidais do neocórtex possui estrutura e função similares. Segundo, os neurônios no encéfalo e na medula formam agrupamentos funcionais distintos chamados de núcleos, os quais se interconectam para formar sistemas funcionais. Terceiro, regiões específicas do córtex cerebral são especializadas em funções sensoriais, motoras e, como se verá nos Capítulos 17 e 18, associativas.

O sistema somatossensorial ilustra o processamento da informação sensorial

Comportamentos complexos, como usar apenas o tato para diferenciar uma bola de um livro, requerem a ação integrada de vários núcleos em regiões corticais. A informação é processada no sistema nervoso de maneira hierárquica. Assim, a informação sobre um estímulo é retransmitida

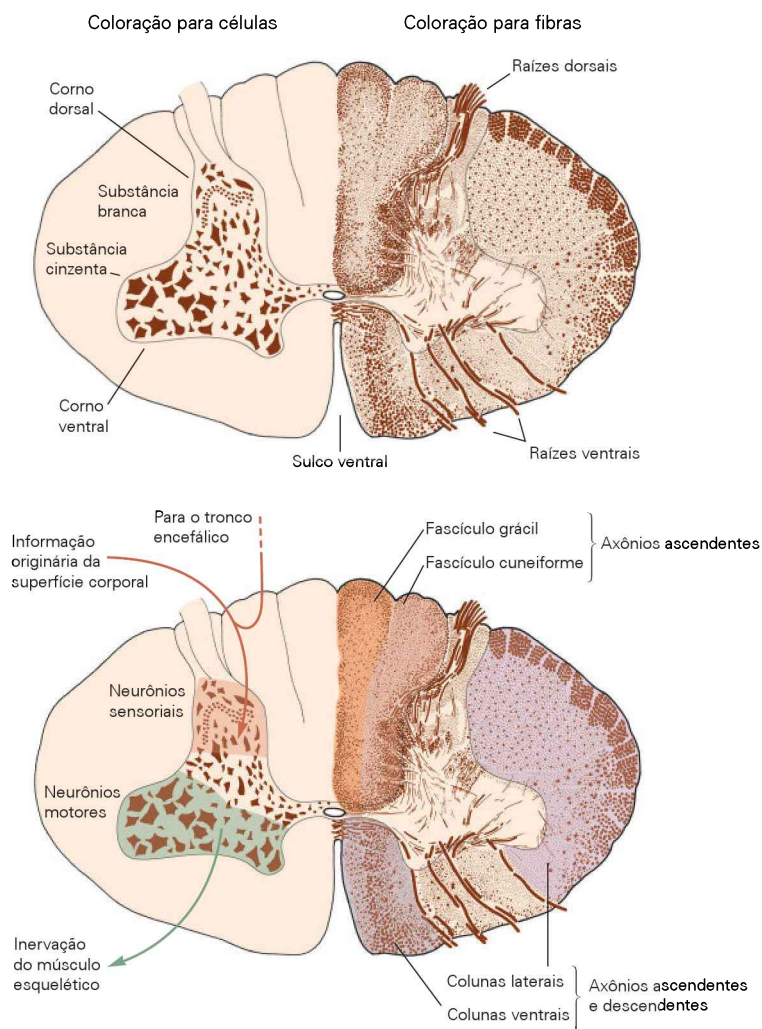
por regiões subcorticais e depois corticais e, a cada nível de processamento, torna-se gradativamente mais complexa. Além disso, diferentes tipos de informação, mesmo dentro de uma única modalidade sensorial, são processados por diversas vias anatomicamente separadas no sistema somatossensorial. Um leve toque e uma alfinetada dolorosa na mesma área da pele são mediados por diferentes vias no encéfalo.

A informação somatossensorial do tronco e dos membros é transmitida para a medula espinal

A informação sensorial do tronco e dos membros entra na medula espinal, que apresenta uma região central de substância cinzenta no formato de H, rodeada por substância branca. A substância cinzenta de cada lado da medula é dividida em cornos dorsais (posteriores) e ventrais (anteriores) (Figura 16-1). O corno dorsal contém grupos de neurônios sensoriais (núcleos sensoriais) cujos axônios recebem informações acerca de estímulos sobre a superfície corporal. O corno ventral contém grupos de neurônios motores (núcleos motores) cujos axônios saem da medula espinal e inervam os músculos esqueléticos.

Diferentemente dos núcleos sensoriais, os núcleos motores formam colunas que perpassam longitudinalmente a medula. Interneurônios de diversos tipos na substância cinzenta agem, inibindo a atividade dos neurônios da medula. Esses interneurônios inibitórios modulam tanto a informação sensorial que ascende em direção ao encéfalo quanto os comandos motores descendentes, do encéfalo para os motoneurônios da medula espinal. Neurônios motores também podem modular a atividade de outros motoneurônios por meio de interneurônios.

A substância branca que cerca a substância cinzenta contém feixes de axônios ascendentes e descendentes divididos em colunas dorsal, lateral e ventral. As colunas dorsais, localizadas entre os dois cornos dorsais da substância cinzenta, contêm apenas axônios ascendentes que carregam informação somatossensorial para o tronco encefálico (Figura 16-1). As colunas laterais incluem tanto axônios ascendentes quanto descendentes, do tronco encefálico e do neocórtex, que inervam interneurônios e motoneurônios espinais. As colunas ventrais também incluem axônios ascendentes e descendentes. Os axônios somatossensoriais descendentes nas colunas laterais e ventrais constituem vias paralelas que transmitem informações sobre sensações dolorosas e térmicas para níveis superiores do sistema nervoso central. Os axônios descendentes controlam os músculos axiais e a postura.

Figura 16-1 Principais características anatômicas da medula espinal. **Parte superior**: o lado esquerdo mostra uma coloração para células da matéria cinzenta, e o lado direito, uma secção com coloração para fibras. **Parte inferior**: o corno ventral (**verde**) contém neurônios motores grandes, enquanto o corno dorsal (**cor de laranja**) contém neurônios menores. Fibras do fascículo grácil carregam informação somatossensorial dos membros inferiores, e fibras do fascículo cuneiforme, informação somatossensorial da porção superior do corpo. Os feixes de fibras das colunas lateral e ventral incluem as vias ascendentes e descendentes.

A medula espinal é dividida em quatro regiões principais: cervical, torácica, lombar e sacral (Figura 16-2). Essas regiões estão relacionadas aos somitos embriológicos de onde são originados os músculos, ossos e outros componentes do corpo (ver Capítulos 52 e 53). Axônios que se projetam da medula espinal para estruturas corporais de um mesmo nível segmentar se encontram no forame intervertebral com axônios que entram na medula para formar os nervos espinais. Os nervos espinais da região cervical relacionam-se com a percepção sensorial e função motora da parte de trás da cabeça, do pescoço e dos braços. Os nervos torácicos inervam a porção superior do tronco, enquanto os nervos espinais lombares e sacrais inervam a porção inferior do tronco, costas e pernas.

Cada uma das quatro regiões da medula espinal contém vários segmentos. Há 8 segmentos cervicais, 12 torácicos, 5 lombares e 5 sacrais. Embora o tecido da medula espinal madura não pareça segmentado, os segmentos das quatro regiões espinais são definidos pelo número e localização das raízes dorsais e ventrais que entram e saem da medula. A medula espinal varia em forma e tamanho ao longo de seu eixo rostrocaudal por duas características organizacionais.

Primeiro, relativamente poucos axônios sensoriais entram na medula pela porção sacral. Em níveis mais altos (lombar, torácico e cervical), o número de axônios sensoriais que entram na medula aumenta progressivamente. Por sua vez, a maior parte dos axônios descendentes originados no encéfalo termina no nível cervical, com quantidades progressivamente menores de vias seguindo em direção aos níveis mais baixos da medula. Assim, o número de fibras na substância branca é maior nos níveis cervicais (onde está a maior parte das fibras ascendentes e descendentes) e menor nos níveis sacrais. Como resultado, a região sacral da medula possui bem menos substância branca do que cinzenta, enquanto a região cervical tem mais substância branca do que cinzenta (Figura 16-2).

A segunda característica organizacional é a variação do tamanho dos cornos ventral e dorsal. O corno ventral é maior nos níveis em que os nervos motores que inervam os braços e as pernas saem da medula. O número de neurônios motores ventrais dedicados a uma região corporal é aproximadamente paralelo à destreza de movimentos dessa região. Assim, mais neurônios motores são necessários para inervar o maior número de músculos e regular a maior complexidade de movimentos dos membros em comparação aos do tronco. De maneira semelhante, o corno dorsal é maior onde entram os neurônios sensoriais dos membros na medula. Os membros possuem maior densidade de receptores sensoriais que medeiam a discriminação tátil mais fina e, por isso, enviam mais fibras para a medula. Essas regiões espinais são conhecidas como alargamentos lombossacrais e cervicais.

Os neurônios sensoriais primários do tronco e dos membros são agrupados nos gânglios da raiz dorsal

Os neurônios sensoriais que transmitem informações da pele, músculos e articulações dos membros e do tronco para a medula espinal estão agrupados nos gânglios da raiz dorsal, dentro da coluna vertebral, imediatamente adjacente à medula espinal (Figura 16-3). Esses neurônios têm o formato pseudounipolar. Possuem um axônio bifurcado com prolongamentos central e periférico. O ramo periférico termina na pele, nos músculos e em outros tecidos como terminações nervosas livres ou em associação com receptores especializados.

O processo central entra na medula. Ao entrar, o axônio forma ramificações que ou terminam na substância cinzenta da medula, ou ascendem para núcleos localizados próximos à junção da medula com o bulbo (Figura 16-3). Essas ramificações locais e ascendentes fornecem duas vias funcionais para a informação somatossensorial entrar na medula a partir das células ganglionares da raiz dorsal. As ramificações locais podem ativar circuitos reflexos locais, enquanto os ramos ascendentes carregam informação ao encéfalo, onde essa informação tornar-se-á a matéria bruta para a percepção de tato, posição ou dor.

Os axônios centrais dos neurônios ganglionares da raiz dorsal são organizados de maneira a formar um mapa da superfície corporal

Os axônios centrais das células ganglionares da raiz dorsal formam um mapa neural da superfície corporal quando terminam na medula espinal. Essa distribuição somatotópica ordenada de aferências de diferentes porções da superfície corporal se mantém por toda a via ascendente somatossensorial.

Axônios que entram na medula pela região sacral ascendem pela coluna dorsal próxima à linha media, ao passo que aqueles que entram em níveis sucessivamente mais altos ascendem em posições cada vez mais laterais dentro das colunas dorsais. Dessa forma, na coluna cervical, onde os axônios de todas as porções do corpo já entraram, as fibras sensoriais originadas na porção mais inferior do corpo estão localizadas medialmente na coluna dorsal, enquanto as fibras originadas no tronco, braço e ombro e, por fim, pescoço ocupam áreas progressivamente mais laterais. No nível cervical da medula, os axônios que formam as colunas dorsais são divididos em dois feixes: o fascículo grácil, situado medialmente, e o fascículo cuneiforme, situado mais lateralmente (Figura 16-4).

Cada submodalidade somática é processada em um subsistema diferente desde a periferia até o encéfalo

As submodalidades da sensação somática – tato, dor e sentido de posição – são processadas no encéfalo por meio de diferentes vias que terminam em diferentes regiões encefálicas. A fim de ilustrar a especificidade dessas vias paralelas, acompanharemos a via de informação para a submodalidade do tato.

As fibras aferentes primárias que carregam a informação sobre tato entram na coluna dorsal ipsilateral e, sem cruzar para a coluna contralateral, ascendem para o bulbo. Fibras originadas na porção inferior do corpo transitam pelo fascículo grácil e terminam no núcleo grácil, enquanto as fibras da parte superior do corpo seguem pelo fascículo cuneiforme e terminam no núcleo cuneiforme. Neurônios nos núcleos grácil e cuneiforme dão origem a axônios que cruzam para o outro lado do encéfalo e ascendem para o tálamo por um longo feixe de fibras chamado lemnisco medial (Figura 16-4).

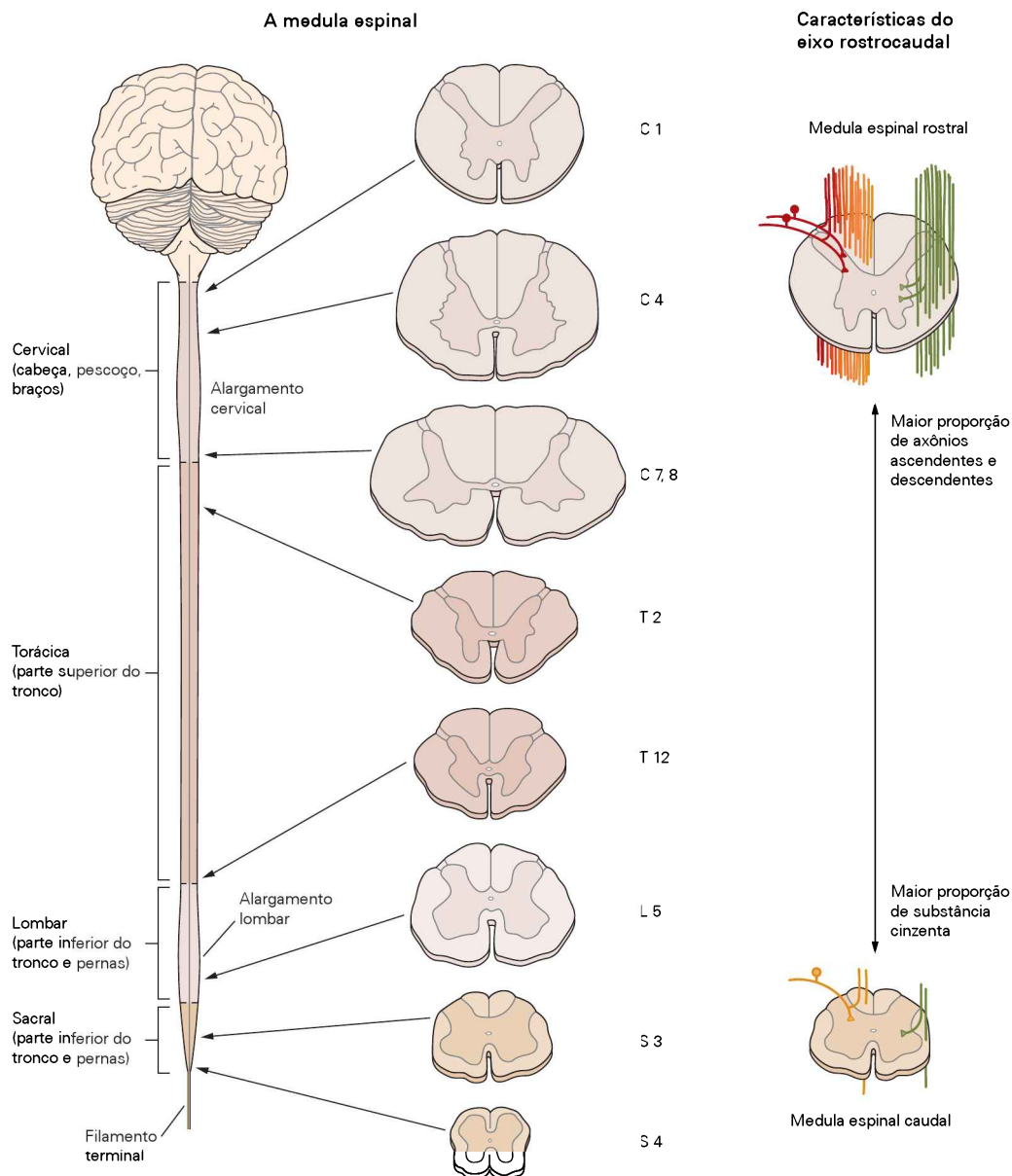



Figura 16-2 A aparência interna e externa da medula espinal varia em seus diferentes níveis. A proporção da substância cinzenta (a área em forma de H no interior da medula espinal) em relação à substância branca é maior nos níveis sacrais do que nos cervicais. Nos níveis sacrais, poucas fibras sensoriais aferentes agregaram-se à medula, enquanto a maior parte das fibras motoras já terminou em níveis mais altos da medula. O alargamento de secção transversa nos níveis lombar e cervical compreende regiões onde o grande número de fibras que inerva os membros entra ou sai da medula espinal.

Como nas colunas dorsais da medula espinal, as fibras do lemnisco medial estão arranjadas somatotopicamente. Em razão de as fibras sensoriais atravessarem a linha média para o outro lado do encéfalo, o lado direito do encéfalo recebe a informação sensorial do lado esquerdo do corpo e vice-versa. As fibras do lemnisco medial terminam em uma subdivisão específica do tálamo, chamada de núcleo ventral posterior (Figura 16-4). Ali, as fibras mantêm sua organização somatotópica, de forma que aquelas que carregam informação da parte inferior do corpo terminam lateralmente e as que carregam informação da porção superior do corpo e da face terminam medialmente.

O tálamo é uma conexão essencial entre os receptores sensoriais e o córtex cerebral para todas as modalidades, com exceção do olfato

O tálamo é uma estrutura em forma de ovo que constitui a porção dorsal do diencéfalo. Retransmite as informações sensoriais para as áreas sensoriais primárias do córtex cerebral, mas é mais do que um simples ponto de retransmissão. Atua como um "controlador" para as informações que vão em direção ao córtex cerebral, impedindo ou aumentando a passagem de informações específicas, conforme o estado comportamental do animal.

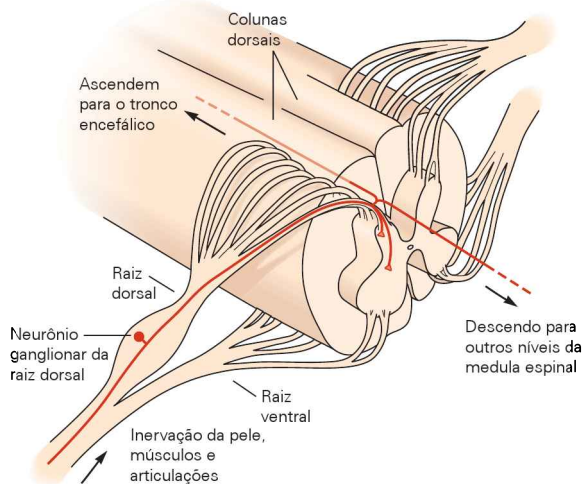



Figura 16-3 Gânglios da raiz dorsal e raízes nervosas espinais. Os corpos celulares dos neurônios que trazem a informação sensorial da pele, dos músculos e das articulações se encontram nos gânglios da raiz dorsal – agrupamento de células adjacente à medula espinal. Os axônios desses neurônios são bifurcados em prolongamentos periférico e central. O prolongamento central entra pela porção dorsal da medula espinal.

O tálamo é um bom exemplo de uma região encefálica composta de vários núcleos bem delimitados. São 50 núcleos talâmicos já identificados. Alguns núcleos recebem informação específica de uma modalidade sensorial e projetam-se para uma área específica do neocórtex. Células no núcleo ventral posterolateral (onde termina o lemnisco medial) processam informação somatossensorial, e seus axônios projetam-se para o córtex somatossensorial primário (Figura 16-4). Outras porções do tálamo participam das funções motoras, transmitindo informação do cerebelo e dos núcleos da base para as regiões motoras do lobo frontal.

Axônios das células do tálamo que se projetam para o neocórtex passam pela cápsula interna, um grande feixe de fibras que carrega a maior parte dos axônios que trafegam dos e para os hemisférios cerebrais. Através de suas conexões com o lobo frontal, o tálamo também tem um papel em funções cognitivas, como a memória. Alguns núcleos que podem ter um papel na atenção projetam-se de forma difusa para várias, porém distintas, áreas do córtex. O núcleo reticular, que forma a camada externa do tálamo, não se conecta ao córtex de forma alguma. Seus neurônios, em grande parte inibitórios, recebem conexões de outras fibras à medida que elas saem do tálamo em direção ao neocórtex, que, por sua vez projetam-se a outros núcleos talâmicos.

Os núcleos do tálamo costumam ser classificados em 4 grupos – anterior, medial, ventrolateral e posterior – em relação à lâmina medular interna, um feixe de fibras em forma de lâmina, posicionado ao longo do comprimento rostrocaudal do tálamo (Figura 16-5). Dessa forma, o grupo medial de núcleos está situado medialmente à lâmina medular interna, enquanto os grupos ventral e posterior estão localizados lateralmente a ela. No polo ventral do tálamo, a lâmina medular interna se divide e contorna o grupo anterior. O polo caudal do tálamo está ocupado pelo grupo posterior, composto principalmente pelo núcleo pulvinar. Também existem grupos de neurônios localizados entre as fibras da lâmina medular interna, coletivamente chamados de núcleos intralaminares.

O *grupo anterior* recebe sua principal aferência dos núcleos mamilares do hipotálamo e do pré-subículo da formação hipocampal. O papel do grupo anterior é incerto, mas acredita-se que esteja relacionado com memória e emoção. O grupo anterior também está interconectado com regiões dos córtices cingulado e frontal.

O *grupo medial* consiste basicamente no núcleo mediodorsal. Esse grande núcleo talâmico possui três subdivisões, cada qual conectada a uma porção específica do córtex frontal. O núcleo recebe aferências de regiões dos núcleos da base, amígdala e mesencéfalo e tem sido implicado na memória.

Os núcleos do *grupo ventral* levam o nome de acordo com sua posição no tálamo. Os núcleos ventroanteriores e ventrolaterais são importantes para o controle motor e carregam informação dos núcleos da base e do cerebelo para o córtex motor. O núcleo ventral posterolateral envia informação somatossensorial para o neocórtex.

O *grupo posterior* inclui os núcleos geniculados medial e lateral, o núcleo posterolateral e o pulvinar. Os núcleos geniculados mediais e laterais estão situados próximos à parte posterior do tálamo. Os núcleos geniculados medial e lateral estão situados próximos à porção posterior do tálamo. O núcleo geniculado medial é um componente do sistema auditivo. É organizado tonotopicamente e transmite informação auditiva para o giro temporal superior do lobo temporal. O núcleo geniculado lateral recebe informação da retina e a retransmite para o córtex visual primário no lobo occipital. O pulvinar é maior no cérebro dos primatas, especialmente no humano, e seu desenvolvimento parece ocorrer de maneira paralela ao aumento das regiões associativas do córtex parietotemporoccipital (ver Capítulo 18). É composto por pelo menos três subdivisões e bastante interconectado com regiões distribuídas nos lobos parietal, temporal e occipital, assim como com o colículo superior e outros núcleos do tronco encefálico relacionados à visão.

O tálamo não apenas se projeta para áreas visuais do neocórtex, mas também recebe de volta aferências deste. De fato, no núcleo geniculado lateral, o número de sinapses formadas por axônios originados no córtex occipital é maior do que o de sinapses que o núcleo geniculado lateral recebe da retina. A maioria dos núcleos talâmicos recebe uma proporção similarmente proeminente de projeções originadas no córtex cerebral, embora seu significado funcional não esteja claro.

Os núcleos descritos até agora são chamados de *núcleos de retransmissão* (*ou específicos*) porque têm uma relação específica e seletiva com alguma região em particular do neocórtex. Outros núcleos talâmicos, chamados de *núcleos inespecíficos*, projetam-se para diversas regiões corticais e subcorticais. Esses núcleos estão localizados ou na linha média do tálamo (os núcleos da linha média) ou no interior da lâmina medular interna (os núcleos intralaminares). Os maiores núcleos da linha média são o paraventricular, o paratenial e o *reuniens*. O maior núcleo do grupo celular intralaminar é o centromediano. Os núcleos intralaminares projetam-se para estruturas do lobo temporal medial, como

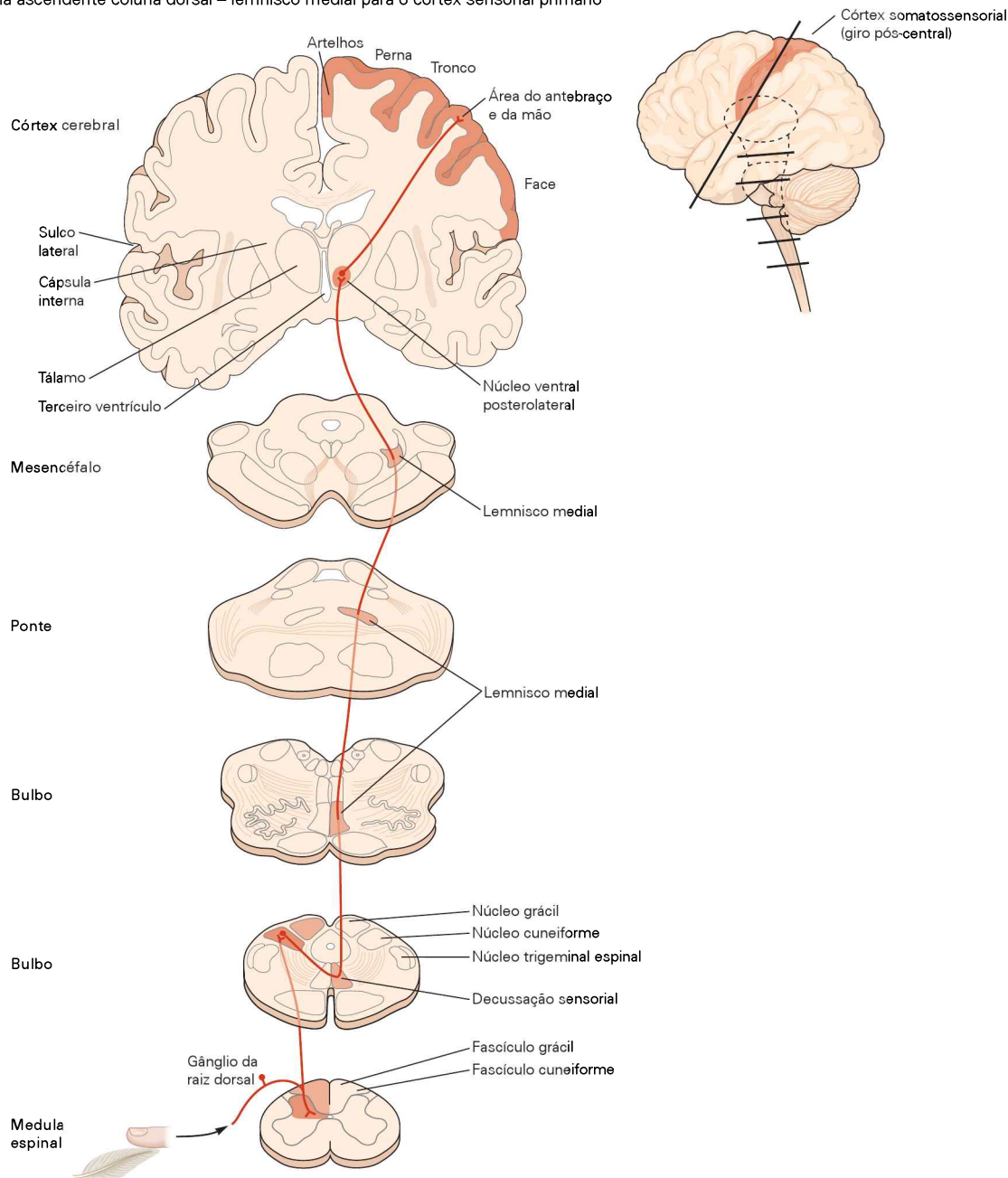



Figura 16-4 O lemnisco medial é uma importante via aferente para a informação somatossensorial. A informação somatossensorial entra no sistema nervoso central por meio das células ganglionares da raiz dorsal. O fluxo de informação leva, em última análise, à excitação do córtex somatossensorial. Fibras que transmitem informação de diferentes partes do corpo mantêm uma relação ordenada entre si e formam um mapa neural da superfície corporal em seu padrão de inervação para cada ponto de retransmissão sináptica.

a amígdala e o hipocampo, mas também enviam projeções para componentes dos núcleos da base. Esses núcleos recebem aferências de uma variedade de áreas de origem na medula, no tronco encefálico e no cerebelo, e postula-se que estejam envolvidos na ativação cortical e talvez participem da integração de submodalidades sensoriais, sobre as quais aprenderá nos Capítulos 21 e 22.

Por último, a cobertura externa do tálamo é formada por uma estrutura em forma de capa, o *núcleo reticular*. A maior parte de seus neurônios utiliza o neurotransmissor inibitório, o ácido γ-aminobutírico (GABA), enquanto a maioria dos neurônios dos outros núcleos talâmicos usa o neurotransmissor excitatório glutamato. Além disso, os neurônios do núcleo reticular não são interconectados com o neocórtex. Ao contrário, seus neurônios terminam em outros núcleos talâmicos. Esses outros núcleos também fornecem aferências ao núcleo reticular por meio de colaterais de seus axônios que deixam o tálamo através do núcleo

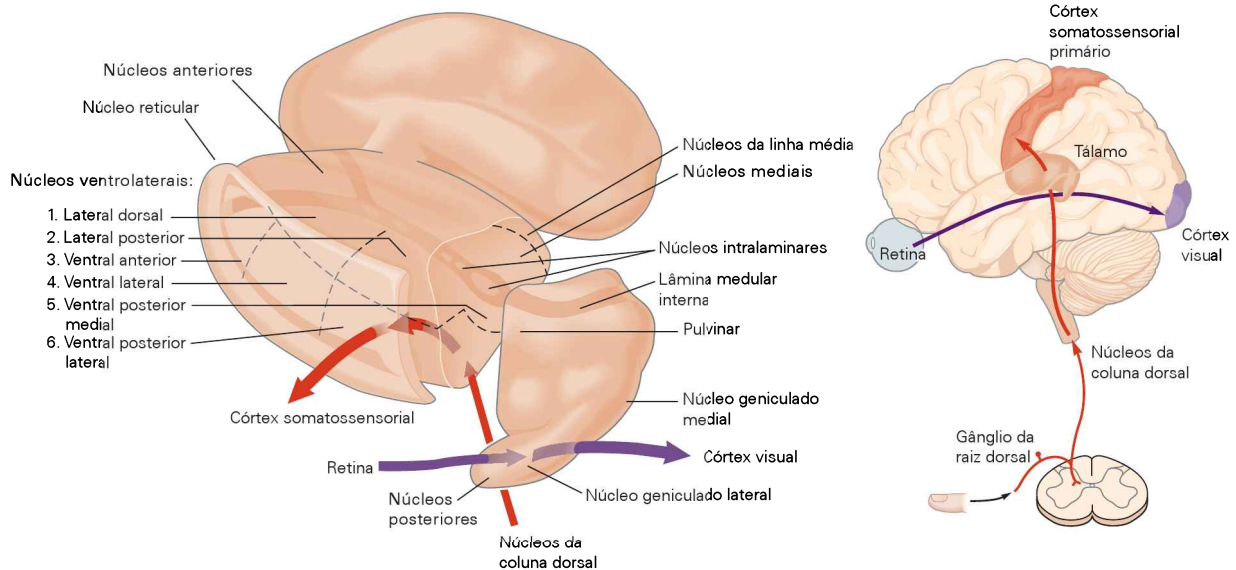



Figura 16-5 **Principais subdivisões do tálamo.** O tálamo é uma importante estação de retransmissão para o fluxo de informação sensorial, dos receptores periféricos ao neocórtex. A informação somatossensorial é transmitida dos gânglios da raiz dorsal para o núcleo ventral posterolateral e daí para o córtex somatossensorial primário. De forma similar, a informação visual da retina alcança o núcleo geniculado lateral que a transmite para o córtex visual primário no lobo occipital. Cada um dos sistemas sensoriais, com exceção do olfato, tem etapas similares de processamento em uma região distinta do tálamo.

reticular. Assim, o núcleo reticular modula a atividade em outros núcleos talâmicos com base em seu monitoramento da totalidade do fluxo de informação talamocortical. Dessa forma, essa porção do tálamo age como um filtro que regula o fluxo de informação para o neocórtex.

Vemos que o tálamo não consiste apenas em uma estação de retransmissão passiva na qual a informação é simplesmente passada para o neocórtex. É, na verdade, uma região cerebral complexa, onde há uma substancial possibilidade de processamento. Para dar apenas um exemplo, a saída de informação somatossensorial do núcleo ventral posterolateral está sujeita a quatro tipos de processamento: (1) processamento local no próprio núcleo; (2) modulação por aferências do tronco encefálico, de sistemas como o noradrenérgico e serotonérgico; (3) retroalimentação inibitória do núcleo reticular; (4) retroalimentação excitatória do neocórtex.

O processamento da informação sensorial culmina no córtex cerebral

A informação somatossensorial do núcleo ventral posterolateral é transmitida principalmente ao córtex somatossensorial primário (área 3b de Brodmann). Aqui os neurônios são finamente sensíveis à estimulação tátil da superfície da pele. Como ocorre nos centros sinápticos subcorticais do sistema somatossensorial, os neurônios em diversas regiões do córtex são organizados somatotopicamente.

Quando estimulava a superfície do córtex somatossensorial em pacientes submetidos a cirurgia cerebral, o neurocirurgião Wilder Penfield descobriu que a sensação originada nos membros inferiores é mediada por neurônios próximos à linha média do cérebro, enquanto sensações da parte superior do corpo, mãos e dedos, face, lábios e língua são mediadas por neurônios localizados lateralmente. Como se aprenderá com mais detalhes no Capítulo 17, Penfield descobriu que, embora todas as partes do corpo sejam representadas somatotopicamente no córtex, a área cortical dedicada a cada região corporal não é proporcional à sua massa. Em vez disso, é proporcional à densidade de inervação, o que traduz o refinamento da discriminação de cada parte do corpo. Assim, a área do córtex dedicada aos dedos é maior do que aquela dedicada aos braços. Da mesma forma, a representação dos lábios e da língua ocupa uma maior superfície cortical do que a do restante da face (Figura 16-6).

O córtex cerebral é organizado funcionalmente em colunas de células que se estendem a partir da substância branca até a superfície do córtex. As células de cada coluna perfazem um módulo computacional com função altamente especializada. Quanto maior a área cortical dedicada a uma função, maior é o número de colunas computacionais envolvidas (ver Capítulo 19). O sentido altamente discriminativo do tato nos dedos é o resultado de uma extensa área cortical dedicada ao processamento da informação somatossensorial das mãos.

Uma segunda grande descoberta a partir dos primeiros estudos eletrofisiológicos foi que o córtex somatossensorial contém não apenas um, mas uma variedade de aferências da pele e consequentemente uma variedade de mapas neurais da superfície corporal. O córtex somatossensorial primário (córtex parietal anterior) possui quatro mapas completos da pele, um em cada uma das áreas 3a, 3b, 1 e 2. O processamento básico da informação tátil ocorre na área 3, enquanto o processamento mais complexo de ordem superior ocorre na área 1. Na área 2, a informação tátil é combinada com informação concernente à posição

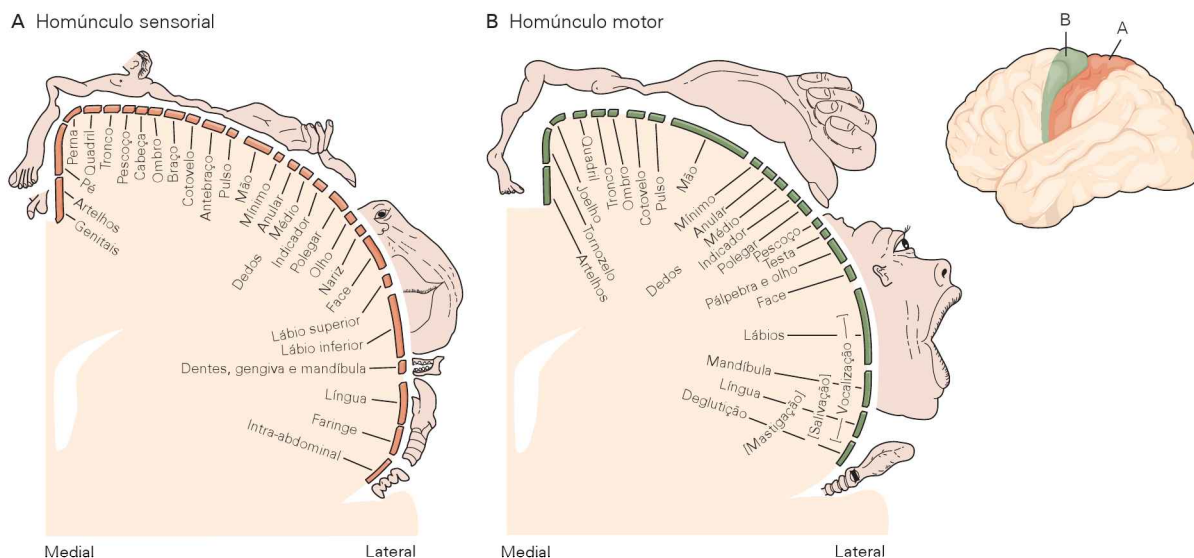



Figura 16-6 Um homúnculo ilustra a quantidade relativa de área cortical dedicada a porções específicas do corpo. (Adaptada, com permissão, de Penfield e Rasmussen, 1950.)

A. Toda a superfície corporal é representada no córtex por um conjunto ordenado de aferências somatossensoriais. A área do córtex dedicada ao processamento da informação de uma região particular do corpo não é proporcional à massa dessa região, mas, em vez disso, reflete a densidade dos receptores sensoriais naquela região. Assim, as aferências sensoriais de lábios e mãos ocupam mais áreas do córtex do que, por exemplo, as do cotovelo.

B. As eferências do córtex motor são organizadas de maneira similar. A quantidade de superfície cortical dedicada a uma parte do corpo está relacionada ao grau de controle motor daquela parte. Assim, nos humanos, grande parte do córtex motor dedica-se à movimentação dos músculos dos dedos e daqueles relacionados à fala.

dos membros para mediar o reconhecimento tátil dos objetos. Neurônios do córtex somatossensorial primário projetam-se para neurônios de áreas adjacentes, que, por sua vez, projetam-se para outras áreas corticais adjacentes (Figura 16-7). Em níveis mais altos da hierarquia das conexões corticais, a informação somatossensorial é usada para o controle motor, coordenação olho-mão e memória relacionada ao tato.

As áreas corticais envolvidas nos primeiros estágios do processamento sensorial são relativas apenas (ou principalmente) a uma única modalidade. Tais regiões são chamadas de áreas de associação unimodal. A informação de áreas de associação unimodal converge para áreas de associação multimodal do córtex concernentes à combinação de modalidades sensoriais. Como se verá nos próximos dois capítulos, e novamente no Capítulo 62, essas áreas de associação multimodais, fortemente interconectadas ao hipocampo, parecem ser de particular relevância para duas tarefas: (1) a formação de uma percepção unificada, e (2) a representação dessa percepção na memória.

Assim, da pressão mecânica em um receptor na pele à percepção de que um dedo foi tocado por um amigo em um aperto de mãos, a informação é processada por meio de vias seriais e paralelas dos gânglios da raiz dorsal para o córtex somatossensorial, para áreas de associação unimodais e, finalmente, para áreas de associação multimodais. Um dos principais propósitos da informação somatossensorial é guiar o movimento direcionado. Como se imagina, existe uma íntima conexão entre as funções somatossensoriais e as motoras no córtex.

O movimento voluntário é mediado por conexões diretas entre o córtex e a medula espinal

Como será visto no Capítulo 18, uma importante função dos sistemas perceptivos é fornecer a informação sensorial necessária para as ações mediadas pelos sistemas motores. O córtex motor primário é organizado somatotopicamente como o córtex somatossensorial (Figura 16-6B). Regiões específicas do córtex motor influenciam a atividade de grupos musculares específicos.

Os axônios de neurônios da camada V do córtex motor primário projetam-se para o corno ventral da medula, por meio do trato corticospinal. O trato corticospinal humano consiste em aproximadamente um milhão de axônios, dos quais em torno de 40% originam-se do córtex motor. Esses axônios descem pela substância branca subcortical, a cápsula interna, e o pedúnculo cerebral no mesencéfalo (Figura 16-8). No bulbo, as fibras formam protuberâncias proeminentes na superfície ventral, chamadas de pirâmides bulbares; por isso, toda essa projeção é algumas vezes chamada de trato piramidal.

De forma semelhante ao sistema somatossensorial ascendente, o trato corticospinal descendente cruza para o lado oposto da medula espinal. A maior parte das fibras corticospinais cruzam a linha média no bulbo, em um local chamado decussação das pirâmides. Entretanto, aproximadamente 10% das fibras não fazem o cruzamento até que atinjam o nível da medula onde terminam. As fibras corticospinais fazem conexões monossinápticas com motoneurônios, conexões particularmente importantes para os movimentos individualizados dos dedos. Também formam

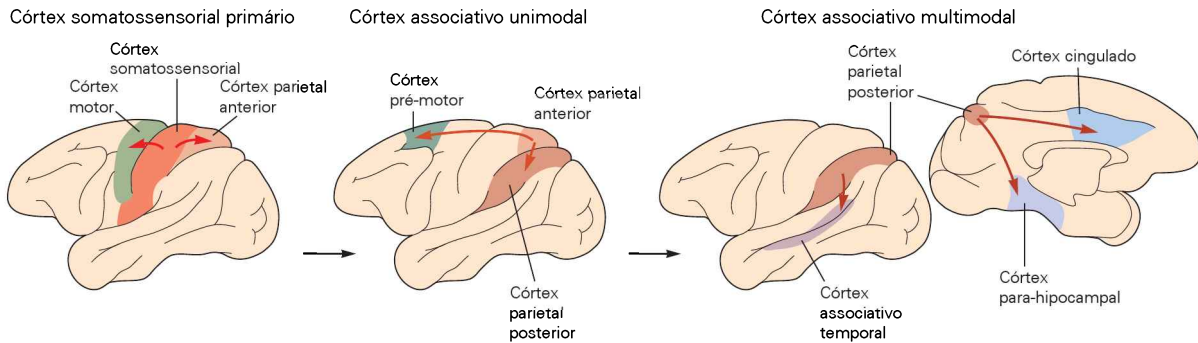



Figura 16-7 O processamento da informação sensorial no córtex cerebral tem início nas áreas sensoriais primárias, continua nas áreas de associação unimodal e completa-se nas áreas de associação multimodal. Os sistemas sensoriais também se comunicam com porções do córtex motor. Por exemplo, o córtex somatossensorial primário projeta-se para a área motora no lobo frontal e para a área de associação somatossensorial no córtex parietal. A área de associação somatossensorial, por sua vez, projeta-se para áreas de associação somatossensorial de ordem superior e para o córtex pré-motor. A informação de diferentes sistemas sensoriais converge para áreas de associação multimodais, as quais incluem os córtices para-hipocampal, temporal de associação e cingulado.

sinapses com interneurônios na medula. Essas conexões indiretas são importantes para coordenar grandes grupos musculares em ações como alcançar e caminhar.

A informação motora conduzida pelo trato corticospinal é modulada de forma significativa tanto por informação sensorial como por outras regiões motoras. Um fluxo contínuo de informação tátil, visual e proprioceptiva é necessário para realizar movimento voluntário em uma sequência acurada e apropriada. Além disso, as eferências do córtex motor estão sob importante influência de outras regiões motoras do encéfalo, incluindo o cerebelo e os núcleos da base, estruturas essenciais para a execução de movimentos suaves. Esses dois centros subcorticais fornecem retroalimentação essencial para a execução suave de movimentos complexos e, por isso, também são importantes para o aprendizado motor – o aperfeiçoamento de habilidades motoras por meio da prática (Figura 16-9; ver também o Capítulo 65).

O cerebelo recebe informação somatossensorial diretamente pelas aferências primárias originadas na medula, assim como de axônios corticospinais descendentes do neocórtex. O cerebelo parece ser parte de um mecanismo de correção de erros para movimentos pela sua capacidade de comparar comandos motores do córtex com informação somatossensorial do que realmente está acontecendo. Assim, o cerebelo parece importante no "controle preditivo" dos movimentos, em que os comandos para os movimentos são ajustados com base na informação sobre a efetividade do movimento prévio. Somando-se a isso, à medida que os músculos ficam mais fortes com o exercício físico e à medida que o corpo cresce, os sinais neurais para um movimento em particular devem se modificar, assim como ocorre no caso de uma lesão muscular. O cerebelo permite que os sistemas de controle motor adaptem seus comandos à condição alterada da musculatura, de maneira que, por exemplo, um braço enfraquecido não subdimensione seu objetivo e um braço mais forte não exceda o alvo.

O cerebelo pode influenciar a postura e os movimentos por meio de suas conexões com os núcleos motores do tronco encefálico, os quais podem diretamente modular os circuitos motores espinais. Entretanto, a principal influência do cerebelo no movimento ocorrer por conexões com os núcleos ventrolaterais do tálamo, que se conectam diretamente com os córtices motor e pré-motor.

Os núcleos da base são uma coleção de núcleos subcorticais (ver Figura 16-9) que recebe projeções diretas de grande parte do neocórtex, inclusive de áreas sensoriais, motoras e pré-motoras, e das áreas associativas, importantes para motivação, cognição e emoção. Os núcleos de saída dos núcleos da base enviam sinais a regiões do tálamo que se projetam para o córtex cerebral. Apesar de as funções dos núcleos da base ainda permanecerem indefinidas, sua disfunção resulta em doenças do movimento particularmente impressionantes, típicas das doenças de Parkinson (tremores no repouso, rigidez, indisposição para o movimento) e de Huntington (movimentos coreiformes).

Assim, uma consequência importante de uma disfunção dos núcleos da base é a geração de sinais anormais para áreas corticais motoras, acarretando um enorme impacto negativo no desempenho motor. Realmente, lesões corticais que limitam o movimento voluntário também abolem os movimentos involuntários associados a distúrbios dos núcleos da base. Essa capacidade dos núcleos da base de causarem anormalidades marcantes do movimento quando sua função está alterada deve, de alguma maneira, refletir uma influência similar importante sobre a função motora normal.

Visão geral

A informação sensorial e motora é processada no cérebro por uma variedade de vias separadas, ativadas simultaneamente. Uma via funcional é formada por conexões seriais de grupos identificáveis de neurônios, e cada grupo processa informações mais complexas ou específicas que o grupo precedente. Assim, diferentes vias ao longo da medula espinal e do tronco encefálico, em direção ao córtex, medeiam as sensações de tato e dor. Todos os sistemas sensoriais e motores seguem um padrão de processamento hierárquico e paralelo.

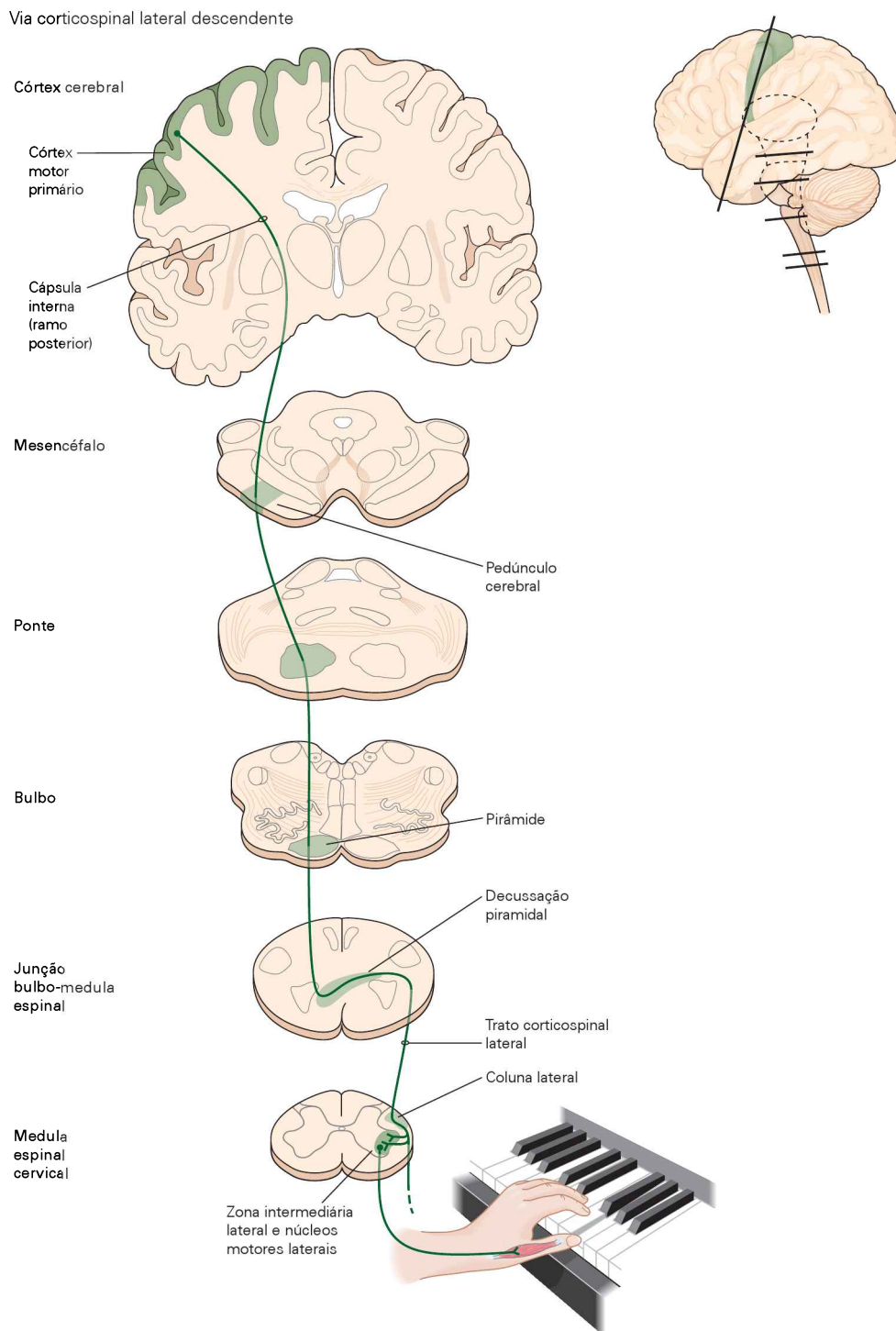



Figura 16-8 Fibras que se originam no córtex motor primário e terminam no corno anterior da medula espinal constituem uma parte significativa do trato corticospinal. Os mesmos axônios constituem, em vários pontos de sua projeção, parte da cápsula interna, do pedúnculo cerebral, da pirâmide bulbar e do trato corticospinal lateral.

Como será visto nos próximos capítulos, ao contrário de uma análise intuitiva a partir de nossas experiências pessoais, as percepções não são cópias precisas do mundo à nossa volta. A sensação é uma abstração, e não uma réplica da realidade. O encéfalo constrói uma representação interna dos eventos físicos externos após analisar várias características desses eventos. Quando seguramos um objeto na mão, o formato, o movimento e a textura do objeto são analisados simultaneamente, mas em separado, de acordo com as regras próprias do encéfalo, e os resultados, integrados em uma experiência consciente.

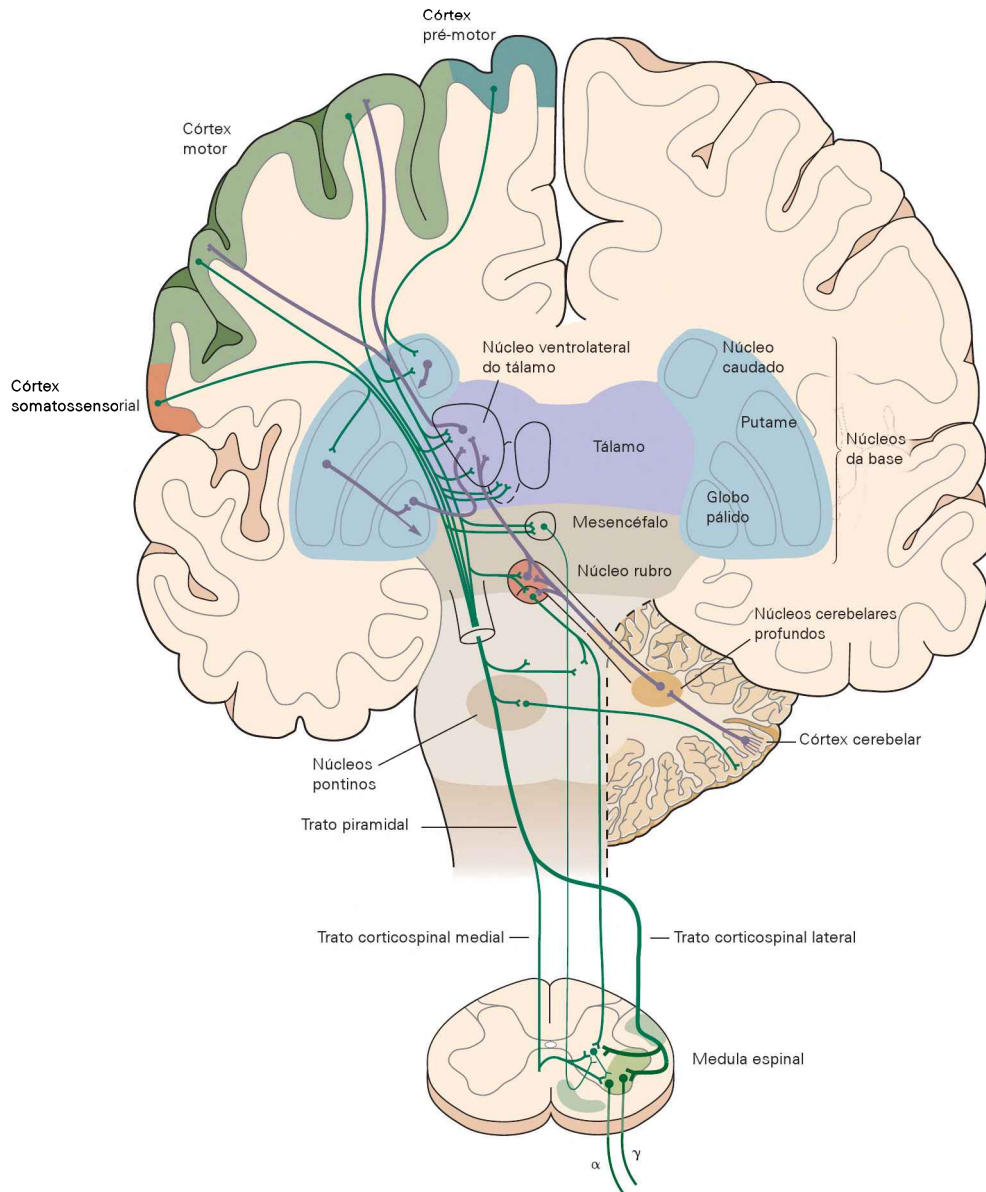



Figura 16-9 O movimento voluntário requer a coordenação de todos os componentes do sistema motor. Os principais componentes são o córtex motor, os núcleos da base, o tálamo, o mesencéfalo, o cerebelo e a medula espinal. As principais projeções descendentes são mostradas em **verde**; projeções de retroalimentação e conexões locais, em **lilás**. Todo esse processamento é incorporado aos sinais de entrada dos neurônios motores no corno ventral da medula, a assim chamada "via final comum", que inerva os músculos e desencadeia os movimentos. (Esta é uma figura composta a partir de secções do encéfalo tomadas a partir de diferentes ângulos.)

Como essa integração ocorre – *a questão da conexão* – e como a experiência consciente emerge da atenção seletiva do encéfalo à chegada de informações sensoriais são duas das questões mais urgentes nas neurociências cognitivas.

David G. Amaral

Leituras selecionadas

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Carpenter MB. 1991. *Core Text of Neuroanatomy,* 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy.* St. Louis: Mosby Year Book.

Martin JH. 2003. *Neuroanatomy: Text and Atlas,* 3rd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas,* 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.

Peters A, Jones EG (eds). 1984. *Cerebral Cortex.* Vol. 1, *Cellular Components of the Cerebral Cortex.* New York: Plenum.

Peters A, Palay S, Webster H de F. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Referências

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Barth.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Kaas JH. 2006. Evolution of the neocortex. Curr Biol 16:R910–914.

Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, Gharbawie OA, Onifer SM, Massey JM. 2008. Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord. Exp Neurol 209:407–16.

McKenzie AL, Nagarajan SS, Roberts TP, Merzenich MM, Byl NN. 2003. Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia. Am J Phys Med Rehabil 82:737–749.

Penfield W, Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory-representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 60:389–443.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates.* 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York: Oxford Univ. Press.

Rockland KS, Ichinohe N. 2004. Some thoughts on cortical minicolumns. Exp Brain Res 158:265–277.

17

Das células nervosas à cognição: as representações internas de espaço e ação

Os neurocientistas acreditam que uma abordagem celular seja necessária para compreender como o encéfalo trabalha. Considerando que o encéfalo tem cem bilhões de células nervosas, é notável o quanto se pode aprender acerca da atividade mental examinando-se uma célula nervosa por vez. Houve progresso especialmente na compreensão da anatomia e das conexões de vias funcionalmente importantes.

Os estudos celulares dos sistemas sensoriais, por exemplo, fornecem informações importantes acerca de como os estímulos na superfície do corpo são traduzidos em sensações pelo encéfalo e como a ação é planejada. No sistema visual, que é o sistema sensorial mais bem estudado no nível celular, a informação chega ao encéfalo a partir da retina, em vias paralelas dedicadas à análise de diferentes aspectos da imagem visual – forma, movimento e cor. Essas aferências separadas são, por fim, integradas em imagens coerentes de acordo com as próprias regras do encéfalo, regras que são incorporadas nos circuitos do sistema visual.

Diferentes modalidades de percepção – um objeto visto, uma face tocada, uma melodia ouvida – são processadas de modo semelhante pelos diferentes sistemas sensoriais. Receptores em cada sistema inicialmente analisam e, a seguir, desagregam a informação originada do estímulo. Os receptores para cada sistema na periferia corporal são sensíveis a determinado tipo de evento físico – luz, pressão, som, substâncias odoríferas. Quando um receptor é estimulado – quando, por exemplo, uma célula receptora na retina é estimulada pela luz –, ele responde com um padrão distinto de disparos que representa certas propriedades do estímulo. Cada sistema sensorial obtém, assim, informação acerca do estímulo, e essa informação é transmitida ao longo de uma via de células que leva a uma região específica (unimodal) do córtex cerebral. No córtex, diferentes regiões unimodais, representando diferentes modalidades sensoriais, comunicam-se com áreas associativas multimodais por vias intracorticais específicas, e, nessa rede, os sinais são selecionados e combinados em uma percepção aparentemente sem emendas.

Desse modo, o encéfalo produz uma percepção integrada, pois as células nervosas são conectadas de forma precisa e ordenada, de acordo com um plano geral que não varia muito entre indivíduos normais. Ainda assim, as conexões não são exatamente as mesmas em todos os indivíduos. Como será visto nos próximos capítulos, as conexões entre as células podem ser alteradas pela atividade e pelo aprendizado. Eventos específicos são lembrados porque as

estruturas e as funções das conexões entre as células nervosas são modificadas por esses eventos.

A despeito de seu sucesso, os neurocientistas acreditam que uma abordagem celular isoladamente não é suficiente para compreender como a ação integrativa do encéfalo – a atividade simultânea de conjuntos distintos de neurônios – produz a cognição. Para tal, o encéfalo deve ser estudado como um órgão de processamento de informação. Essa é a abordagem das *neurociências cognitivas*, que utilizam uma combinação de métodos de várias disciplinas – biologia celular, neurociências de sistemas, imagem encefálica, psicologia cognitiva, neurologia comportamental e neurociência computacional.

Ulric Neisser, um dos pioneiros da psicologia cognitiva, definiu o desafio dessa disciplina nos seguintes termos:

> "Tem sido dito que a beleza está nos olhos de quem vê. Como uma hipótese [...] isso aponta com bastante clareza para o problema central da cognição – o mundo da experiência é produzido pelo homem que experimenta [...]. Certamente, há um mundo real de árvores e pessoas e carros e mesmo livros, e ele tem muito a ver com nossa experiência desses objetos. No entanto, não temos acesso direto imediato ao mundo, nem a qualquer de suas propriedades [...].
>
> Qualquer coisa que saibamos acerca da realidade foi mediada não apenas pelos órgãos dos sentidos, mas pelos sistemas complexos que interpretam e reinterpretam a informação sensorial [...]. O termo 'cognição' refere-se a todos os processos pelos quais os sinais de entrada sensoriais são transformados, reduzidos, elaborados, armazenados, recuperados e utilizados [...]."

Neste capítulo, discute-se inicialmente como as neurociências cognitivas evoluíram a partir de disciplinas de outro modo tão díspares. Ilustra-se o sucesso dessa abordagem pela consideração daquilo que foi aprendido sobre um estado mental complexo: a experiência do espaço pessoal e extrapessoal, tanto real quanto imaginado. Discute-se então, como as neurociências cognitivas estabeleceram modelos para o estudo dos processos mentais conscientes e inconscientes. Grande parte dos processos mentais ocorre inconscientemente. Sigmund Freud ligou a percepção consciente dos processos mentais à percepção do mundo externo pelos órgãos dos sentidos. Também são discutidos os grandes desafios para o estudo científico da consciência. Os cinco principais temas de estudo para as neurociências cognitivas – percepção, ação, emoção, linguagem e memória – serão discutidos em detalhe nas cinco partes subsequentes deste livro, começando no Capítulo 21.

O principal objetivo das neurociências cognitivas é compreender as representações neurais dos processos mentais

Até o final do século XIX, o principal método para compreender a mente era a introspecção. De fato, o estudo acadêmico da mente era um ramo da filosofia. Em meados do século XIX, no entanto, a abordagem filosófica deu lugar a uma análise empírica, levando, por fim, à formação da disciplina independente da psicologia experimental. Nos seus primeiros anos, a psicologia experimental preocupou-se basicamente com a sequência de eventos pelos quais um estímulo externo se torna uma sensação interna. No final do século XIX, os interesses dos psicólogos voltaram-se para como o comportamento é gerado, como é modificado pelo aprendizado e pela atenção e como é armazenado na memória.

A descoberta de formas experimentais simples de estudar o aprendizado e a memória – inicialmente em seres humanos, por Hermann Ebbinghaus, em 1885, e, poucos anos após, em animais experimentais, por Ivan Pavlov e Edgar Thorndike – levou a uma rigorosa escola empírica de psicologia denominada *behaviorismo*. Os behavioristas, em especial J. B. Watson e B. F. Skinner nos Estados Unidos, argumentavam que o comportamento podia ser estudado com a precisão das ciências da física, mas apenas se os psicólogos abandonassem a especulação acerca do que ocorre na mente e focalizassem seus estudos exclusivamente nos aspectos observáveis do comportamento. Por exemplo, os behavioristas argumentavam que não se pode basear uma psicologia na ideia de que as pessoas fazem certas coisas porque acreditam serem as coisas certas a fazer ou porque querem fazê-las.

Os behavioristas encaravam esses processos mentais não observáveis, em especial qualquer coisa tão abstrata quanto a motivação, o sentimento ou a percepção consciente, como inacessíveis ao estudo científico. Eles se concentraram na avaliação – objetiva e precisa – da relação entre estímulos físicos específicos e as respostas observáveis em animais intactos. Seus sucessos iniciais no estudo de formas simples de comportamento e aprendizado encorajaram-nos a tratar todos os processos cognitivos que intervêm entre os estímulos (sinais de entrada) e o comportamento (sinais de saída) como irrelevantes.

Durante o período behaviorista mais influente, na década de 1950, muitos psicólogos aceitavam a posição mais radical do behaviorismo: que o comportamento observável é tudo o que existe da vida mental. Como resultado, o conceito científico de comportamento dependia, em grande parte, das técnicas utilizadas para estudá-lo. Essa ênfase reduziu o domínio da psicologia experimental a um conjunto restrito de problemas e excluiu algumas das características mais fascinantes da vida mental.

Por volta da década de 1960, não foi difícil para os fundadores da psicologia cognitiva – notavelmente Edwin Tolman, Frederick Bartlett, George Miller, Noam Chomsky, Ulric Neisser e Herbert Simon – convencer a comunidade científica de que o behaviorismo era muito limitante. Fundamentados nas evidências anteriores da psicologia da Gestalt, da psicanálise e da neurologia, esses primeiros psicólogos cognitivos buscaram demonstrar que o conhecimento do mundo tem como base o equipamento biológico para perceber o mundo, e que a percepção é um processo de construção dependente não apenas do estímulo, mas também do aparato mental do sujeito que realiza a percepção, isto é, da organização de sistemas sensoriais e motores no encéfalo. Percebe-se agora que esse processo de construção também envolve emoção, motivação e recompensa.

O que, no final das contas, distinguia os cognitivistas dos behavioristas não era apenas sua abordagem conceitual para o comportamento, mas também a complexidade dos métodos que utilizavam. Os cognitivistas perceberam

que apenas relativamente poucas relações entre sinais de entrada e saída são estereotipadas, e que essas relações variam significativamente em função dos estados mentais, das histórias prévias e das expectativas, fatores esses que os behavioristas tendiam a ignorar. Assim, essas variáveis também devem ser observadas no comportamento (ou *saída*), mas são mais difíceis de serem identificadas que o comportamento definido pelos behavioristas.

Essa nova perspectiva tinha como base modelagens de redes neurais e, felizmente, coincidiu com a produção de computadores de grande porte que se seguiu à Segunda Guerra Mundial. Os computadores permitiam moldar e testar ideias acerca de amplas redes neurais que, em princípio, são capazes de funções mentais superiores. No entanto, uma vez que os psicólogos consideraram que a atividade mental era equivalente a processos computacionais no encéfalo, tiveram que encarar o fato de que a maior parte dos processos mentais ainda era basicamente inacessível em indivíduos vivos. Sem acesso direto ao encéfalo, seria difícil, se não impossível, escolher entre várias teorias rivais.

Felizmente, novas ferramentas para o estudo empírico dos processos mentais rapidamente tornaram-se disponíveis, e logo um significativo progresso foi feito nas análises celulares da mediação neural da visão, do tato e da ação em primatas intactos ao executarem comportamentos comuns. Registros unitários em neurônios e imagem não invasiva e técnicas de registro permitiram aos pesquisadores descrever como a atividade neural em diferentes vias sensoriais e motoras codifica os estímulos sensoriais e as ações planejadas. Além disso, métodos de imagem permitiram a visualização direta do encéfalo em seres humanos ao realizarem atividade mental, gerando informações acerca da atenção e de aspectos da consciência em condições controladas (Capítulo 20). Assim, pode-se agora estudar diretamente as representações neurais do ambiente e da ação motora pela comparação de registros celulares em primatas executando atividades com propósito com imagens de encéfalos humanos trabalhando.

As neurociências cognitivas, como praticadas atualmente, emergiram do desenvolvimento de quatro principais técnicas e conceitos. Primeiro, nas décadas de 1960 e 1970, técnicas foram desenvolvidas por Robert Wurtz e Edward Evarts no National Institutes of Health para o estudo da atividade de células unitárias no encéfalo de animais, incluindo primatas, ao realizarem comportamentos controlados, em laboratório. Isso permitiu aos investigadores correlacionar a atividade de populações específicas de neurônios com processos motores e de percepção específicos. A partir desses estudos com microeletrodos, pode-se compreender que os mecanismos de percepção são basicamente os mesmos em seres humanos, em macacos e mesmo em animais mais simples.

Esses estudos celulares em macacos também tornaram possível identificar a importância de diferentes combinações de áreas do encéfalo envolvidas em funções cognitivas específicas, como atenção e tomada de decisão. Essas abordagens mudaram a forma como a biologia do comportamento é estudada, tanto em animais experimentais quanto em seres humanos.

Segundo, progressos nas neurociências e na psicologia cognitiva estimularam um interesse renovado na análise comportamental de pacientes com lesões encefálicas que interferem no funcionamento mental. Essa área, a *neuropsicologia*, continuava sendo uma forte subespecialidade da neurologia na Europa, mas havia sido negligenciada durante um período nos Estados Unidos. Lesões de diferentes regiões do encéfalo podem resultar em defeitos cognitivos bastante específicos. Desse modo, as consequências comportamentais das lesões encefálicas expressam muito acerca da função de vias neurais específicas. Estudos com lesões mostraram que a cognição é o produto de diversos sistemas especializados, cada um deles com muitos componentes. Por exemplo, o sistema visual tem vias especializadas para o processamento de informação sobre cor e forma, por um lado, e sobre movimento, por outro.

Terceiro, o desenvolvimento de técnicas de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) e a ressonância magnética funcional (fMRI), assim como o desenvolvimento da magnetoencefalografia, tornou possível relacionar mudanças na atividade de grandes populações de neurônios com atos mentais específicos em seres humanos vivos (ver Capítulo 20). Esse progresso foi paralelo a dois outros avanços. O uso de corantes sensíveis à voltagem e ao cálcio permitiu o estudo da atividade neuronal em grandes grupos de neurônios, tanto *in vitro* quanto nos encéfalos de animais ao desempenharem comportamentos. Mais recentemente, a utilização de canais iônicos sensíveis à luz permitiu a ativação ou a inativação de neurônios específicos ou de grupos de neurônios nos circuitos neurais de animais intactos ao desempenharem comportamentos.

Finalmente, um avanço nos computadores e o surgimento de uma poderosa subdisciplina de ciência neural computacional tornaram possível modelar a atividade de grandes populações de neurônios e testar ideias acerca dos papéis de componentes específicos dos circuitos neurais no encéfalo em determinados comportamentos. Para entender a organização neural de um comportamento complexo como a fala, deve-se compreender não apenas as propriedades de células e vias individuais, mas também as propriedades de redes de circuitos no encéfalo. Embora as propriedades de rede dependam das propriedades dos neurônios individuais na rede, elas não são idênticas ou mesmo similares àquelas propriedades, sendo então uma propriedade *emergente* da forma como essas diferentes células são interconectadas.

Quando abordagens computacionais são combinadas a estudos comportamentais detalhados, como, por exemplo, o estudo psicofísico de um ato específico de percepção, a análise combinada pode ajudar a caracterizar as propriedades de um sistema. Assim, a psicofísica pode descrever o que o sistema é capaz de fazer, enquanto a modelagem computacional pode descrever como as propriedades de células constituintes podem explicar as propriedades do sistema dos circuitos neurais envolvidos (ver Apêndices E e F).

O trabalho de neurocientistas cognitivos e computacionais tem fornecido importantes informações acerca do funcionamento do encéfalo. Contudo, também levanta um

conjunto difícil de questões sobre a relação entre os processos neurofisiológicos e mentais observados e, em especial, entre esses processos biológicos celulares e a consciência. As respostas a essas questões ainda não são conhecidas, mas o mero fato de que cientistas estão buscando essas respostas é um grande avanço.

Para ilustrar como as neurociências cognitivas descrevem um ato mental, será resumido, nas próximas seções, o que as neurociências aprenderam sobre a representação do espaço pessoal no encéfalo (o próprio corpo de um indivíduo) e o espaço peripessoal, ao alcance do braço (o "espaço próximo"). Será visto como o encéfalo constrói representações mentais do espaço a partir de sinais de entrada sensoriais externos; como essa representação origina o espaço imaginado e lembrado, e como ela é selecionada pela ação, modificada pela experiência normal e distorcida por uma experiência anormal, como a perda de uma parte do corpo. Essa discussão ilustra um princípio-chave, que será considerado novamente no Capítulo 19, de que a ação tem um papel essencial na percepção. As funções cognitivas das áreas pré-motoras possibilitam a flexibilidade comportamental, impedindo o que, de outra forma, seria uma relação estereotipada entre os sinais de entrada sensoriais e os sinais de saída comportamentais. Pela interpretação dos sinais de entrada sensoriais, com base na experiência e no estado mental, esses processos cognitivos pré-motores delineiam o comportamento.

A representação neural do espaço é mais claramente evidente nos primeiros estágios do processamento sensorial – nas áreas primárias e de ordem superior do córtex somatossensorial –, onde toma a forma de um mapa dos sensores táteis sobre a superfície corporal. Será visto como esse mapa pode ser modificado após a perda de uma parte do corpo e como essas modificações podem criar uma representação fantasma. Também será visto como as representações do espaço pessoal e peripessoal diferem daquelas do espaço extrapessoal, além do alcance de um braço (o "espaço distante"), e como representações do espaço extrapessoal podem originar o espaço imaginado e lembrado.

O encéfalo tem uma representação ordenada do espaço pessoal

A representação neural da superfície corporal é um exemplo simples de uma representação interna, que tem sido bastante investigada no estudo do tato e da propriocepção. O tato fornece informações sobre as propriedades de objetos, como sua forma, textura e solidez; a propriocepção fornece informações sobre a posição estática e os movimentos dos dedos e dos membros.

Uma representação interna pode ser imaginada como certo padrão de atividade neural que tem pelo menos dois aspectos: (1) o padrão de ativação dentro de determinada população de neurônios (algumas células estão ativas e outras não) e (2) o padrão de disparo de células individuais.

Neurônios sensoriais com receptores na pele fazem a transdução da energia mecânica de um estímulo em sinais neurais que são transmitidos ao longo de vias que terminam em áreas somatossensoriais do lobo parietal do córtex cerebral (Figura 17-1). Cada via inclui uma ou mais estações de retransmissão sinápticas. Em cada estação, onde milhares de axônios aferentes terminam em um agrupamento de neurônios semelhantes, o arranjo das fibras pré-sinápticas preserva as relações espaciais dos receptores na superfície do corpo. Esse ordenamento somatotrópico cria assim um mapa neural da superfície corporal em cada estação sináptica no sistema somatossensorial – a informação vinda de receptores vizinhos na pele é retransmitida para células vizinhas em cada estação sináptica.

Os mapas neurais da superfície corporal foram inicialmente detectados em animais de laboratório pela utilização de registros rudimentares e técnicas de estimulação na superfície do giro pós-central do córtex parietal, a única porção do córtex acessível com as técnicas experimentais disponíveis na época. No final da década de 1930, Wade Marshall descobriu que podia produzir um potencial evocado no córtex tocando uma parte específica da superfície do corpo de um animal (Figura 17-2). Os potenciais evocados são sinais elétricos que representam a soma da atividade de milhares de células e são registrados com macroeletrodos externos sobre a superfície do encéfalo. O método de resposta evocada foi utilizado por Marshall, Clinton Woolsey e Phillip Bard para mapear a

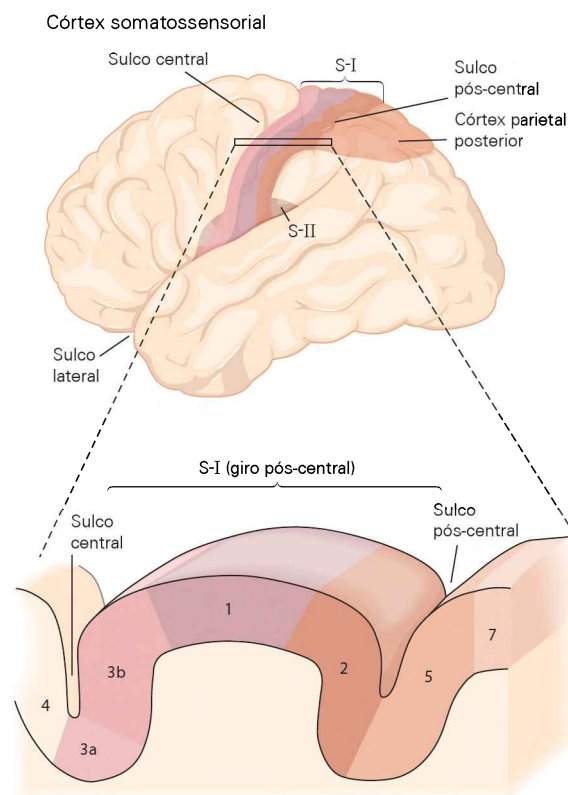



Figura 17-1 **O sistema somatossensorial no córtex cerebral.** Uma visão lateral de um hemisfério cerebral ilustra a localização do córtex somatossensorial primário no lobo parietal. O córtex somatossensorial tem três divisões principais: os córtices somatossensoriais primário (S-I) e secundário (S-II) e o córtex parietal posterior. Uma secção sagital mostra regiões citoarquitetônicas distintas em S-I (áreas 3a, 3b, 1 e 2 de Brodmann) o córtex parietal posterior adjacente (áreas 5 e 7) e o córtex motor (área 4).

Potenciais evocados no córtex somatossensorial

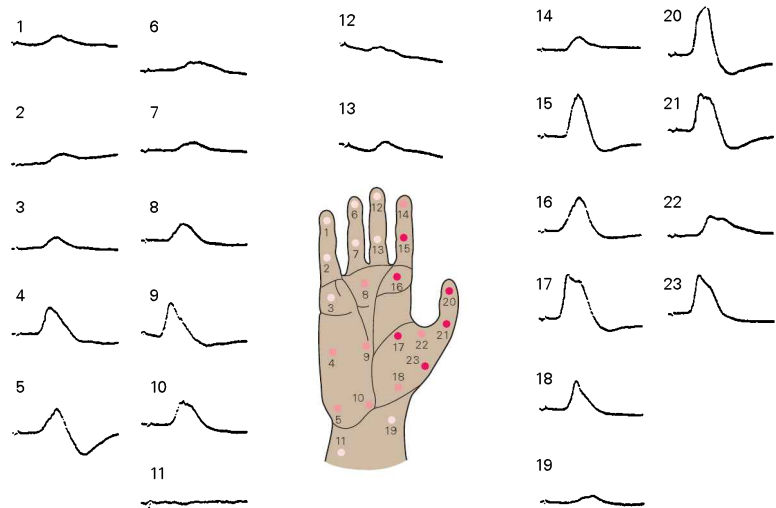



Figura 17-2 Potenciais evocados no córtex somatossensorial induzidos por estimulação da mão. Os potenciais evocados mostrados aqui são a soma das atividades de um grande grupo de neurônios no giro pós-central esquerdo de um macaco. Esses potenciais foram induzidos por um leve toque em diferentes pontos da palma direita. Os potenciais evocados eram mais fortes quando o polegar ou o indicador eram estimulados (pontos 15, 16, 17, 20, 21 e 23), e eram mais fracos quando era estimulado o dedo médio ou o dedo mínimo (pontos 1, 2, 3, 12 e 13). (Adaptada, com permissão, de Marshall, Woolsey e Bard, 1941.)

representação neural da superfície corporal no giro pós-central de macacos (Figura 17-3).

O córtex somatossensorial humano foi mapeado de modo semelhante no final da década de 1940, pelo neurocirurgião canadense Wilder Penfield, durante cirurgias para a epilepsia e outros distúrbios encefálicos. Trabalhando com pacientes conscientes sob anestesia local, Penfield estimulou vários pontos na superfície do giro pós-central, pedindo aos pacientes que relatassem o que sentiam. Esse procedimento era necessário para averiguar onde iniciava a epilepsia e, assim, evitar lesões em tecido encefálico saudável durante a cirurgia. Penfield descobriu que a ativação de populações específicas de células no giro pós-central simula de modo razoável a ativação natural dessas populações, produzindo sensações de tato e pressão na mão ou na perna contralateral. Desses estudos, Penfield construiu o mapa neural do corpo humano no córtex somatossensorial primário.

Nesse mapa, a perna é representada na área mais medial do córtex, seguida por tronco, braços, face e, finalmente, mais lateralmente, dentes, língua e esôfago. A área devotada a cada parte do corpo reflete a importância relativa daquela parte para a percepção sensorial. Desse modo, a área da face é grande em comparação com aquela da parte posterior da cabeça; aquela do dedo indicador é gigantesca comparada à área do dedão do pé, e o torso é representado na menor área de todas (Figura 17-4). Essas diferenças refletem diferenças na densidade de inervação em todo o corpo. Relações semelhantes são observadas em outros animais. Em coelhos, por exemplo, a face e o focinho têm as maiores representações corticais, pois são as superfícies sensoriais mais importantes para esses animais, que as utilizam para explorar seu ambiente (Figura 17-5).

O córtex possui um mapa da superfície receptiva sensorial para cada modalidade sensorial

Marshall prosseguiu seus estudos descobrindo que as superfícies receptivas para a visão e a audição, a retina e a cóclea também estão representadas topograficamente no córtex. Os esforços iniciais de Marshall para analisar esses mapas sensoriais do corpo sondaram apenas áreas limitadas do córtex, utilizando técnicas de pouca resolução espacial. Seu trabalho na área do tato levou à conclusão de que existe uma única grande representação da superfície do corpo no córtex cerebral. Estudos posteriores, com base em registros unitários de neurônios, revelaram quatro mapas bastante completos nas quatro áreas do córtex somatossensorial primário (Figura 17-6).

Embora cada uma das quatro áreas tenha essencialmente o mesmo mapa do corpo, cada área processa um tipo distinto de informação. A área 3a recebe informações de músculos e articulações, importantes para a propriocepção dos membros. A área 3b recebe informações da pele, importantes para o tato. Essa informação originária da pele é posteriormente processada na área 1 e, a seguir, combinada com informações dos músculos e das articulações na área 2. Isso explica por que uma pequena lesão na área 1 prejudica a discriminação tátil, enquanto uma pequena lesão na área 2 prejudica a capacidade de reconhecer a forma de um objeto que se está segurando.

Os mapas corticais do corpo representam a base para exames clínicos neurológicos acurados

A existência de mapas da superfície receptiva sensorial no encéfalo e de um mapa motor similar para o movimento explica por que a neurologia clínica pode ser uma disciplina de diagnóstico acurada, embora, por muitas décadas antes das técnicas de imagem encefálica, ela tenha se utilizado apenas das ferramentas mais simples: um cotonete, um alfinete, um diapasão, um martelo de Babinski. Por exemplo, distúrbios no sistema somatossensorial podem ser localizados com notável acurácia, pois há uma relação direta entre a organização anatômica das vias funcionais no encéfalo e comportamentos específicos de percepção ou motores.

Um exemplo notável dessa relação é a marcha jacksoniana, uma crise sensorial característica, descrita inicialmente pelo neurologista britânico John Hughlings Jackson. Nesse tipo de crise epiléptica, há, em adição à progressão motora, uma progressão sensorial. Dormência e parestesia (sensações incorretas, como queimação ou formigamento)

S-I
Parede anterior do giro pós-central
Superfície dorsal do giro pós-central
Superfície palmar
Superfície dorsal

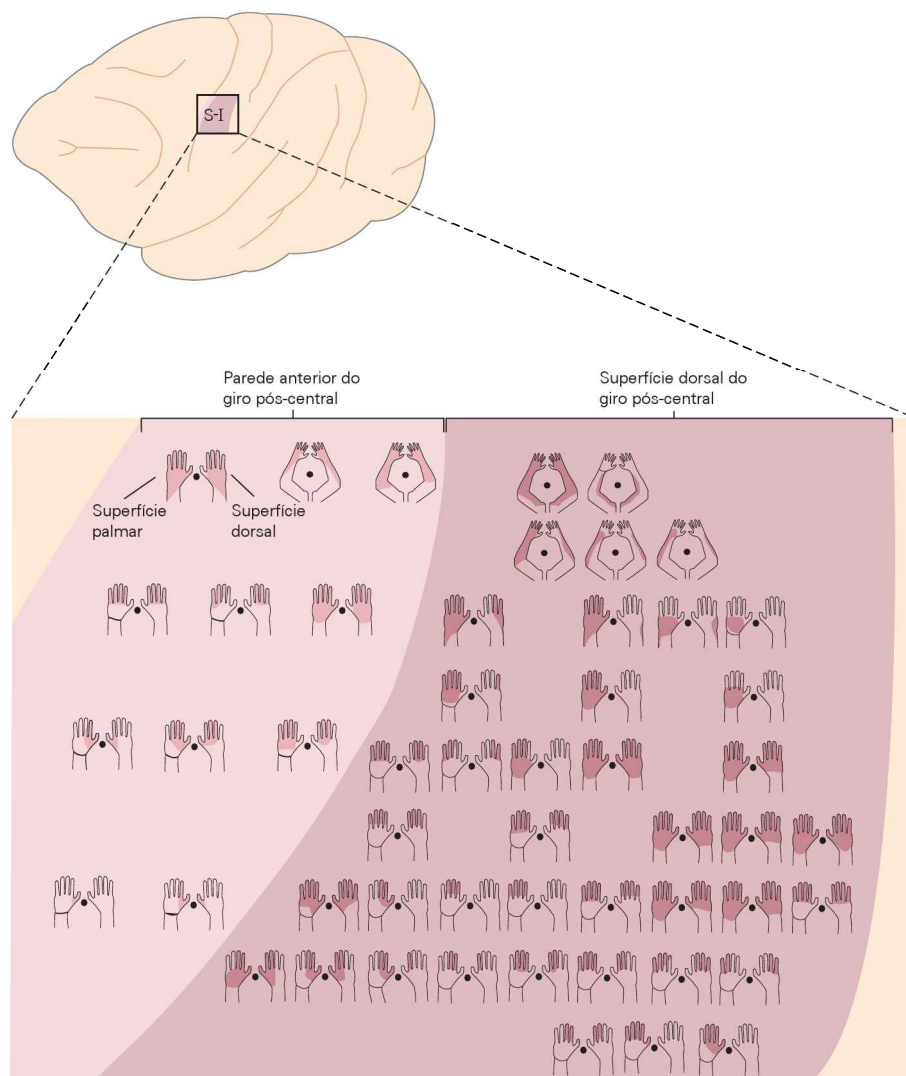



Figura 17-3 **Um mapa inicial da representação das mãos no córtex de um macaco.** Os registros foram feitos no córtex somatossensorial primário (S-I) no giro pós-central. A visão lateral do encéfalo mostra o local de registro. Locais nas áreas 3b e 1 de Brodmann que respondem à estimulação das superfícies palmar e dorsal da mão direita são identificados por **pontos escuros** em um mapa esquemático dessas áreas. A área da mão que evoca uma resposta em cada local é indicada pela **porção colorida** da mão. Os locais na parede anterior do giro pós-central estão aproximadamente nas áreas 3b e 3a (ver Figura 17-1). Os locais na superfície dorsal do giro pós-central estão aproximadamente na área 1. (Adaptada, com permissão, de Marshall, Woolsey e Bard, 1941.)

iniciam em um lugar e espalham-se por todo o corpo. Por exemplo, a dormência poderia começar na ponta dos dedos, espalhar-se para a mão, subir pelo braço, passar pelo ombro até as costas e descer para a perna do mesmo lado. Essa sequência é explicada pelo arranjo dos sinais de entrada oriundos do corpo no córtex somatossensorial (Figura 17-4); a crise inicia na região lateral do córtex, na área onde a mão está representada, e propaga-se ao longo do córtex em direção à linha média.

A representação interna do espaço pessoal pode ser modificada pela experiência

Até recentemente, acreditava-se que os mapas sensoriais da superfície do corpo no córtex eram conectados de modo permanente, e as vias desde os receptores na pele até o córtex eram fixas desde o início do desenvolvimento. No entanto, os mapas corticais podem mudar, mesmo em adultos, e detalhes desses mapas variam consideravelmente de um indivíduo para outro.

Para demonstrar que a experiência pode explicar essa variabilidade, macacos-da-noite foram treinados para tocar, com as pontas dos dedos médios, um disco que girava a fim de obterem alimento. Após diversos meses realizando esse procedimento, a área do córtex devotada às pontas dos dedos médios havia se expandido de modo considerável, enquanto aquela devotada às falanges proximais adjacentes, que não tinham sido utilizadas no experimento, havia reduzido de modo correspondente (Figura 17-7). Esses resultados demonstram que a utilização das pontas dos dedos pode reforçar conexões entre neurônios ao longo das vias somatossensoriais da pele para o córtex.

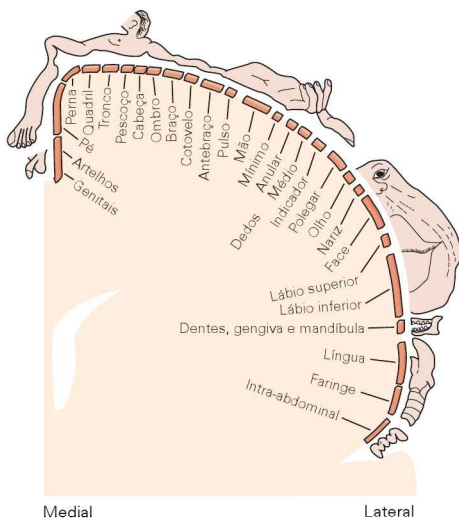



Figura 17-4 **As representações corticais das partes do corpo correspondem à importância sensorial de cada parte.** Cada uma das quatro áreas do córtex somatossensorial forma seu próprio mapa do corpo (ver Figura 17-6). O homúnculo sensorial aqui ilustrado tem como base o mapa do corpo na área 1 no giro pós-central. Essa área recebe sinais de receptores táteis na pele de todo o corpo. As áreas do córtex representando partes do corpo que são especialmente importantes para a discriminação tátil, como a ponta da língua, os dedos e a mão, são desproporcionalmente grandes, refletindo o maior grau de inervação dessas partes. (Adaptada, com permissão, de Penfield e Rasmussen, 1950.)

Mudanças notáveis nas conexões aferentes também podem ocorrer em função do desuso. Em um estudo com diversos macacos, um membro superior foi inutilizado pela secção de todos os nervos sensoriais do braço. Os animais foram monitorados por 10 anos ou mais. Em todos os macacos, a representação da face, onde a inervação permaneceu intacta, expandiu-se para a área do córtex adjacente, que representava a mão antes da desaferenciação. Como resultado, a estimulação da face evocava respostas na área do córtex que normalmente representava a mão. Essas alterações ocorreram em uma área ampla do córtex: um terço de todo o mapa corporal foi tomado por novas conexões originárias da face.

Como ocorrem essas mudanças? Acredita-se que conexões aferentes para neurônios no córtex somatossensorial sejam refinadas durante o desenvolvimento, quando os disparos de células pré e pós-sinápticas estão correlacionados. Acredita-se também que células que disparam juntas reforcem suas conexões. Michael Merzenich e colaboradores testaram essa ideia pela conexão cirúrgica da pele de dois dedos adjacentes em um macaco. Esse procedimento assegurou que os dedos conectados fossem sempre utilizados em conjunto, aumentando, portanto, a correlação de sinais da pele para esses dois dedos. O aumento da correlação dos sinais dos dedos adjacentes aboliu a descontinuidade aguda, normalmente evidente, entre as zonas do córtex somatossensorial que recebem sinais desses dedos. Assim, embora os padrões de conexões sejam programados geneticamente, eles também são modificados pela experiência.

A encefalografia magnética, um método para registrar o campo magnético produzido pela atividade elétrica local, tem sido utilizada para construir mapas corticais da mão com precisão de milímetros (Figura 17-8). Essa técnica tem sido usada para comparar a área da mão no córtex de adultos humanos normais com aquela de pacientes com uma fusão congênita dos dedos (sindactilia). Pacientes com essa síndrome não têm dedos individuais – sua mão é como um punho –, de modo que a atividade neural em uma parte da mão está sempre correlacionada com a atividade em todas as outras partes. A representação no córtex da mão de um paciente com sindactilia é consideravelmente menor que a de uma pessoa normal, e, nessa representação encolhida, os neurônios que recebem sinais dos dedos não estão organizados somatotopicamente (Figura 17-9A).

Quando, no entanto, os dedos de um paciente com sindactilia foram separados cirurgicamente, dentro de semanas cada novo dedo separado se tornou representado de forma individual no córtex. A nova organização neural ocupava uma área do córtex aproximadamente correspondente àquela de indivíduos normais, com distâncias normais entre cada dígito (Figura 17-9B).

Esses resultados levantam uma questão importante, que é ainda mais urgente para o estudo de membros-fantasma. Como as mudanças nos mapas corticais são interpretadas pelo encéfalo, e como elas definem a percepção? Muitos pacientes com membros amputados continuam a ter uma experiência sensorial vívida do membro ausente, um distúrbio conhecido como *síndrome do membro-fantasma*. O paciente sente a presença do membro ausente, sente seus movimentos e sente até mesmo que ele tenta apertar a mão de alguém que o cumprimenta, embora isso não seja mais

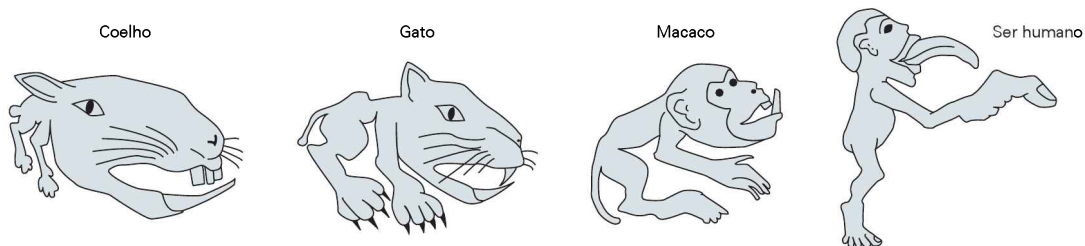



Figura 17-5 **Mapas somatossensoriais no córtex de diferentes espécies refletem diferentes sensibilidades somáticas.** Esses desenhos mostram a importância relativa de regiões corporais no córtex somatossensorial de quatro espécies, com base nos potenciais evocados no tálamo e no córtex.

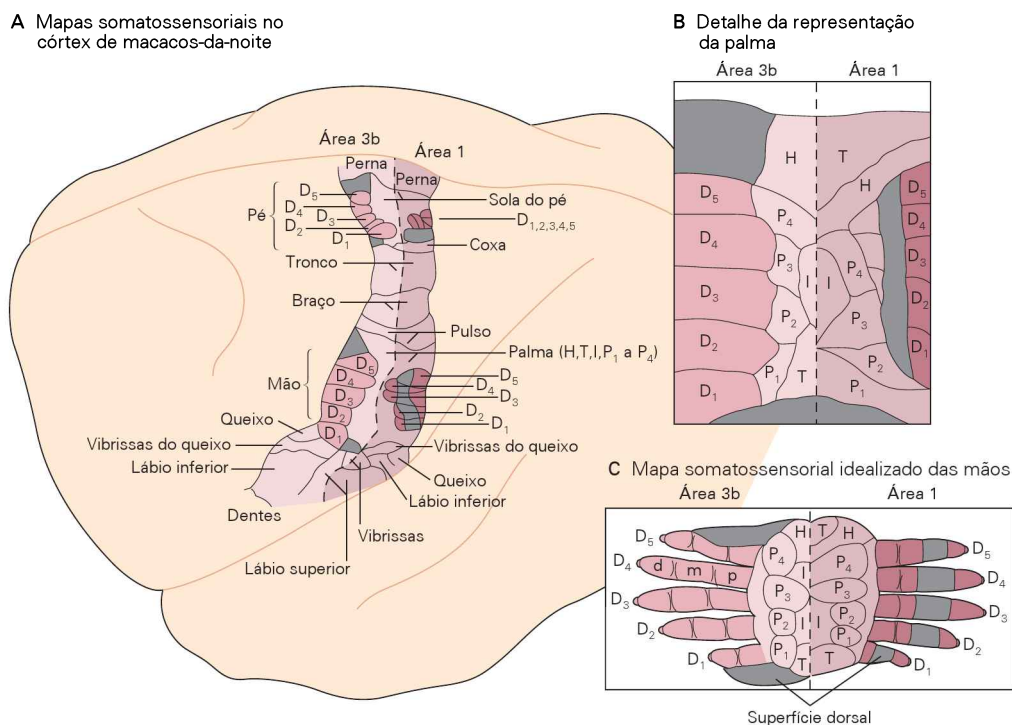



Figura 17-6 Cada uma das quatro áreas do córtex somatossensorial primário forma sua própria representação completa da superfície corporal. (Adaptada, com permissão, de Kaas et al., 1981.)

A. Mapas somatossensoriais do corpo nas áreas 3b e 1 de Brodmann são mostrados nessa visão dorsolateral do encéfalo de um macaco-da-noite. Os dois mapas são aproximadamente imagens especulares. Cada dedo das mãos e dos pés é representado individualmente (D_1 a D_5). As áreas 2 e 3a (não mostradas) têm uma organização semelhante.

B. Essa ilustração mais detalhada da representação da palma da mão nas áreas 3b e 1 mostra áreas delimitadas de representação das eminências palmares (P_4 a P_1), duas eminências insulares (**I**), duas eminências hipotenares (**H**) e duas eminências tenares (**T**).

C. Essa representação idealizada das mãos no córtex somatossensorial tem como base estudos de um grande número de macacos. As áreas do córtex dedicadas à palma e aos dedos refletem o grau de inervação de cada parte da mão. As cinco saliências digitais (D_1 a D_5) incluem segmentos distais, médios e proximais (**d**, **m**, **p**).

possível. Dores terríveis com frequência são sentidas no membro-fantasma.

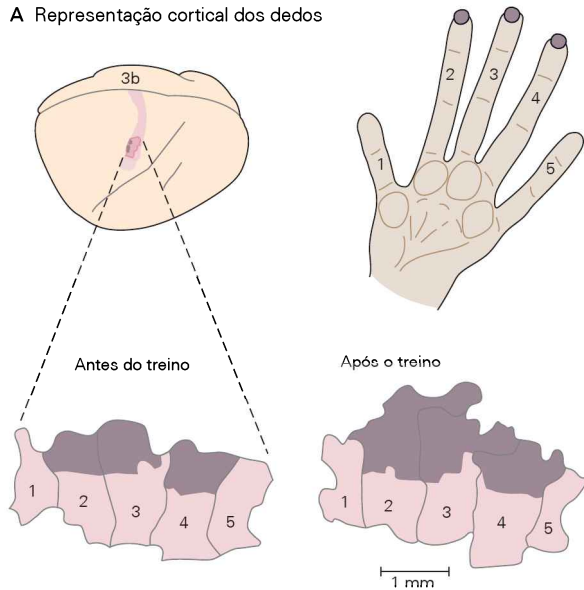
A sensação de membro-fantasma e a dor associada têm sido atribuídas a impulsos que entram na medula espinal oriundos da cicatriz de tecido nervoso no coto. De fato, a remoção da cicatriz ou a secção dos nervos sensoriais logo acima dela pode aliviar a dor em alguns casos. No entanto, estudos de imagem do córtex somatossensorial de pacientes que perderam uma mão sugerem que as sensações de membro-fantasma sejam causadas por um rearranjo de circuitos corticais. À medida que os aferentes que se originavam da mão perdida definham, as fibras aferentes adjacentes expandem-se para ocupar o lugar que eles ocupavam, assim como ocorre com os macacos com membros desaferenciados.

Em diversos pacientes, a área do córtex que representava a mão antes da amputação agora recebe aferentes de pelo menos uma outra região da pele. Isso foi denominado *remapeamento de sensações referidas*. Estímulos aplicados à face e à parte superior do braço são seletivamente capazes de determinar sensações referidas na mão-fantasma; ambas as áreas estão representadas no encéfalo em locais próximos à área da mão (Figura 17-10). Desse modo, mudanças no arranjo de aferentes sensoriais forçam mudanças na leitura do mapa sensorial – o encéfalo aprende a interpretar a atividade no sítio do córtex que recebe informação da face e da parte superior do braço como se fosse originada do membro amputado.

O espaço extrapessoal está representado no córtex associativo parietal posterior

Neurônios nas áreas 3a, 3b e 1 do córtex somatossensorial primário projetam-se para áreas unimodais de ordem superior do lobo parietal anterior (área 2 de Brodmann) e para áreas associativas multimodais no córtex parietal posterior (áreas 5 e 7 de Brodmann). Essas últimas também recebem sinais de entrada dos sistemas visual e auditivo e do hipocampo. As áreas associativas parietais integram assim informação somatossensorial com outras modalidades sensoriais para formar a percepção espacial de objetos no espaço extrapessoal ou espaço distante.

De fato, a conexão entre processos mentais superiores e células nervosas específicas foi demonstrada de modo mais notável nessas áreas associativas no córtex parietal posterior. Lesões nessa região produzem defeitos complexos na percepção do espaço pessoal ou peripessoal, na integração visuomotora e na atenção seletiva. Lesões no lobo

A Representação cortical dos dedos

B Campos receptivos corticais dos dedos

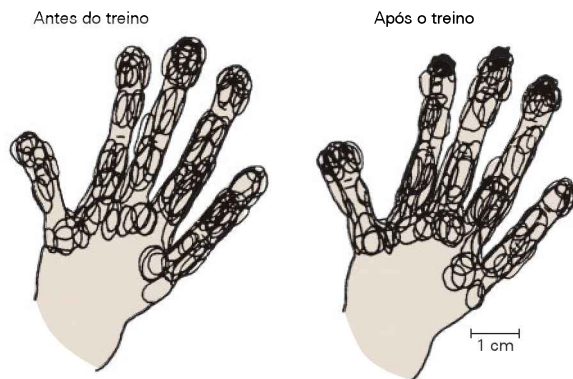



Figura 17-7 O maior uso de um dedo aumenta a representação cortical dele. (Adaptada, com permissão, de Jenkins et al., 1990.)

A. As regiões que representam as superfícies dos dígitos na área cortical 3b de um macaco adulto são mostradas três meses antes do treino e após o treino. Durante o treino, o macaco desempenha uma tarefa que requer o uso das pontas das falanges distais dos dígitos 2, 3 e, ocasionalmente, 4, durante 1 hora por dia. Após o treino, há um aumento substancial da representação cortical dos dedos estimulados (em **roxo**).

B. Todos os campos receptivos na superfície dos dígitos foram identificados antes e após o treino, para determinar locais de registro dentro da área 3b. O campo receptivo de um neurônio cortical é a área na pele onde uma estimulação tátil excita ou inibe uma célula. O treino aumenta o número de campos receptivos nas pontas distais das falanges dos dígitos 2, 3 e 4.

parietal posterior produzem agnosia para objetos, uma incapacidade modalidade-específica de reconhecer certos tipos de objetos, embora as vias sensoriais aferentes funcionem normalmente. Por exemplo, alguns pacientes com lesão parietal posterior são incapazes de reconhecer objetos por meio do tato (*astereognosia*). De fato, as agnosias mais comuns resultam de lesões no córtex parietal posterior.

Muitos pacientes com lesões parietais também mostram uma deficiência marcante na percepção de um lado de seus corpos. Por exemplo, muitos pacientes podem não vestir, despir ou lavar o lado afetado (*síndrome da negligência pessoal*). Eles podem até mesmo negar ou repudiar seu braço ou sua perna no lado esquerdo, chegando a perguntar: "Quem colocou esse braço na cama comigo?". Como a ideia de ter um membro esquerdo é estranha para eles, os pacientes também podem negar a paralisia nesse membro e tentar deixar o hospital prematuramente, pois sentem que nada está errado com eles. Tal negação acerca de uma doença ou incapacidade é denominada *anosognosia*.

Em alguns pacientes com lesões parietais no lado direito, a negligência sensorial é ampliada do espaço próximo para o espaço distante. Nesses casos, a capacidade de copiar o lado esquerdo de um desenho torna-se gravemente perturbada. O paciente pode desenhar as pétalas de uma flor apenas no lado direito. Quando lhe pedem que copie um relógio, o paciente pode ignorar os números à esquerda, tentar agrupar todos os números na metade direita ou desenhá-los de um lado escapando do relógio (Figura 17-11). Um exemplo particularmente notável de negligência espacial pode ser observado nos autorretratos feitos por um artista alemão que sofreu um acidente vascular encefálico que afetou seu córtex parietal posterior direito. Os retratos feitos nos dois meses após esse acidente vascular mostram uma profunda negligência do lado esquerdo da face (Figura 17-12).

A negligência espacial pode ser bastante seletiva. Alguns pacientes com síndrome de negligência após uma lesão no hemisfério direito têm deficiências na percepção da forma de objetos. Um paciente pode reconhecer um objeto completo, mas não todas as suas partes, embora as vias visuais estejam intactas (Figura 17-13).

Outra forma de negligência espacial é a negligência de metade de uma imagem recordada, denominada *negligência representacional*. Ela foi observada inicialmente pelo neurologista italiano Edoardo Bisiach em um grupo de pacientes em Milão, todos eles tendo lesões no lobo parietal direito. Foi pedido aos pacientes que imaginassem estar parados na principal praça pública da cidade, a Piazza del Duomo, de frente para a catedral, e que descrevessem de memória os prédios ao redor da praça (Figura 17-14). Esses pacientes foram capazes de identificar todos os prédios no lado direito da praça (ipsilateral à lesão), mas não conseguiam recordar os edifícios à esquerda, embora tais prédios lhes fossem completamente familiares. Pediu-se, então, aos pacientes que se imaginassem parados nos degraus da catedral olhando para a praça, invertendo-se, assim, os lados direito e esquerdo da praça. Foi então pedido que, imaginando-se nessa posição, identificassem os prédios ao redor da praça. Dessa vez, os pacientes identificaram apenas os prédios que antes não haviam conseguido descrever.

Esses resultados sugerem que a memória do espaço externo é percebida em relação ao ponto de observação, e não simplesmente em relação ao local dos objetos no ambiente. Esses pacientes milaneses claramente haviam armazenado uma memória completa de toda a praça e tinham acesso completo a essa memória. No entanto, quando lembravam a praça, eles negligenciavam a metade esquerda, dependendo do ponto de observação da imagem recordada, pois eram incapazes de evocar imagens associadas a seu lado esquerdo, contralateral ao sítio da lesão. Desse modo,

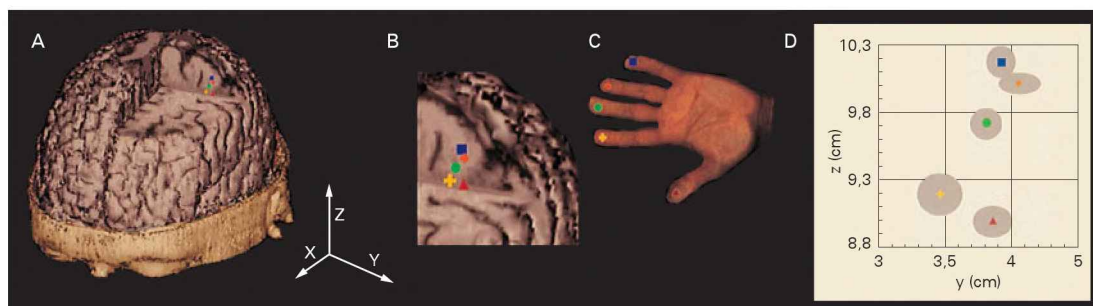



Figura 17-8 A representação da mão no córtex somatossensorial pode ser visualizada por encefalografia magnética. (Reproduzida, com permissão, de Mogilner et al., 1993.)

A-C. As áreas de representação dos dedos são indicadas em uma reconstrução tridimensional do encéfalo de um indivíduo (a legenda das cores é mostrada em C).

D. Um gráfico bidimensional do córtex na fase coronal mostra áreas delimitadas de representação para cada dedo. Os pontos mostrados são médias, as regiões **ovais em cinza** representam erros-padrão.

concluiu Bisiach, as memórias para cada metade do campo visual são acessadas por meio do hemisfério contralateral.

Estudos recentes utilizando PET indicam que, quando indivíduos normais fecham os olhos e imaginam um objeto, como a letra "a", a visualização recruta atividade no córtex visual primário, exatamente como quando um objeto real é visto com os olhos. Presume-se que pacientes com negligência representacional não tenham tal mecanismo de orientação. Assim, lesão no córtex parietal posterior, que prejudica a percepção visual em tempo real, também pode causar deficiências em imagens visuais lembradas ou imaginadas.

Grande parte do processamento mental é inconsciente

Em 1860, Herman Helmholtz, um dos pioneiros na aplicação de métodos físicos para a percepção, conseguiu medir a velocidade de condução do impulso nervoso, cerca de 90 m/s. Ele então prosseguiu no estudo do tempo de reação – o tempo que um indivíduo leva para reagir a um estímulo – e descobriu que a reação é muito mais lenta que o tempo necessário para a informação alcançar o encéfalo quando se considera apenas o tempo de condução. Isso fez Helmholtz perceber que o encéfalo deve precisar de uma quantidade de tempo considerável para processar a informação sensorial antes que ela alcance a percepção consciente. Helmholtz propôs que esse é o tempo que o encéfalo necessita para avaliar, transformar e redirecionar os sinais neurais antes de o indivíduo ter consciência do significado desses sinais. Essa *inferência inconsciente*, ele argumentou, é necessária para a percepção e o movimento voluntário.

No início do século XX, Sigmund Freud fez elaborações sobre a ideia de Helmholtz de que muito da atividade mental é inconsciente, sugerindo que muito da vida mental inconsciente não é um processo único, mas tem pelo menos três componentes: inconsciência implícita, dinâmica e pré-consciente. A inconsciência implícita é a inferência inconsciente de Helmholtz. Ela inclui, como será visto nos Capítulos 65 e 66, a memória implícita, o tipo de memória responsável pelo aprendizado de habilidades de percepção e motoras, a qual agora é atribuída ao estriado, ao cerebelo e à amígdala. O inconsciente dinâmico é parte da atividade mental inconsciente que envolve os conflitos, os pensamen-

Figura 17-9 A representação cortical da mão muda após uma cirurgia para correção de sindactilia dos dígitos 2 a 5. (Reproduzida, com permissão, de Mogilner et al., 1993.)

A. Um mapa pré-operatório mostra que a representação cortical dos dedos polegar, indicador, médio e mínimo é anormal e sem organização somatotópica. Por exemplo, a distância entre os locais de representação do polegar e do dedo mínimo é significativamente menor que o normal (ver Figura 17-8D).

B. Vinte e seis dias após a cirurgia de separação dos dígitos, a organização dos sinais de entrada que se originam dos dígitos é somatotópica. A distância entre os locais de representação do polegar e do dedo mínimo aumentou para 1,06 cm.

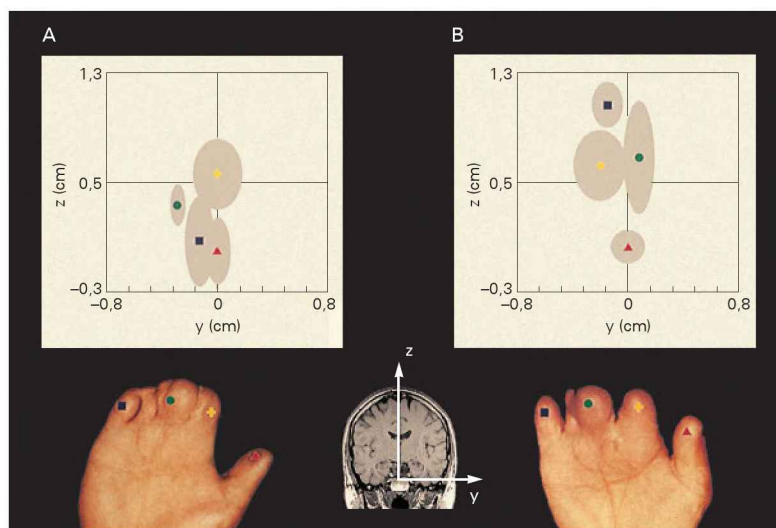
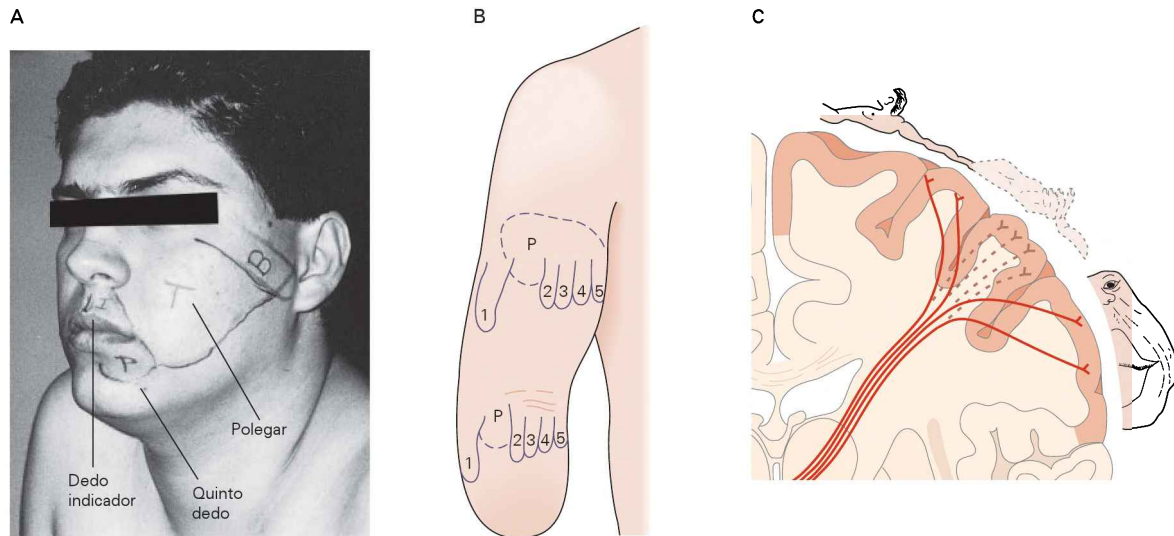



Figura 17-10 Sensações de membro-fantasma podem ser evocadas pela estimulação de determinadas áreas da pele. Pacientes que tiveram um braço amputado experimentam sensação da mão ausente quando suas faces e as partes superiores do braço são tocadas. (Reproduzida, com permissão, de Ramachandran, 1993.)

A. A face de um paciente cujo braço foi amputado acima do cotovelo esquerdo está marcada mostrando onde uma estimulação (toque da face com um cotonete) evoca determinada sensação referida dos dígitos-fantasma. Regiões do corpo que evocam sensações referidas são denominadas *campos de referência*. A estimulação da região marcada com T sempre evoca sensações do polegar-fantasma. A estimulação das áreas faciais marcadas com I, P e B evocam sensações relativas ao dedo indicador fantasma, à falange distal do polegar e à eminência tenar, respectivamente. O paciente foi testado quatro semanas após a amputação.

B. Outro paciente experimentava sensações referidas em duas áreas distintas do braço – uma área próxima à linha de amputação e uma segunda área 6 cm acima da prega do cotovelo – adicionalmente aos locais na face. Cada área de sensação referida é um mapa espacial preciso dos dígitos perdidos; os mapas são quase idênticos, exceto pela ausência das pontas dos dedos no mapa superior (P, palma). Quando o paciente imaginava fazer um movimento de pronação com a parte inferior de seu braço-fantasma, todo o mapa superior deslocava-se na mesma direção em cerca de 1,5 cm. A estimulação da região da pele entre esses dois mapas não determina sensações de membro-fantasma.

C. Porção de um homúnculo sensorial, mostrando como a área cortical que recebe sinais de entrada da mão é ladeada por regiões dedicadas à face e ao braço. Acredita-se que o rearranjo desses sinais corticais seja responsável por alguns tipos de sensação de membro-fantasma.

tos reprimidos e os impulsos sexuais ou agressivos. Esse componente dos processos mentais inconscientes foi o principal foco do trabalho de Freud. Finalmente, o inconsciente pré-consciente é aquela parte do inconsciente que é mais facilmente acessível à consciência. Esse componente está relacionado à organização e ao planejamento de ações imediatas, funções que agora são atribuídas ao córtex pré-frontal.

As ideias de Helmholtz e Freud de que grande parte da vida mental é inconsciente levantaram as seguintes questões relacionadas: O que sobra para a liberdade de ação? Qual a natureza do livre-arbítrio? Um grande passo para responder empiricamente a essas questões foi um estudo de Benjamin Libet. O estudo tinha como base uma descoberta anterior de que qualquer movimento voluntário é precedido por um *potencial de prontidão*, uma pequena resposta elétrica registrada na superfície do crânio, que ocorre cerca de um segundo antes do movimento. Libet pediu aos participantes da pesquisa que pensassem em um movimento que desejassem fazer e descobriu, com surpresa, que a percepção consciente de um participante de sua própria vontade de movimentar um dedo era precedida, e não se seguia, a um potencial de prontidão, e ocorria após um segundo inteiro. Assim, registrando a atividade neural, pode-se prever a vontade de um participante de movimentar um dedo antes que ele esteja consciente de seu próprio desejo de mover aquele dedo. Desse modo, aquilo que se consideram atos voluntários pode ter um passo inconsciente significativo.

A consciência é acessível à análise neurobiológica?

A consciência levanta problemas fundamentais para uma teoria biológica da mente

A investigação da natureza da negligência espacial e do livre-arbítrio aborda um dos grandes temas das neurociências cognitivas, e de fato de toda a ciência: a natureza da consciência. O caráter único da consciência tem atraído intenso interesse e gerado debates entre os filósofos da mente, pois é difícil ver como a consciência poderia ser explicada em termos físicos reducionistas.

No início deste livro, considerou-se que aquilo que comumente é chamado de *mente* é um conjunto de operações executadas pelo encéfalo. Uma vez que a consciência é uma propriedade fundamental da mente, ela também deve ser uma função do encéfalo e, em princípio, deveria ser possível identificar os circuitos neurais que a produzem. Contudo, antes que se possam desenvolver teorias da consciência que possam ser testadas pela ciência empírica, é necessário primeiro definir a consciência em termos operacionais.

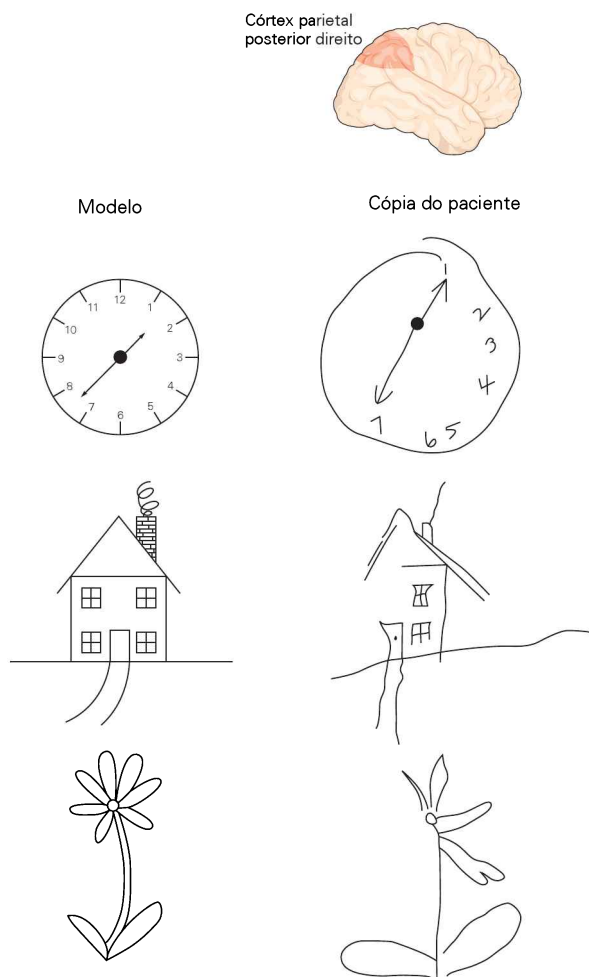



Figura 17-11 Os desenhos à direita foram feitos por pacientes com negligência visual unilateral após lesão do córtex parietal posterior direito. (Reproduzida, com permissão, de Bloom e Lazerson, 1988.)

Aqui se deve enfatizar que, em geral, os conceitos que os neurocientistas inicialmente utilizam para descrever os processos mentais – como o aprendizado, a memória ou a consciência – são aqueles desenvolvidos por filósofos. Esses conceitos foram formulados sem o conhecimento de como os processos mentais são mediados pelo encéfalo. Uma vez que os neurocientistas definem um processo mental específico em termos psicológicos – e pode-se agora fazê-lo com bastante precisão – eles podem então tentar localizar e analisar os sistemas neuronais que medeiam o processo. Essa abordagem, como será visto, pode agora ser aplicada até mesmo à consciência.

Comumente, pensa-se na consciência como um estado de autopercepção ou autoconsciência (*self-awareness*). Filósofos da mente, como John Searle e Thomas Nagel, definiram três características essenciais da autoconsciência: subjetividade, unidade e intencionalidade

A *subjetividade* da autoconsciência é a característica que impõe o maior desafio filosófico e científico. Cada indivíduo tem uma consciência de si próprio que é o centro da experiência. Cada indivíduo experimenta um mundo de sensações que sente como único e privado. A própria experiência parece muito mais real que a experiência dos outros. As próprias ideias, estados de humor e sensações – sucessos e desapontamentos, alegrias e dores – são experimentados diretamente, enquanto se podem apreciar apenas indiretamente as ideias, os estados de humor e as sensações de outras pessoas. Será que o aroma de lavanda que um indivíduo sente é idêntico à experiência da lavanda de outra pessoa? Essa não é simplesmente uma questão da capacidade sensorial. Mesmo quando as capacidades sensoriais são mensuravelmente idênticas, o aroma da lavanda não é determinado apenas pela lavanda, mas também pela história pessoal – a experiência que é recordada da memória – e, uma vez que a história das experiências é altamente individualizada, a lavanda pode não produzir a mesma sensação subjetiva em cada indivíduo.

Uma vez que se sabe como o aroma de lavanda é mediado por sinais neurais que anunciam a presença de moléculas químicas, como a sensação, a percepção consciente de um aroma, surge a partir de outras redes neurais do encéfalo?

O fato de que a experiência consciente é fundamentalmente subjetiva levanta a questão da possibilidade ou não de se determinar de modo objetivo algumas características da consciência que transcendem a experiência individual. Se os sentidos produzem apenas experiências subjetivas, poder-se-ia argumentar que, esses mesmos sentidos não podem ser o meio pelo qual virá uma compreensão objetiva da experiência.

A *unidade* da autoconsciência refere-se ao fato de que a experiência do mundo a qualquer dado momento é sentida como uma única experiência unificada. Todas as modalidades sensoriais estão mescladas em uma experiência única. Ao se sentar para jantar, o indivíduo experimenta a cadeira em suas costas, o som da música e o aroma frutado do vinho como conectados e simultâneos. Ao falar com seus companheiros de refeição, o faz em sentenças completas; o indivíduo está consciente de que está completando uma ideia, mas dá pouca ou nenhuma atenção ao processo de construir sentenças.

Finalmente, a autoconsciência tem *intencionalidade*, isto é, a experiência consciente conecta sucessivos momentos, e tem-se a sensação de que esses momentos sucessivos estão direcionados a algum objetivo.

Tempos atrás, essas características da consciência levaram alguns filósofos a uma visão dualista da mente, uma visão de que o corpo e a mente são substâncias muito diferentes – o corpo sendo físico e a mente existindo em algum meio espiritual, não físico. Hoje, quase todos os filósofos da mente concordam que aquilo que é chamado de consciência deriva de propriedades físicas do encéfalo. Pensadores da consciência dividem-se em dois grupos. O primeiro grupo, do qual Daniel Dennett é o mais proeminente representante, acredita não haver um problema da consciência. A consciência emerge de forma bastante simples de uma compreensão da atividade neuronal. De modo bastante semelhante ao que argumentava o neurólogo John Hughlings Jackson um século antes, Dennett argumenta que a consciência não é uma operação discreta do encéfalo, mas o resultado da atividade computacional das áreas associativas do encéfalo. O segundo grupo, que inclui Francis Crick, Christof Koch, John Searle, Thomas Nagel, Antonio

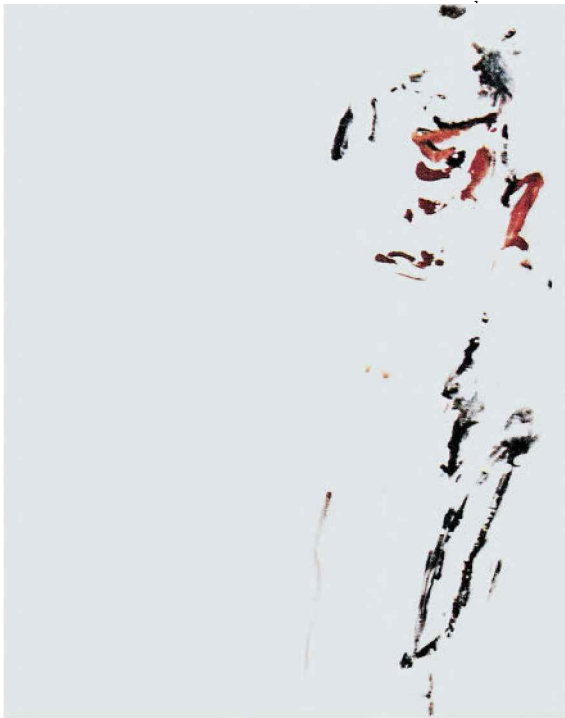



Figura 17-12 Autorretratos de um artista, após lesão em seu córtex parietal posterior direito. Cada retrato foi desenhado em um período diferente após o acidente vascular encefálico: aos 2 meses (**parte superior, à esquerda**), aos 3,5 meses (**parte superior, à direita**), aos 6 meses (**parte inferior, à esquerda**) e aos 9 meses (**parte inferior, à direita**), quando o artista estava basicamente recuperado. Os primeiros retratos mostram grave negligência do lado esquerdo da face, o lado oposto à lesão. (Reproduzida, com permissão, de Jung, 1974.)

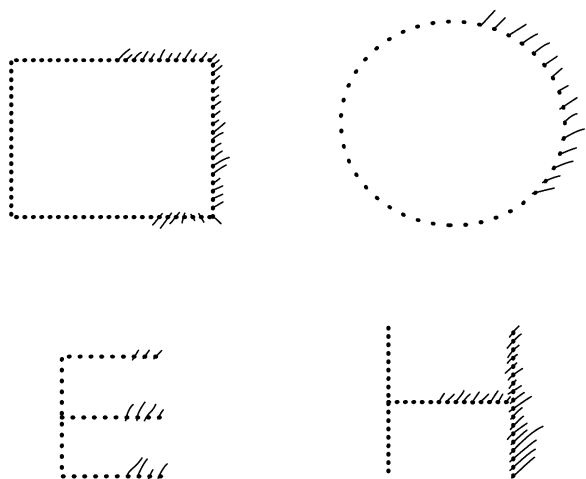
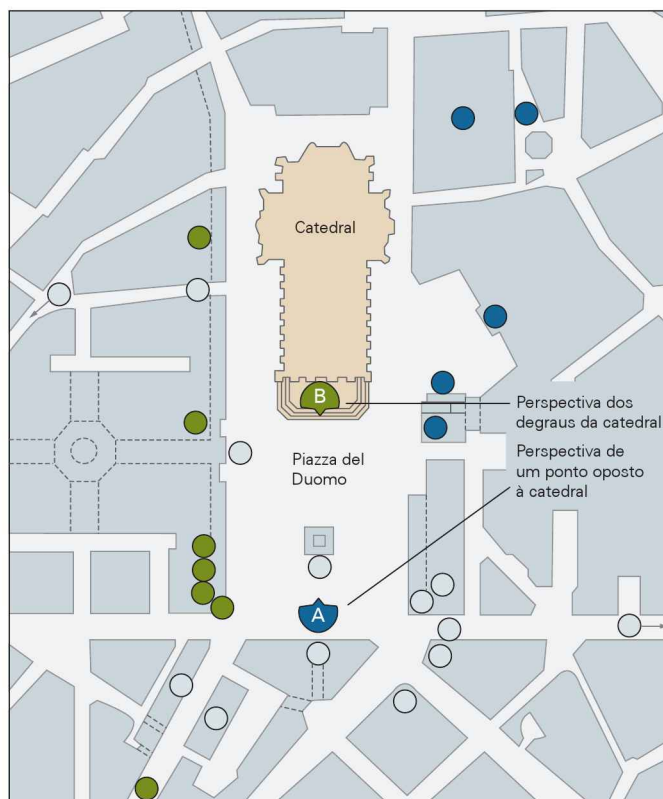



Figura 17-13 A negligência do espaço após lesão no córtex parietal posterior direito é seletiva. Foram mostrados aos pacientes desenhos nos quais as formas dos objetos eram delineadas por linhas pontilhadas (ou, no lugar dos pontos, outras formas pequenas), sendo então pedido que marcassem cada ponto com um lápis. As figuras acima mostram as respostas de uma paciente que negligenciou a metade esquerda de cada objeto, embora ela fosse capaz de relatar com precisão cada formato (quadrado, círculo, letra E, letra H). (Adaptada, com permissão, de Marshall e Halligan, 1995.)

Damasio e Gerald Edelman, acredita que a consciência seja um fenômeno discreto, e que as questões da subjetividade, da unidade e da intencionalidade devem ser confrontadas a fim de se entender como é construída a experiência.

Uma vez que a consciência tem propriedades que outras funções mentais não têm, uma explicação biológica apresenta um problema formidável, um problema tão inerentemente difícil que o filósofo Colin McGinn argumentou que a consciência é simplesmente inacessível ao estudo empírico, devido a limitações inerentes à inteligência humana. Assim como os macacos não podem entender a teoria quântica, os seres humanos não podem entender a consciência, argumenta McGinn. Por outro lado, Searle e Nagel argumentam que a consciência *é* acessível à análise, mas não tem sido possível explicá-la por ser uma propriedade do encéfalo altamente subjetiva e complexa, diferente de qualquer função do encéfalo entendida – de fato, diferente de qualquer outro tema de investigação científica.

Das três características da consciência, a subjetividade é a mais difícil de analisar empiricamente. Searle e Nagel ilustram a exata dificuldade do seguinte modo. Imaginando-se que se tenha sucesso no estudo da consciência de uma pessoa registrando a atividade elétrica de neurônios em uma região que se saiba ser importante para a consciência enquanto aquela pessoa desempenha determinada tarefa que requer atenção consciente. Como então se analisam os resultados? Pode-se dizer que os disparos de um grupo de neurônios *causam* uma experiência subjetiva privada? Será que uma rajada de potenciais de ação no tálamo e no córtex somatossensorial torna a informação consciente, de modo que a pessoa agora percebe um objeto em sua mão e o percebe como redondo ou quadrado, rígido ou maleável? Quais bases empíricas se tem para acreditar que, quando uma mãe olha para seu bebê, o disparo de células no córtex inferotemporal, relacionado ao reconhecimento de faces, causa o reconhecimento consciente da face do bebê?

Figura 17-14 Pacientes milaneses com lesões no córtex parietal posterior direito são capazes de lembrar apenas marcos localizados a sua direita na Piazza del Duomo, em Milão. Foi pedido aos pacientes que lembrassem prédios ou outros marcos a partir de dois pontos de observação na praça. Os **círculos azuis** no mapa representam prédios lembrados da perspectiva A, oposta à catedral; os **círculos verdes** representam prédios lembrados da perspectiva B, sobre os degraus da catedral. (Adaptada, com permissão, de Bisiach e Luzzatti, 1978.)

Ainda não se sabe, mesmo no caso mais simples, como os disparos de neurônios específicos levam à percepção consciente. De fato, Searle argumenta que nem mesmo se tem um modelo teórico adequado de como um fenômeno ontologicamente objetivo – sinais elétricos no encéfalo de outra pessoa – pode causar uma experiência ontologicamente subjetiva, como a dor. Uma vez que a consciência é irredutivelmente subjetiva, ela situa-se além do alcance da ciência como praticada hoje.

De modo semelhante, Nagel argumenta que, uma vez que a ciência atual tem uma abordagem essencialmente reducionista para compreender os fenômenos, ela não pode abordar o tema da consciência sem uma alteração significativa no método, em que os elementos da experiência subjetiva sejam definidos. Esses elementos provavelmente são componentes básicos da função encefálica, do mesmo modo que átomos e moléculas são componentes básicos da matéria. De acordo com Nagel, reduções de objeto para objeto não são problemáticas, pois é compreendido, pelo menos em princípio, como as propriedades de determinado tipo de matéria surgem a partir das moléculas de que ela é feita. O que falta são regras para extrapolar a experiência subjetiva a partir das propriedades psicoquímicas de células nervosas interconectadas.

Nagel argumenta que a completa falta de informação acerca dos elementos da experiência subjetiva não deve impedir o descobrimento de regras que relacionem fenômenos conscientes a processos celulares no encéfalo. De fato, Nagel acredita que o conhecimento necessário para se pensar acerca de um tipo mais fundamental de redução analítica – de algo subjetivo (experiência) para algo objetivo (físico) – possa ser obtido apenas por meio do acúmulo de informação da biologia celular. Apenas após se ter desenvolvido uma teoria da mente que agregue essa nova e fundamental redução é que as limitações do atual reducionismo tornar-se-ão evidentes. A descoberta dos componentes elementares da consciência subjetiva, argumenta Nagel, pode necessitar de uma revolução na biologia e, provavelmente, de uma completa transformação do pensamento científico.

A pesquisa neurobiológica acerca de processos cognitivos não depende de uma teoria específica da consciência

A maioria dos neurocientistas cujo trabalho atinge a questão da consciência não está necessariamente prevendo ou trabalhando no sentido de uma revolução no pensamento científico. Embora os neurocientistas que trabalham em temas como a percepção sensorial e a cognição devam lidar com as dificuldades de definir de modo experimental a consciência, essas dificuldades não parecem impedir pesquisas produtivas. O físico Steven Weinberg talvez expresse melhor essa atitude:

> "Não vejo como qualquer um além do George consiga saber como é ser o George. Por outro lado, posso facilmente acreditar que, pelo menos em princípio, seremos capazes de explicar de forma reducionista todo o comportamento do George, incluindo o que ele diz acerca de como se sente, e que a consciência será um dos conceitos emergentes de alto nível que aparecerão nessa equação."

De fato, as neurociências fizeram progressos consideráveis na compreensão da neurobiologia da percepção sensorial sem precisar considerar a experiência individual. A compreensão das bases neurais da percepção da cor e da forma, por exemplo, não requer a resolução prévia da questão de cada indivíduo ver ou não o mesmo azul. A despeito do fato de que a percepção de um objeto é construída pelo encéfalo a partir de informações sensoriais fragmentadas, e apesar das diferenças individuais determinadas pela experiência, a percepção de um objeto não é arbitrária e parece corresponder às propriedades físicas objetivas do objeto. O que não se entende é a fase entre os potenciais de ação e a percepção consciente do objeto.

Embora a subjetividade da consciência torne seu estudo neurobiológico especialmente difícil, em princípio tal estudo pode não ter dificuldades insuperáveis com a utilização dos métodos atuais. A natureza subjetiva da percepção não impede que uma pessoa estude objetivamente o que outra pessoa percebe. É possível correlacionar algumas regularidades da percepção com padrões específicos de atividade neuronal em diferentes indivíduos sob uma variedade de circunstâncias. Por quaisquer padrões razoáveis de explicação científica, a correlação entre um evento neural e um evento mental com base em critérios rigorosos deve ser uma aproximação inicial suficiente do processo neural mediando a operação mental. Por essa razão, Crick e Koch enfatizaram que o primeiro passo na análise da consciência é encontrar os correlatos neurais da consciência, o conjunto mínimo de eventos neurais que origina uma percepção consciente.

Encontrar os sistemas neurais que medeiam a consciência pode não ser simples. Gerald Edelman e Stanislas Dehaene argumentaram que os correlatos neurais da consciência provavelmente não estejam localizados, mas sim distribuídos amplamente pelo córtex cerebral e pelo tálamo. Há grandes evidências de transmissão maciça com pró-ação, assim como retroalimentação ou conexões recursivas entre áreas corticais, que Dehaene acredita possam ser essenciais para a conversão da percepção inconsciente em percepção consciente.

Em contrapartida, Crick e Koch acreditam que os correlatos neurais mais elementares da consciência provavelmente envolvam um conjunto pequeno de neurônios, e, portanto, deve ser possível determinar os circuitos neurais aos quais eles pertencem. Crick e Koch propuseram uma busca pela atividade neural que produz casos específicos de consciência, como a percepção do movimento de um objeto, sua forma e sua cor. Tendo feito isso, seria possível, eventualmente, estar em uma posição de satisfazer os critérios mais exigentes de Searle e Nagel: desenvolver uma teoria das correlações descobertas empiricamente e enunciar as leis de correlações entre fenômenos neurais e experiência subjetiva.

Uma vez que, em qualquer momento, pode-se estar consciente de um entre uma variedade de sons, aromas e objetos, assim como de ações, a consciência deve envolver um controle modulador sobre uma variedade de sistemas neurais. Desse modo, a consciência é necessária para muitos aspectos da atividade mental: a percepção visual, o pensamento, a emoção, a ação e a percepção de si próprio. Uma vez que se entende melhor o sistema visual, Crick e

Koch argumentam que os esforços devem ser focados na percepção visual e, em especial, em dois fenômenos: a rivalidade binocular e a atenção seletiva.

Estudos da rivalidade binocular identificaram circuitos que podem comutar a percepção visual de inconsciente para consciente

Quando duas imagens diferentes são apresentadas simultaneamente aos dois olhos – barras horizontais para um olho, barras verticais para o outro –, a percepção do indivíduo alterna-se de modo espontâneo de uma visão monocular para a outra. Erik Lumer e colaboradores descobriram em experimentos com imagem funcional que, sempre que um indivíduo muda sua percepção de um olho para o outro – de uma percepção consciente para a próxima –, três conjuntos de áreas corticais são recrutados. Um é a via visual ventral do lobo temporal, que está relacionada com a percepção de objetos e pessoas. Os outros são as regiões parietal e frontal, sabidamente envolvidas na atenção visual para o espaço. Lumer e colaboradores sugerem que as áreas frontal e parietal sejam fundamentais para a percepção consciente e que essas áreas focalizem a percepção consciente em representações internas específicas das imagens visuais.

Nikos Logothetis realizou análises semelhantes no nível de neurônios individuais e confirmou que a competição entre estímulos rivais nas duas metades do campo visual é resolvida depois na via ventral, no córtex temporal inferior e nas camadas inferiores do sulco temporal superior. Essas regiões, por sua vez, projetam e recebem conexões do córtex pré-frontal. À luz desses achados, Crick e Koch argumentaram que a via para a percepção visual consciente passa através do córtex temporal inferior para os córtices pré-frontal e parietal.

A atenção seletiva a estímulos visuais pode ser estudada no nível celular em primatas não humanos

A atenção seletiva na visão é outro ponto de partida útil para uma abordagem biológica celular no estudo da consciência. A qualquer dado momento, os indivíduos estão conscientes de apenas uma pequena fração dos estímulos sensoriais que os atingem. À medida que olha o mundo, o indivíduo foca a atenção nos objetos ou cenas específicos que têm especial interesse e exclui os outros.

Ao desviar os olhos de um livro que esteja lendo para olhar uma pessoa que esteja entrando na sala, o indivíduo não estará mais dando atenção às palavras na página do livro. Também não estará dando atenção à decoração da sala ou às outras pessoas que estejam presentes. Esse foco do aparato sensorial é uma característica essencial de todo o processamento sensorial, como William James inicialmente observou em seu *Princípios da Psicologia* (1890):

> "Milhões de itens [...] que nunca penetram apropriadamente a minha experiência são apresentados aos meus sentidos. Por quê? Porque não tenho interesse neles. Minha experiência é aquilo sobre o que eu concordo em prestar atenção [...] Todos sabem o que é a atenção. É a tomada de posse, pela mente, de forma clara e vívida, de um entre diversos objetos ou sequências de pensamento simultaneamente possíveis. O foco e a concentração da consciência são sua essência. Implica na retirada de algumas coisas com a finalidade de lidar efetivamente com outras."

Estudos celulares do córtex parietal posterior em macacos forneceram informações importantes acerca dos mecanismos neurais para o foco da atenção em objetos específicos do campo visual. Como os neurônios em outros centros de processamento visual, cada neurônio parietal dispara quando um estímulo visual entra em seu campo receptivo (ver Capítulo 25 para uma descrição dos campos receptivos de neurônios corticais no sistema visual). A força da resposta do neurônio depende de o macaco estar prestando atenção ao estímulo. A resposta é moderada quando o olhar do animal está dirigido para longe do estímulo, mas é vigorosa quando ele presta atenção ao estímulo (Figura 17-15).

Esses achados são consistentes com a observação clínica de que o córtex parietal esteja envolvido na focalização de objetos no espaço. A resposta do neurônio é independente de como o macaco reage ao estímulo. A taxa de disparos do neurônio aumenta na mesma intensidade se o animal meramente olha para o estímulo ou se tenta agarrá-lo enquanto continua a olhar para outro lugar (Figura 17-15). Essa independência é significativa, pois o córtex parietal posterior estabelece conexões com estruturas do córtex pré-frontal que estão envolvidas no planejamento e na execução de movimentos dos olhos e das mãos.

Quando um objeto induz imagens ligeiramente díspares nas duas retinas, não são vistas imagens duplas. Em vez disso, percebe-se um único objeto em frente ao plano de fixação ou atrás dele. Filmes em 3D e livros da série Olho Mágico* aproveitam-se desse fenômeno, mostrando imagens ligeiramente diferentes para cada olho, de modo a induzir uma percepção consciente de profundidade. Neurônios no córtex visual primário, a primeira estação sináptica do sistema visual no córtex cerebral, são sensíveis a essa disparidade nas retinas e poderiam então fornecer a base para a percepção de profundidade. Esses mesmos neurônios, contudo, respondem de modo diferente a imagens em preto e branco que mostram anticorrelação e são díspares – imagens nas quais cada pixel escuro apresentado a um olho corresponde a um pixel branco apresentado ao outro olho e vice-versa. Embora a sinapse neural deva originar uma percepção consciente de profundidade, essas imagens não são de fato percebidas como uma imagem única que tem profundidade; em vez disso, são tratadas como imagens rivais que se alternam. O indivíduo verá seja uma imagem branca sobre o preto, seja uma imagem preta sobre o branco, e essa comutação de percepção ocorre espontaneamente a cada poucos segundos, sem qualquer separação de profundidade.

Tanto a disparidade da retina quanto as imagens anticorrelacionadas produzem um reflexo ocular que ajusta os olhos a uma profundidade de campo igual ao plano da imagem onde o foco está fixado, e, ainda assim, imagens anticorrelacionadas não são percebidas como uma imagem com uma única profundidade de campo. O sinal de pro-

* N. de T. Uma série de livros com autoestereogramas, que criam a ilusão de cenas tridimensionais a partir de figuras bidimensionais.

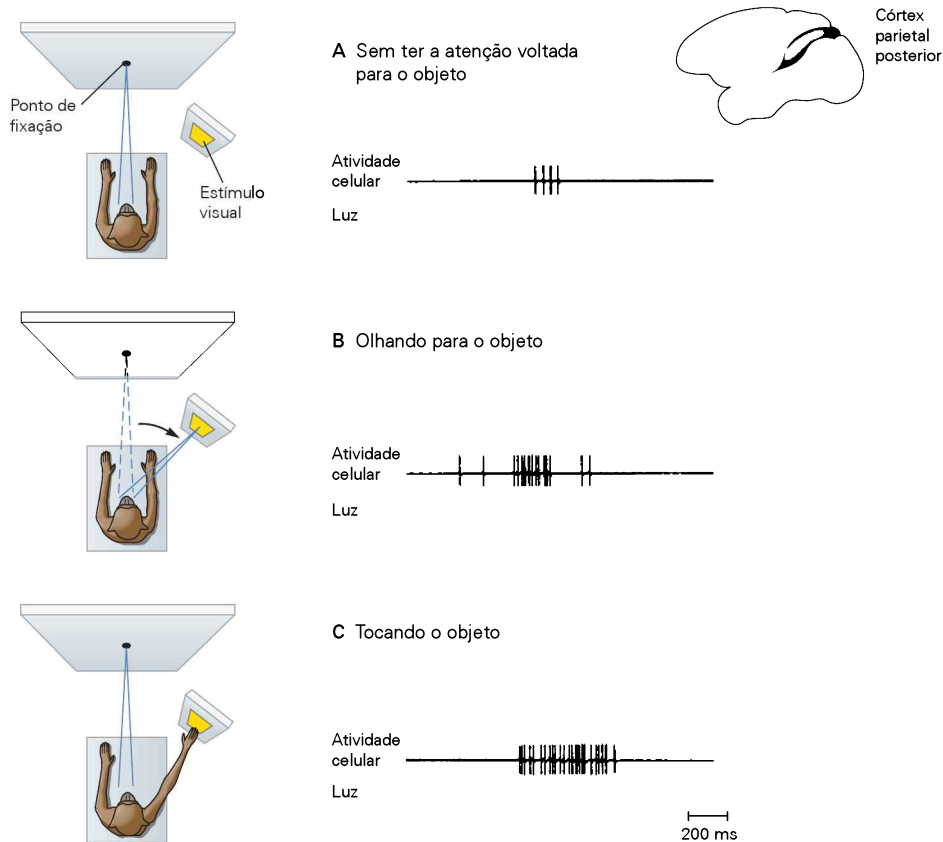



Figura 17-15 Neurônios no córtex parietal posterior de um macaco respondem com maior vigor a um estímulo quando o animal está atento a esse estímulo. (Reproduzida, com permissão, de Wurtz, Goldberg e Robinson, 1982.)

A. Um ponto luminoso determina apenas uns poucos potenciais de ação em uma célula quando o olhar do animal está dirigido a outra direção.

B. Os disparos da mesma célula aumentam quando os olhos do animal se movem para o estímulo.

C. Os disparos da célula aumentam ainda mais quando o macaco toca o ponto sem mover os olhos.

fundidade dispara uma resposta celular no córtex visual primário que não é percebida conscientemente e, desse modo, não tem um papel direto na percepção consciente da profundidade. Acredita-se que estágios posteriores do processamento visual sejam responsáveis pela percepção de profundidade e que, de alguma forma, rejeitem a informação de profundidade computada para imagens anticorrelacionadas no córtex visual primário.

Esse estudo é importante, pois mostra que a atividade neural pode ser dissociada da percepção consciente. Imagens anticorrelacionadas díspares são conscientemente percebidas como imagens rivais – o indivíduo vê um sinal de entrada ou o outro, mas não os vê fundidos em um único objeto. Neurônios no córtex visual primário, porém, detectam as imagens anticorrelacionadas fundidas e computam a profundidade da imagem fundida. Além disso, os olhos fazem movimentos automáticos de vergência para a profundidade calculada para a imagem fundida, que o encéfalo não percebe conscientemente.

Esses dados reforçam a ideia de que sinais de entrada sensoriais por si não originam a consciência; é necessária uma interpretação de alto nível desses sinais de entrada.

Como é codificada a autoconsciência no encéfalo?

Se a percepção visual atualmente é o exemplo de consciência mais tratável de modo experimental, é provável que a autoconsciência seja o problema mais profundo. Embora aspectos da autoconsciência sejam evidentes em primatas não humanos, a autoconsciência é central para a identidade humana e evoluiu em paralelo com a linguagem e com outras formas de comunicação simbólica.

Uma abordagem mais promissora para o estudo da consciência pode estar nos últimos avanços da prostética neural, que dá às pessoas a capacidade de modular voluntariamente sinais neurais a fim de alcançar um objetivo (mover um cursor sobre uma tela). Do mesmo modo, alguns indivíduos podem obter grande controle sobre a respiração ou os batimentos cardíacos. Esses feitos sugerem que estudos de como as pessoas conseguem controlar de modo consciente sinais que normalmente são inconscientes poderão lançar luz sobre os processos neurais da autoconsciência.

Visão geral

Para que os processos biológicos da cognição sejam apreendidos, é necessário tirar o foco do neurônio individual e

considerar como a informação é processada em redes neurais. Isso requer não apenas os métodos e as abordagens das neurociências celular e de sistemas, mas também informações da psicologia cognitiva.

As regiões anteriores do lobo parietal contêm representações internas elementares da superfície corporal e do espaço peripessoal, as quais podem ser modificadas pela experiência. A análise de tais modificações no córtex associativo parietal posterior indica que a atenção seletiva é um fator na integração da representação interna do corpo com o espaço extrapessoal. A representação do corpo é integrada com a representação do espaço visual real, imaginado ou lembrado, e a autoconsciência funciona dentro dessa representação integrada. De fato, o neuropsicólogo russo A. R. Luria sugeriu que porções do lobo parietal constituem o aspecto da organização cortical que é mais distintamente humano.

No entanto, é provável que, assim como há mais de uma forma de experiência espacial, também haja mais de uma forma de consciência, cada uma com diferentes representações neurais. Desse modo, Edelman e Damasio distinguem entre consciência primária (ou central) e consciência de alta ordem (ampliada). A consciência primária é a percepção consciente dos objetos no mundo, da capacidade de formar imagens mentais deles. Ela não é exclusiva dos seres humanos, sendo compartilhada por primatas não humanos e talvez por outros vertebrados também. Em contrapartida, a consciência de alta ordem envolve uma consciência de ser consciente e é unicamente humana. Ela permite um conceito de passado e futuro e, assim, a capacidade humana de pensar nas consequências das ações e dos sentimentos.

Em sua tentativa de desenvolver uma abordagem reducionista coerente para o estudo da consciência, Crick e Koch iniciaram com a visão de Sigmund Freud de que a maior parte das funções é inconsciente, incluindo grande parte do pensamento. Há consciência apenas da representação sensorial das atividades mentais. Em 1923, Freud escreveu: "A ideia surgiu em nós como uma nova descoberta, de que apenas algo que em certo momento foi uma percepção pode se tornar consciente, e que qualquer coisa que surgir de dentro (exceto pelos sentimentos) e que busca se tornar consciente deve tentar se transformar em percepção externa".

Para estudar a consciência, é preciso basear-se em relatos pessoais (subjetivos) de percepção. Assim sendo, uma definição empírica da consciência deve levar em conta as saídas comportamentais (ações), que são parte integral, não apenas do estudo, mas do conceito de consciência.

Intuitivamente, acredita-se que uma percepção consciente seja aquela que possa ser descrita em palavras. O que são palavras? São sons associados com percepções sensoriais, com base em um conjunto de regras para manipular esses sons (i.e., a linguagem). Desse modo, as percepções conscientes poderiam ser consideradas aquelas cujas percepções podem ser flexivelmente ligadas a ações com base em regras abstratas.

Se, enquanto um indivíduo estiver dormindo, uma mosca pousar em sua face e ele a espantar, essa ação não indica consciência. Ela provavelmente seja mediada por vias reflexas (similares às vias que medeiam a convergência óptica sobre imagens rivais). No entanto, se for pedido que o indivíduo levante a mão direita ao sentir um toque leve e a mão esquerda ao sentir um estímulo frio, ele apenas poderá realizar tal tipo de ação se estiver acordado e consciente do estímulo. Percepções conscientes são aquelas que podem, em princípio, conectar-se a respostas comportamentais voluntárias. Essa ideia explica por que correlatos da consciência aparecem em áreas de alto nível que também estão associadas a ações, como os córtices parietal e pré-frontal.

Eric R. Kandel

Leituras selecionadas

Beaumont JG. 1983. *Introduction to Neuropsychology.* New York: Guilford.

Block N, Flanagan O, Güzeldere G (eds). 1997. *The Nature of Consciousness: Philosophical Debates.* Cambridge, MA: MIT Press.

Crick F, Koch C. 2003. A framework for consciousness. Nat Neurosci 6:119–126.

Damasio AR. 1999. *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness.* New York: Harcourt Brace.

Edelman GM. 2004. *Wider Than the Sky: The Phenomenal Gift of Consciousness.* New Haven, CT: Yale University Press.

Farber IB, Churchland PS. 1995. Consciousness and the neurosciences: philosophical and theoretical issues. In: M Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences,* pp. 1295–1306. Cambridge, MA: MIT Press.

Feinberg TE, Farah M. 2003. *Behavioral Neurology and Neuropsychology.* New York: McGraw-Hill.

Koch C. 2004. *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach.* Englewood, CO: Roberts.

Kolb B, Whishaw IQ. 1995. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 4th ed. New York: Freeman.

Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl DK. 1983. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential): the unconscious initiation of a freely voluntary act. Brain 106:623–642.

Lumer ED, Friston KJ, Rees G. 1998. Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. Science 280:1930–1934.

McCarthy RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic.

McGinn C. 1999. Can we ever understand consciousness? Review of *Mind, Language, and Society: Philosophy in the Real World,* JR Searle (New York: Basic Books) and *On the Contrary: Critical Essays,* 1987–1997, PM Churchland and PS Churchland (Bradford/MIT Press, Cambridge, MA.) NY Rev Books 46 (Jun 10, 1999):44–48. Available online at http://www.nybooks.com/articles/archives/1999/jun/10/can-we-ever-understand-consciousness/?pagination=false

Ramachandran VS, Blakeslee S. 1998. *Phantom in the Brain: Probing the Mysteries of the Human Mind.* New York: William Morrow.

Weiskrantz L. 1997. *Consciousness Lost and Found.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Referências

Andersen RA. 1987. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology,* Sect. 1 *The Nervous System.* Vol. 5 *Higher Functions of the Brain,* Pt. 2, pp. 483–518. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Bisiach E, Luzzatti C. 1978. Unilateral neglect of representational space. Cortex 14:129–133.

Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. Annu Rev Neurosci 33: 1–21.

Bloom F, Lazerson A. 1988. *Brain, Mind and Behavior,* 2nd ed., p. 300. New York: Freeman.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL, 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex: I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755–772.

Chomsky N. 1968. Language and the mind. Psychol Today 1:48–68.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. 1993. A PET study of visuospatial attention. J Neurosci 13:1202–1226.

Crick F, Koch C. 1990. Towards a neurobiological theory of consciousness. Semin Neurosci 2:263–275.

Darian-Smith I. 1982. Touch in primates. Annu Rev Psychol 33:155–194.

Dehaene S, Changeux J-P. 2011. Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing. Neuron 70:201–227.

Dennett D. 1991. *Consciousness Explained.* Boston: Little Brown.

Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1996. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? Nature 382:626–628.

Freud S. 1915. *The Unconscious.* [Standard Edition 14:159–204.] London: Hogarth Press.

Freud S. 1923. *The Ego and the Id.* [Standard Edition 19:1–59.] London: Hogarth Press.

Gardner EP, Hamalainen HA, Palmer CI, Warren S. 1989. Touching the outside world: representation of motion and direction within primary somatosensory cortex. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies,* pp. 49–66. New York: Oxford University Press.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. J Physiol 283:523–537.

Jackson JH. 1915. On affections of speech from diseases of the brain. Brain 38:107–174.

James W. [1890] 1950. *The Principles of Psychology.* New York: Dover.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol 63:83–104.

Jung R. 1974. Neuropsychologie und Neurophysiologie des Kontur und Formensehens in Zeichnerei und Malerei. In: Wieck HH (ed). *Psycho-pathologie Musischer Bestaltungen,* pp. 29–88. Stuttgart: Schaltauer.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM. 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. Science 204:521–523.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium,* pp. 237–261. Cambridge, MA: MIT Press.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 3rd ed. New York: Freeman.

Luria A. 1980. *Higher Cortical Functions in Man.* New York: Basic Books.

Marshall JC, Halligan PW. 1995. Seeing the forest but only half the trees? Nature 373:521–523.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1–24.

McGinn C. 1997. Consciousness. In: *The Character of Mind,* 2nd ed., pp. 40–48. Oxford: Oxford Univ. Press.

Mesulam M-M. 1985. *Principles of Behavioral Neurology.* Philadelphia, PA: F.A. Davis.

Mogilner A, Grossman JA, Ribraly V, Joliot M, Volkmann J, Rappaport D, Beasley RW, Llinas RR. 1993. Somato-sensory cortical plasticity in adult humans revealed by magneto-encephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 9:3593–3597.

Mountcastle VB. 1984. Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In: I. Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology.* Sect. 1, Vol. III, Pt. 2, pp. 789–878. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Nagel T. 1993. What is the mind-body problem? In: GR Block, J Marsh (eds). *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness. (Ciba Foundation Symposium 174).* Chichester, United Kingdom: John Wiley.

Neisser U. 1967. *Cognitive Psychology,* p. 3. New York: Appleton--Century Crofts.

Pandya DN, Seltzer B. 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends Neurosci 5:386–390.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man.* New York: Macmillan.

Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP, Mishkin M. 1987. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. Science 237:417–420.

Posner MI, Dahaene S. 1994. Attentional networks. Trends Neurosci 17:75–79.

Ramachandran VS. 1993. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 90:10413–10420.

Salzman CD, Belova MA, Paton JJ. 2005. Beetles, boxes and brain cells: neural mechanisms underlying valuation and learning. Curr Opin Neurobiol 6:721–729.

Searle JR. 1998. How to study consciousness scientifically. In: K Fuxe, S Grillner, T Hökfelt, L Olson, LF Agnati (eds). *Towards an Understanding of Integrative Brain Function,* pp. 379–387. Amsterdam: Elsevier.

Shadlen M. 1997. Look but don't touch or vice versa. Nature 386:122–123.

Skinner BF. 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis.* New York: Appleton-Century-Crofts.

Snyder LH, Batista AP, Anderson RA. 1997. Coding for intention in the posterior parietal cortex. Nature 386:167–170.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies.* New York: Macmillan.

Tolman EC. 1932. *Purposive Behavior in Animals and Men.* New York: Appleton-Century-Crofts.

Vallbo ÅB, Olsson KÅ, Westberg KG, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand: sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727–749.

Watson JB. 1930. *Behaviorism.* New York: W.W. Norton, Chicago: University of Chicago Press.

Weinberg S. 1995. Reductionism redux. Review of *Nature's Imagination: The Frontiers of Scientific Vision,* J Cornwell, ed. NY Rev Books 42 (Oct 5, 1995):39–42. Available online at http://www.nybooks.com/articles/archives/1995/oct/05/reductionism--redux/?pagination=false

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. Sci Am 246:124–135.

18

A organização da cognição

Áreas do córtex funcionalmente relacionadas estão situadas próximas

A informação sensorial é processada no córtex em vias seriais

Vias paralelas em cada modalidade sensorial levam a áreas associativas dorsais e ventrais

A via visual dorsal leva informação espacial para o córtex associativo parietal

A via visual ventral processa informação acerca da forma e leva essa informação ao córtex associativo temporal

O comportamento motor dirigido a um objetivo é controlado pelo lobo frontal

O córtex pré-frontal é importante para o controle executivo do comportamento

O córtex pré-frontal dorsolateral contribui para o controle cognitivo do comportamento

O córtex pré-frontal orbital-ventromedial contribui para o controle emocional do comportamento

O córtex associativo límbico é a porta de entrada para o sistema hipocampal de memória

Visão geral

No capítulo anterior, foi examinado como a atividade unitária (individual) de células nervosas pode estar relacionada com as representações internas necessárias para tarefas cognitivas simples. Neste capítulo, é considerada a organização anatômica e fisiológica do córtex, por meio da qual as atividades de populações de neurônios medeiam aspectos complexos da cognição. Para esse propósito, essa organização é delineada a partir de informações que emergiram de estudos acerca dos mecanismos neurais da cognição em macacos e de estudos de prejuízos cognitivos que resultam de lesões encefálicas em seres humanos. No capítulo que se segue, essa análise será ampliada para o córtex pré-motor e o controle do movimento voluntário. No Capítulo 20, será discutido como os estudos da cognição em seres humanos usando técnicas de neuroimagem são consistentes com os achados de estudos experimentais e clínicos.

As funções cognitivas são mediadas por áreas especializadas do neocórtex, distribuídas nos hemisférios cerebrais em um arranjo ordenado. Isso já estava bem estabelecido em 1962, quando Alexander Luria publicou *Higher Cortical Functions in Man*, um livro que foi um marco na área. Neurólogos da geração de Luria sabiam que lesões em sítios vizinhos na superfície cortical tendem a produzir sintomas relacionados. Por exemplo, lesões no córtex occipital originam deficiências visuais de baixa ordem (cegueira cortical), ao passo que lesões no córtex temporal adjacente resultam em deficiências visuais de alta ordem (agnosia de objetos). Do mesmo modo, lesões no setor posterior do lobo frontal originam deficiências motoras de baixa ordem (fraqueza e paralisia); já lesões mais anteriores originam deficiências de alta ordem do controle executivo (a síndrome pré-frontal). Como podem ser explicadas essas observações?

Luria propôs que os córtices sensorial e motor compreendem múltiplas subáreas especializadas que estão conectadas hierarquicamente. Uma área sensorial primária situa-se próxima a uma área sensorial secundária, que, por sua vez, estabelece limite com uma área terciária. Essas áreas têm funções progressivamente mais complexas, culminando na integração de múltiplas modalidades sensoriais nas áreas terciárias. As áreas no lobo frontal relacionadas ao comportamento motor estão organizadas de modo semelhante. O córtex motor primário situa-se próximo à área motora secundária (o córtex pré-motor), que, por sua vez, está ao lado de uma área terciária, o córtex pré-frontal, envolvido no controle executivo do comportamento. No esquema de Luria, a informação sensorial flui para o sistema nervoso central através de uma série de estações de retransmissão sinápticas, das áreas sensoriais primárias para as secundárias e daí para as terciárias, enquanto os comandos motores fluem das áreas motoras terciárias para

as secundárias e daí para as primárias. As áreas terciárias, no pico dessas hierarquias sensoriais e motoras, interagem e são o berço da função cognitiva.

Mais de 45 anos após a publicação do livro de Luria, esses princípios gerais ainda são aceitos. A compreensão atual dos sistemas neurais da cognição, no entanto, é muito mais rica que aquela de Luria e seus contemporâneos, em grande parte devido a novas metodologias.

Áreas do córtex funcionalmente relacionadas estão situadas próximas

O córtex de cada hemisfério cerebral é uma lâmina contínua de matéria cinzenta. No nível mais simples, ele consiste em cinco lobos, como ilustrado na Figura 18-1. Dentro de cada um desses lobos, o córtex é subdividido em áreas definidas de modo anatômico e funcional.

Áreas funcionais são distinguidas por sua estrutura celular, conectividade e propriedades de resposta fisiológica dos neurônios. A identificação das funções de uma área cortical requer a caracterização das condições comportamentais em que seus neurônios estão eletricamente ativos (por meio de registros unitários de neurônios) e a determinação de suas conexões anatômicas com outras áreas (por meio de traçadores neuroanatômicos).

Esses métodos invasivos não podem ser utilizados em seres humanos, exceto em raras circunstâncias, nas quais existe benefício clínico. Como consequência, os principais avanços na identificação da função de áreas do córtex determinadas de modo anatômico ou fisiológico vieram de estudos utilizando animais, em especial o macaco rhesus, uma espécie de macaco (*Macaca*) do Velho Mundo. Os macacos do Velho Mundo são os parentes vivos mais próximos dos seres humanos, excluindo-se outros hominídeos; assim como os seres humanos, eles são capazes de realizar tarefas exigentes, que necessitam de capacidades cognitivas bem desenvolvidas, como atenção, memória e discriminação de padrões.

Nesses animais, uma região do córtex é definida como funcionalmente distinta se os neurônios nela tiverem propriedades funcionais similares (como responder a tipos semelhantes de estimulação visual) e conexões comuns (como receber os mesmos sinais de entrada do córtex visual primário). Além disso, para ser classificada como uma área de baixa ordem do córtex sensorial ou motor, os neurônios daquela área devem estar organizados em um mapa neural único e coerente da periferia sensorial ou motora. O número de áreas funcionalmente distintas identificadas por esses critérios (Figura 18-1) é muito maior que o número de áreas definidas de modo citoarquitetônico, pois uma área com células anatomicamente semelhantes pode conter diversas áreas distintas em termos funcionais e de conexões.

Uns poucos preceitos simples governam a organização das áreas funcionais no córtex cerebral desse gênero de macaco: (1) todas as áreas se enquadram em umas poucas categorias funcionais principais; (2) áreas em dada categoria ocupam uma porção contínua e delimitada da lâmina cortical, e (3) áreas funcionalmente relacionadas ocupam sítios vizinhos (Figura 18-2).

A informação sensorial é processada no córtex em vias seriais

Ao se analisar como as áreas do córtex cerebral atuam em conjunto para produzir o comportamento, é útil questionar, como no estudo das organizações sociais, quem determina as funções para quem? As áreas corticais comunicam-se por meio de feixes de axônios que seguem juntos em tratos identificáveis. Como resultado de estudos utilizando traçadores neuroanatômicos em macacos, os tratos (ou projeções) neurais que seguem de área para área estão agora bem determinados. Um corante injetado em uma população de neurônios é levado por transporte axonal a grupos de neurônios distantes, que podem ser identificados por estarem marcados com o corante (ver Quadro 4-2).

Esses estudos utilizando traçadores confirmaram a ideia de Luria de que as áreas sensoriais do córtex estão organizadas hierarquicamente. Em cada sistema sensorial (visual, auditivo, etc.), sinais da periferia chegam a uma área sensorial primária, como o córtex visual primário (V1), o córtex auditivo primário (A1) ou o córtex somatossensorial primário (S-I).

As *áreas sensoriais primárias* têm quatro propriedades características de seu papel nos estágios iniciais do processamento da informação.

1. Seus sinais de entrada chegam de núcleos talâmicos de retransmissão sensorial. (O tálamo é a principal fonte subcortical de sinais de entrada para todas as áreas do córtex, mas apenas alguns núcleos talâmicos servem como estações de retransmissão de sinais sensoriais.)
2. Os neurônios em uma área sensorial primária têm pequenos campos receptivos (a região na superfície receptora que deve ser estimulada para que o neurônio dispare) e estão dispostos de modo a formar um mapa somatotópico preciso da superfície receptora sensorial (retina, cóclea ou pele).
3. Lesão em uma parte do mapa causa uma perda sensorial simples, restrita à parte correspondente da superfície receptora sensorial contralateral.
4. Conexões a outras áreas corticais são limitadas, confinadas quase inteiramente a áreas próximas que processam informação da mesma modalidade.

As áreas sensoriais de ordem superior possuem um conjunto diferente de propriedades que são importantes para seu papel nos estágios posteriores do processamento da informação.

1. Essas áreas recebem poucas aferências dos núcleos de retransmissão sensorial no tálamo; por sua vez, suas aferências vêm de outros núcleos talâmicos e de áreas do córtex sensorial de ordem hierárquica inferior.
2. Seus neurônios têm grandes campos receptivos e são organizados em mapas imprecisos em relação ao arranjo dos receptores na periferia.
3. Lesões resultam em anormalidades de percepção e de funções cognitivas relacionadas, mas não prejudicam a capacidade de detectar estímulos sensoriais.
4. Essas áreas estão conectadas não apenas a áreas sensoriais unimodais próximas, mas também a áreas distantes, nos lobos frontal e límbico.

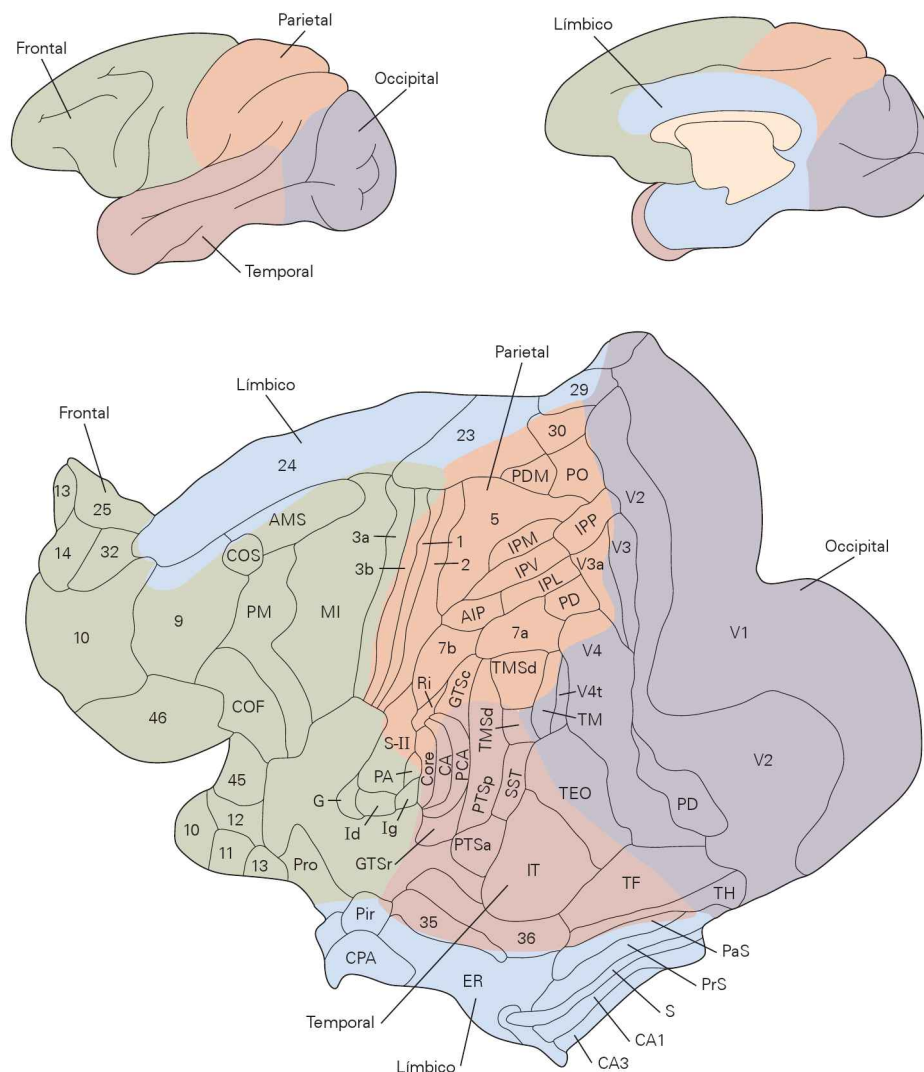



Figura 18-1 **O córtex cerebral de macaco do gênero *Macaca*.** As vistas lateral e medial mostram a localização de cinco lobos corticais. As áreas marcadas no hemisfério desdobrado (painel inferior) são aquelas definidas em estudos anatômicos e fisiológicos. (Adaptada, com permissão, de Van Essen et al., 2001.)

As abreviaturas para as regiões anatômicas são conforme segue. As áreas numeradas são áreas de Brodmann; **CA**, cinturão auditivo; **AIP**, área intraparietal anterior; CA_1, CA_3, campos das áreas CA (cornos de Amon) do hipocampo; núcleo (***core***) do córtex auditivo primário; **PD**, área prelunar dorsal; **ER**, córtex entorrinal; **COF**, campo ocular frontal; **SST**, soalho do sulco temporal superior; **G**, córtex gustatório; **Id**, **Ig**, córtex insular, divisões disgranular e granular; **IT**, córtex inferotemporal; **IPL**, área intraparietal lateral; **PDM**, área parietal dorsal medial; **M1**, córtex motor primário; **IPM**, área intraparietal medial; **TMSd**, **TMSl**, sulco temporal medial superior, divisões dorsal e lateral; **TM**, área temporal média; **PA**, área pós-auditiva; **CPA**, córtex periamigdaloide; **PaS**, parassubículo; **PCA**, córtex paracinturão (*parabelt*) auditivo; **IPP**, intraparietal posterior; **Pir**, córtex piriforme; **PM**, córtex pré-motor; **PO**, área parieto-occipital; **Pro**, proisocórtex orbital; **PrS**, pré-subículo; **Ri**, área retroinsular; **S**, subículo; **COS**, campo ocular suplementar; **S-II**, área somatossensorial secundária; **AMS**, áreas motoras suplementar e adjacente do cingulado; **GTSc**, **GTSr**, giro temporal superior, divisões caudal e rostral do córtex auditivo; **PTSa**, **PTSp**, área polissensorial temporal superior, divisões anterior e posterior; **TEO**, área temporo-occipital; **TF**, **TH**, áreas para-hipocampais; **V1**, **V2**, **V3**, **V3a**, **V4**, **V4t**, áreas visuais; **IPV**, área intraparietal ventral.

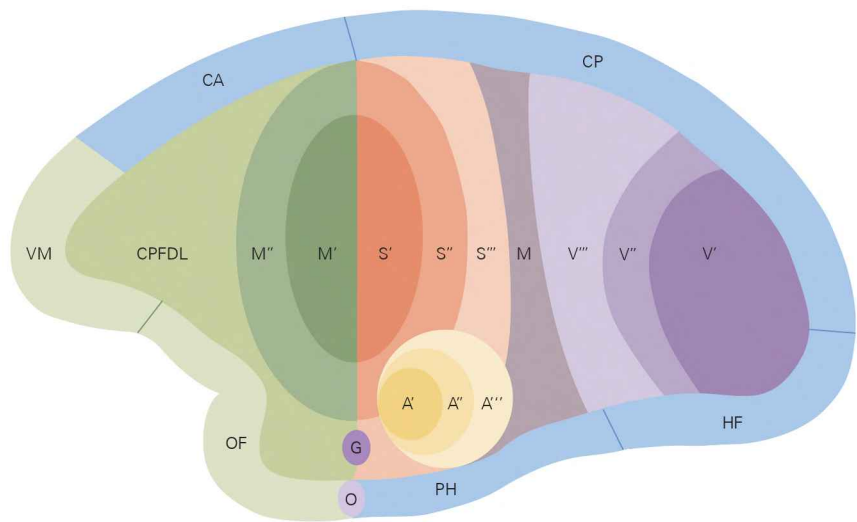
Assim, a informação sensorial é processada de modo serial, com cada área da cadeia desempenhando certas computações e transmitindo os resultados para a próxima área. Por exemplo, na via ventral do sistema visual, que está relacionada ao processamento de informação acerca da forma, a via inicia com os neurônios que respondem a características detalhadas de um estímulo visual e segue para neurônios que codificam a forma geral. Os campos receptivos de neurônios individuais no córtex visual primário (V1) abrangem aproximadamente 1 grau de ângulo visual; aqueles dos neurônios em V4 (uma área de ordem intermediária) abrangem cerca de 10 graus, e aqueles do córtex inferotemporal (uma área de ordem superior) abrangem até 100 graus. Assim, um neurônio individual em V1 pode ser sensível a um pequeno detalhe em uma face, como uma sobrancelha alinhada em certa direção dentro de seu pequeno campo receptivo, enquanto um neurônio no córtex inferotemporal pode responder a toda a face.

Categoria	Subcategoria	Chave	Figura 18-1
Visual	Primário	V′	V1
	Secundário	V″	V2, V3, V3a, IPP, PO, TM, V4
	Terciário	V‴	PDM, IPL, 7a, TMSd, TMSl, AST, IT
Somatossensorial	Primário	S′	3a, 3b
	Secundário	S″	1, 2, S-II
	Terciário	S‴	5, IPM, AIP, 7b, Ri, Id, Ig
Auditivo	Primário	A′	Núcleo
	Secundário	A″	CA, PA
	Terciário	A‴	PCA, GTSc, GTSr
Multimodal		M	IPV, PTSp, PTSa
Gustatório		G	G
Olfatório		O	Pir, CPA
Motor	Primário	M′	M1
	Secundário	M″	PM, AMS, COF, COS, 24
Pré-frontal dorsolateral	Dorsal	CPFDL	9, 10, 14
	Dorsolateral		46
	Convexidade ventral		45
Pré-frontal orbital-ventromedial	Orbital	OF	11, 12, 13, Pro
	Ventromedial	VM	25, 32
Límbico	Cingulado anterior	CA	24
	Cingulado posterior	CP	23, 29, 30
	Hipocampal	HF	CA1, CA3, S, PrS, PaS
	Para-hipocampal	PH	ER, TF, TH, 35, 36

Figura 18-2 O córtex cerebral é dividido em categorias funcionais delimitadas. Áreas corticais em cada categoria funcional ocupam uma região física contínua da lâmina cortical, mostrada aqui em uma versão esquemática do hemisfério desdobrado na Figura 18-1. A tabela indica as áreas funcionalmente distintas dentro de cada categoria. Áreas sensoriais primárias enviam seus sinais a múltiplas áreas sensoriais secundárias, que, por sua vez, fornecem sinais para áreas terciárias (de alta ordem). Áreas multimodais são áreas terciárias com significativas aferências de mais de um sistema sensorial.

As vias sensoriais, no entanto, não são exclusivamente seriais; em cada via funcional, áreas de ordem superior projetam-se de volta para áreas inferiores, de onde recebem aferências. Desse modo, neurônios nas áreas de alta ordem, sensíveis ao padrão global de entradas sensoriais, podem modular a atividade de neurônios em áreas de mais baixa ordem, que são sensíveis a detalhes localizados. Por exemplo, sinais descendentes, originados no córtex inferotemporal, poderiam ajudar neurônios em V1 a analisar um detalhe em uma parte da face.

A cadeia hierárquica de processamento sensorial leva a áreas com funções tão complexas que não podem ser descritas como simplesmente sensoriais. No final do século XIX, Santiago Ramón y Cajal propôs que áreas com funções sensoriais sejam fundamentalmente distintas daquelas com funções cognitivas, e chamou essas últimas de *córtex associativo*. O termo tem suas raízes na ideia de que a cognição depende de se aprender quais dos incontáveis estímulos impingidos aos sentidos estão associados uns aos outros. Neurocientistas modernos aplicam o termo *córtex associativo* a regiões do córtex onde lesões causam déficits cognitivos que não podem ser explicados por prejuízo da função motora ou da função sensorial isoladamente.

Grandes regiões de córtex associativo estão contidas dentro de cada um dos quatro lobos, as quais contribuem para a cognição de diferentes formas.

O *córtex associativo parietal* é crucial para a orientação sensorial do comportamento motor e da percepção consciente do espaço.

O *córtex associativo temporal* é importante para o reconhecimento de estímulos sensoriais e para o armazenamento do conhecimento semântico (de fatos).

O *córtex associativo frontal* desempenha um papel essencial na organização do comportamento e na memória de trabalho.

O *córtex associativo límbico* realiza funções complexas relacionadas à emoção e à memória episódica (autobiográfica).

Áreas associativas têm muito mais conexões aferentes e eferentes que áreas sensoriais e motoras de ordem inferior. Algumas áreas associativas têm uma variedade de conexões visuais, auditivas, somatossensoriais e motoras que lhes permitem integrar modalidades sensoriais ou utilizar informação sensorial para guiar o comportamento motor (ver Capítulo 19). Além disso, todas as áreas associativas estão interconectadas por uma densa rede de vias dentro dos lobos parietal, temporal, frontal e límbico e entre esses lobos.

Vias paralelas em cada modalidade sensorial levam a áreas associativas dorsais e ventrais

Além do processamento serial, outro princípio da organização cortical é que a mesma informação é processada de modo diferente em vias paralelas. No sistema visual, por exemplo, duas importantes vias paralelas terminam em diferentes áreas corticais de ordem superior. A via dorsal processa informação espacial (posição, movimento, velocidade) e projeta para o córtex associativo parietal. A via ventral processa informação acerca das características de um objeto (cor, forma, textura) e projeta para o córtex associativo temporal.

As vias dorsal e ventral também existem em outros sistemas sensoriais (Figura 18-3). Nos sistemas auditivo e somatossensorial, as vias dorsais estão envolvidas em funções motoras e espaciais, enquanto as vias ventrais executam funções de reconhecimento. A divisão dorsoventral estende-se até o córtex associativo frontal.

A via visual dorsal leva informação espacial para o córtex associativo parietal

O córtex parietal desempenha um papel essencial na orientação visual do comportamento motor e na percepção e na cognição espaciais (e na compreensão de onde os objetos se situam em relação um ao outro). Essas duas funções estão relacionadas, pois o controle visuomotor requer o processamento da informação espacial. Estender a mão para pegar uma xícara de café enquanto se lê o jornal requer que o encéfalo leve em conta onde a imagem da xícara está na retina e onde os olhos estão fixos, de modo a determinar onde está a xícara em relação à mão.

O córtex parietal está adequado de forma ideal para tais computações, pois está conectado a áreas corticais visuais, somatossensoriais e motoras. O córtex parietal pode ter desenvolvido inicialmente a capacidade de representar onde as coisas estão em relação ao corpo para orientar ações como agarrar objetos, e então desenvolveu a capacidade de representar onde as coisas estão em relação umas às outras sem referência ao corpo.

Como visto no Capítulo 17, lesões no córtex parietal de seres humanos resultam em um amplo espectro de prejuízos comportamentais, que podem ser classificados em duas amplas categorias. Na primeira categoria estão os prejuízos de percepção corporal (*body awareness*), controle motor e orientação visual do comportamento motor. Essas deficiências resultam de lesões nas partes dorsais do córtex parietal, próximas e conectadas ao córtex somatossensorial. Na segunda categoria estão os prejuízos de percepção espacial e cognição. Essas deficiências resultam de lesões nas partes ventrais do córtex parietal, próximas e conectadas ao córtex visual. Assim, pode-se pensar no córtex parietal como tendo duas subdivisões: um componente dorsal, relacionado primariamente com funções motoras, e um componente ventral, envolvido basicamente em funções espaciais.

Prejuízos específicos dessa primeira categoria incluem a assomatognosia, um distúrbio da percepção corporal no qual os pacientes negam a existência do braço ou da perna contralateral à lesão ou se recusam a aceitar que tal membro lhes pertence, mesmo quando podem vê-lo. Outro desses distúrbios é a apraxia ideomotora, que aparece no caso de lesões no hemisfério dominante; os pacientes são incapazes de executar certos movimentos, como acenar em despedida, seja voluntariamente ou por imitação, embora possam fazer esse mesmo movimento de modo espontâneo em circunstâncias que o hábito o evoque. Um terceiro tipo de deficiência nessa categoria, a ataxia óptica, resulta de lesões no córtex parietal dorsomedial. Pacientes com esse tipo de déficit têm dificuldade em pegar um objeto no campo visual periférico (como pegar uma xícara de café enquanto se lê o jornal). A mão pode ir para o local errado ou estar desorientada ao

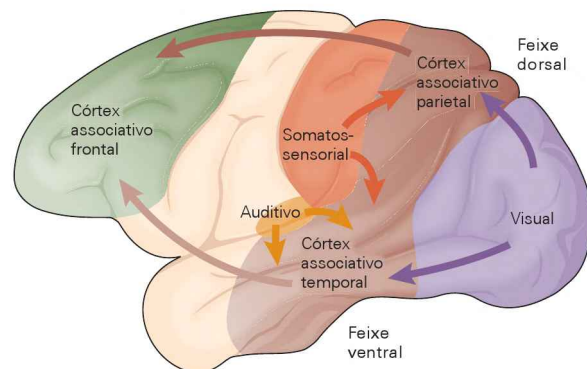



Figura 18-3 **Os sistemas dorsal e ventral do córtex cerebral.** Áreas sensoriais de ordem inferior enviam seus sinais em paralelo para os córtices associativos parietal (feixe dorsal) e temporal (feixe ventral), os quais, por sua vez, enviam sinais para o córtex associativo frontal. O córtex parietal projeta-se principalmente para áreas dorsais do córtex frontal, áreas envolvidas em funções de controle motor e executivo, para as quais a informação espacial é importante. O córtex temporal projeta-se principalmente para regiões ventrais do córtex frontal, incluindo o córtex pré-frontal orbital, áreas que medeiam respostas emocionais para coisas no ambiente. Um significado emocional pode ser atribuído a um objeto apenas após esse objeto ser reconhecido, uma capacidade que depende de áreas do lobo temporal.

tentar agarrar o objeto (Figura 18-4). Contudo, esses pacientes conseguem realizar a tarefa de alcançar um objeto quando isso não depende da visão, por exemplo, tocar o joelho de alguém no escuro – e podem relatar corretamente a localização de objetos visíveis. Esse conjunto de sintomas não pode ser explicado por um mecanismo puramente motor ou puramente visual, refletindo a dificuldade do paciente em coordenar sinais de entrada visuais com sinais de saída motores.

Prejuízos específicos da segunda categoria incluem a negligência hemiespacial. Pacientes com esse defeito apresentam profunda desatenção a eventos na metade do espaço oposta ao lado lesionado (ver Capítulo 17). Outro distúrbio é a apraxia de construção, uma incapacidade de avaliar a estrutura e o arranjo das coisas ao se olhar para elas. Pacientes com apraxia de construção têm dificuldade em fazer um arranjo de blocos ou de palitos de acordo com um modelo colocado à vista. Eles também podem apresentar deficiência em testes de escrita ou desenho, pois esses testes requerem que se coloquem marcas em uma página de acordo com um arranjo preciso (Figura 18-5).

Lesões no córtex parietal podem prejudicar o desempenho de tarefas cognitivas que necessitam de pensamento espacial abstrato. Por exemplo, pacientes com acalculia têm problemas para compreender e manipular números, em especial números com múltiplos dígitos, em que o valor de um dígito depende de seu lugar. Lesões no giro angular esquerdo, uma região da borda lateral do lobo parietal, resultam em agrafia com alexia, uma condição na qual os pacientes não conseguem ler, escrever ou soletrar e não compreendem palavras soletradas oralmente. A leitura e a escrita envolvem pensamento espacial, pois dependem da capacidade de perceber, lembrar e reproduzir a sequência de letras em uma palavra.

Embora observações clínicas identifiquem o córtex parietal como importante para muitas capacidades com base na orientação espacial, elas não esclarecem acerca dos mecanismos neurais subjacentes. A compreensão atual desses mecanismos deriva, em grande parte, de estudos de macacos utilizando registros de potenciais unitários. Quatro áreas no sulco intraparietal de macaco foram bastante estudadas: as áreas intraparietais lateral, ventral, medial e anterior. Neurônios em todas essas áreas transmitem informação espacial, sinalizando a localização de um objeto ao qual o macaco está prestando atenção ou para o qual está próximo de dirigir um movimento. Dentro de determinada área, os neurônios respondem a um ou mais tipos específicos de estimulação sensorial (somatossensorial ou visual), disparam em conjunto com um tipo específico de movimento (olhar, estender a mão, apreender um objeto) e codificam a localização de um alvo em relação a uma parte específica do corpo (olho, cabeça ou mão) ou ao ambiente.

A área intraparietal lateral codifica informação centrada na retina acerca de pontos no campo visual que o macaco selecionou para prestar atenção e está envolvida na atenção visual e nos movimentos oculares. Seus neurônios, como aqueles nas áreas visuais unimodais, têm campos receptivos para pontos fixos na retina. As respostas visuais nesses neurônios aumentam quando o macaco está prestando atenção a um estímulo no campo receptivo (Figura 18-6A). Esse aumento da resposta ocorre esteja ou não o macaco planejando um movimento dos olhos em direção ao estímulo. Neurônios nessa área também disparam quando o macaco está antecipando o surgimento de um estímulo ou lembrando a localização onde um estímulo apareceu, e alguns neurônios disparam aproximadamente no momento do movimento ocular em direção ao campo receptivo.

A área intraparietal ventral codifica informação espacial centrada na cabeça referente a estímulos visuais táteis e está envolvida na orientação multissensorial dos movimen-

Figura 18-4 Pacientes com lesão no córtex parietal dorsomedial têm dificuldade para agarrar ou alcançar algo usando orientação visual (ataxia óptica). Quando se pede a esses pacientes que peguem um objeto, eles não conseguem dobrar a mão de modo adequado. Quando se pede que passem os dedos por uma fenda em uma placa, eles atingem a localização errada e não conseguem orientar a mão corretamente. (Adaptada, com permissão, de Jeannerod, 1986 [**painéis à esquerda**], e Perenin e Vighetto, 1988 [**painéis à direita**].)

Córtex parietal ventrolateral

Copiando

Modelo

Cópia do paciente

Realizando desenho livre

Bicicleta

Face

Cabelo

Olhos

Nariz

Ponta do nariz

Nariz

Boca ("abaixo do nariz")

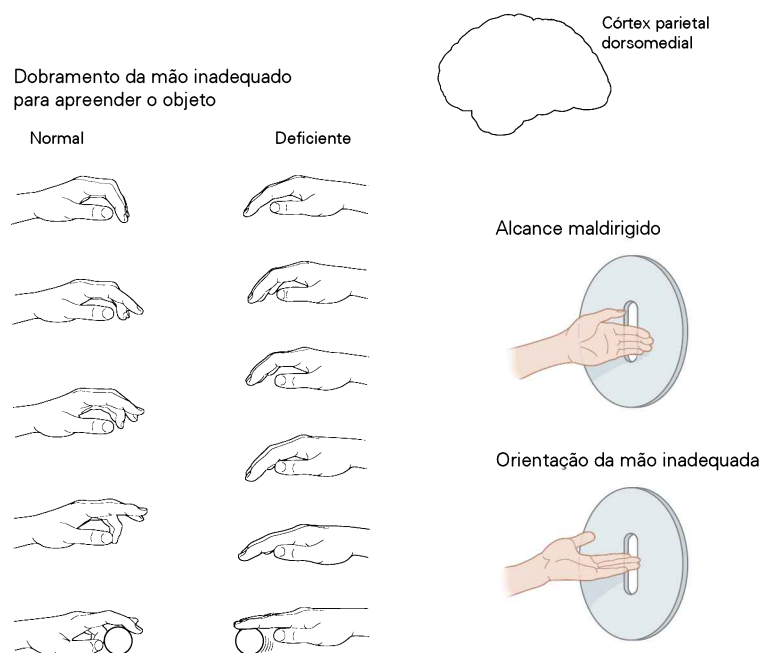
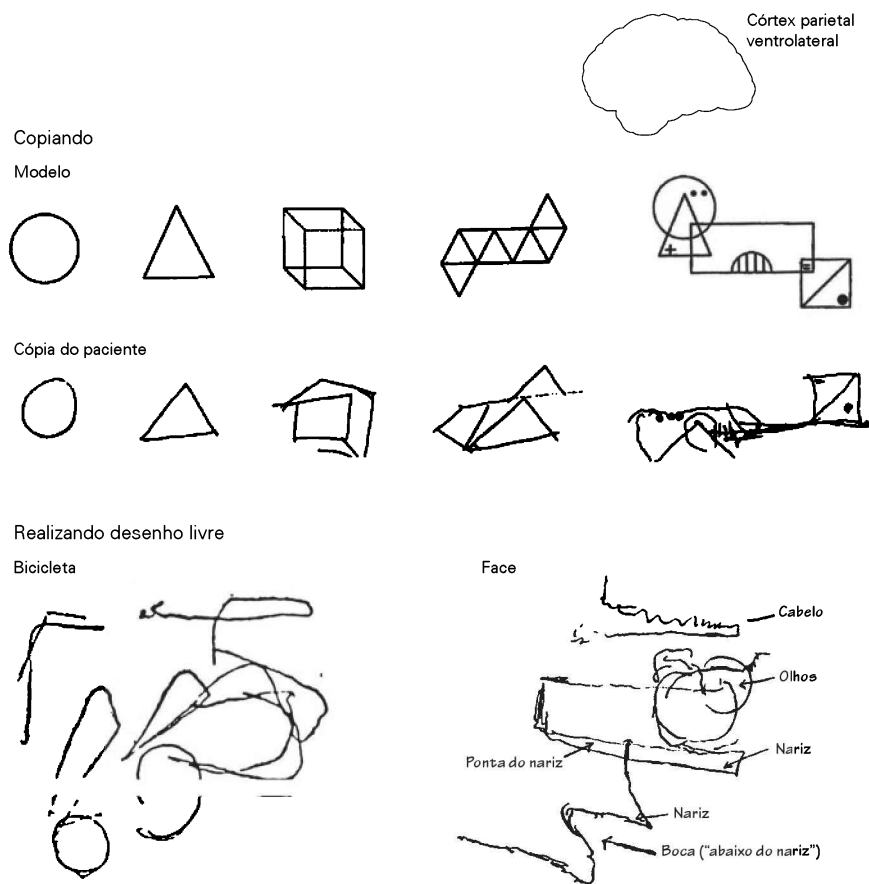



Figura 18-5 Distúrbios ao copiar e desenhar resultam de lesão no córtex parietal. Desenhos de figuras complexas são grosseiros e imprecisos, sejam desenhados a partir de um modelo ou de memória. O problema surge de uma incapacidade de perceber as relações espaciais entre as partes de um objeto. (Reproduzida, com permissão, de Critchley, 1953, e Trojano e Grossi, 1998.)

tos da cabeça e da boca. Neurônios individuais respondem a estímulos visuais e somatossensoriais. A maioria dos neurônios responde à estimulação tátil na face ou na cabeça e a estímulos visuais apresentados perto do campo receptivo. A combinação entre campos receptivos somatossensoriais e visuais é mantida quando os olhos se movem: os campos receptivos visuais são deslocados de modo a permanecerem em uma posição fixa em relação à cabeça (Figura 18-6B).

Figura 18-6 (Página ao lado) **Neurônios no córtex parietal de macaco são seletivos para a localização de objetos no campo visual em relação a determinadas partes do corpo.** Cada histograma representa a taxa de disparos de um neurônio representativo, em função do tempo, após a apresentação de um estímulo. Em cada diagrama, a linha que parte dos olhos indica para onde o macaco está olhando.

A. Neurônios na área intraparietal lateral (**IPL**) têm campos receptivos *centrados na retina*. A intensidade da resposta visual depende da atenção que o macaco está dando ao estímulo. O neurônio dispara quando uma luz pisca dentro de seu campo receptivo (**círculo pontilhado**) (**1**). A resposta visual aumenta se o macaco é treinado a prestar atenção à localização do estímulo (**2**). O neurônio não dispara se o estímulo for apresentado fora do campo receptivo, independentemente de para onde estiver dirigida a atenção (**3**, **4**).

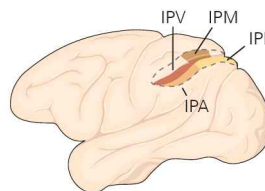
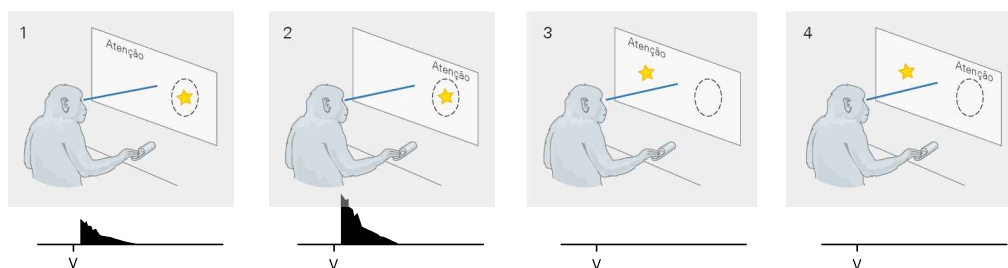
B. Na área intraparietal ventral (**IPV**), alguns neurônios têm campos receptivos *centrados na cabeça*. Isso é determinado mantendo-se a cabeça em uma posição fixa, enquanto o macaco é instruído a deslocar o olhar a vários locais. Esse neurônio dispara quando um ponto luminoso aparece à direita da linha média da cabeça (**1**, **2**). Ele não dispara quando a luz aparece em outra localização em relação à cabeça, como, por exemplo, sobre a linha média ou à esquerda (**3**, **4**). O contraste crítico aparece entre as situações 1 e 4. A localização da luz na retina é a mesma em ambas as situações (ligeiramente à direita do ponto de fixação), e ainda assim o neurônio dispara em 1, quando o estímulo está à direita da cabeça, mas não em 4, quando o estímulo está à esquerda da cabeça.

C. Na área intraparietal medial (**IPM**), neurônios disparam quando o macaco está se preparando para pegar um alvo visual, sendo seletivos para direções do movimento centradas na retina. Esse neurônio dispara quando o macaco busca alcançar um alvo à direita do ponto para onde esteja olhando (**2**, **3**). Ele não dispara se o macaco tenta pegar um alvo para o qual esteja olhando (**1**) ou quando apenas move os olhos para o alvo à direita (**4**). A direção física do movimento não é um fator nesses disparos neuronais: a direção é a mesma em 1 e 3, e ainda assim o neurônio apenas dispara em 3.

D. Na área intraparietal anterior (**IPA**), neurônios disparam quando o macaco está olhando para um objeto ou se preparando para pegá-lo, sendo seletivos para objetos com determinadas formas. Esse neurônio dispara quando o macaco está vendo um anel (**3**) ou fazendo uma tentativa (guiada pela memória) de pegá-lo no escuro (**2**). Ele dispara com especial intensidade quando o macaco pega o anel usando orientação visual (**1**). Ele não dispara quando o animal olha ou pega outros objetos (**4**).

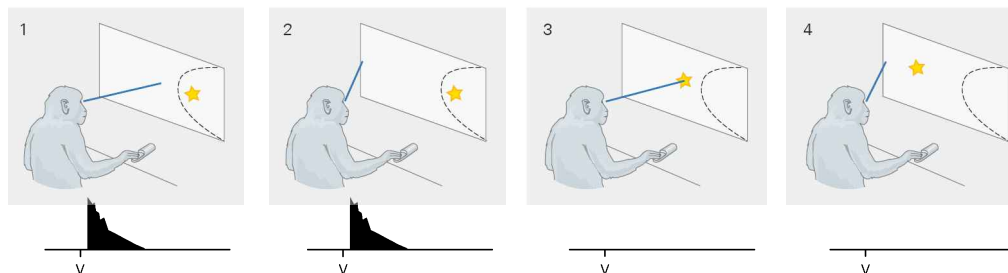
A área intraparietal medial codifica tanto informação centrada na retina quanto informação espacial centrada no corpo e está envolvida com o ato visualmente orientado de alcançar um objeto. Neurônios nessa área respondem a alvos visuais e estão ativos quando o macaco está planejando e executando movimentos que buscam alcançar objetos. Eles são sensíveis à direção do movimento em relação ao local para onde o macaco está olhando (o olhar à direita ou à esquerda) e ao corpo (direita ou esquerda do tronco) (Figura 18-6C).

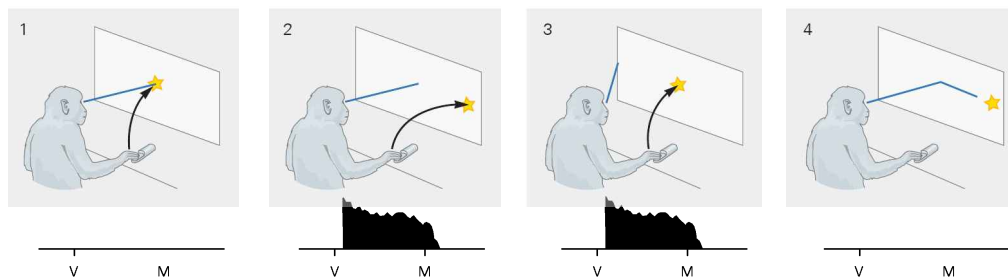
A área intraparietal anterior codifica informação espacial centrada em objetos e na mão, estando envolvida com o ato visualmente orientado de apreender um objeto. Neurônios individuais são seletivos para objetos de determi-

IPV IPM IPL IPA

Características do campo receptivo

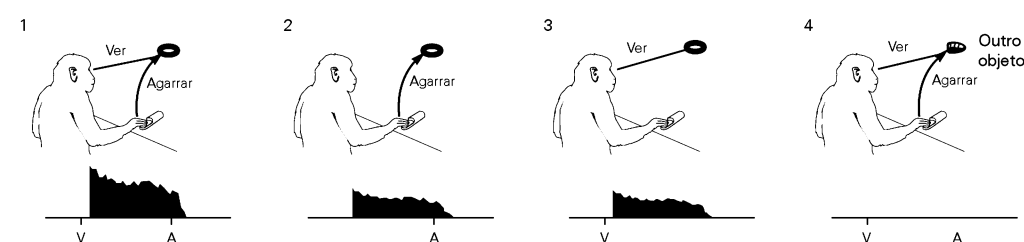
A Área intraparietal lateral

Sensível à atenção, centrado na retina

B Área intraparietal ventral

Centrado na cabeça

C Área intraparietal medial

Direção do movimento centrada na retina; preparando-se para pegar o objeto

D Área intraparietal anterior

Ver Agarrar Outro objeto

Específico para o objeto visto ou agarrado, centrado na retina

nados formatos e para o formato da mão necessário para agarrá-los. Um neurônio que dispara quando o macaco vê certo objeto também disparará quando o animal se prepara para agarrar tal objeto (Figura 18-6D).

Observações clínicas em seres humanos e estudos eletrofisiológicos em macacos levaram a duas conclusões gerais. Primeiro, o córtex parietal é especializado na orientação sensorial do comportamento motor, assim como na percepção e na cognição espaciais. Segundo, diferentes regiões dentro do córtex parietal estão envolvidas em diferentes funções: regiões dorsais, próximas ao córtex somatossensorial, contribuem para o controle motor do corpo, enquanto regiões ventrais, próximas ao córtex visual, contribuem para a percepção e a cognição espaciais.

A via visual ventral processa informação acerca da forma e leva essa informação ao córtex associativo temporal

O córtex associativo temporal, como o córtex associativo parietal, é uma região onde áreas de ordem superior de distintos sistemas sensoriais compartilham fronteiras e são interconectadas. Essas áreas associativas recebem informação acerca da visão, do som e do tato de áreas visuais, auditivas e somatossensoriais de ordem inferior. Por exemplo, o córtex inferotemporal recebe informação acerca da forma, da cor e da textura de imagens visuais através da via visual ventral. O córtex associativo temporal utiliza essa informação para mediar o reconhecimento de objetos no ambiente e, através de projeções para o córtex frontal ventral, disparar respostas emocionais adequadas a eles (ver Figura 18-3).

Lesões em áreas associativas visuais e auditivas do lobo temporal em seres humanos prejudicam o reconhecimento da significância dos estímulos sensoriais, resultando em uma variedade de deficiências de percepção, denominadas *agnosias*. Pacientes com agnosia visual para objetos, resultante de lesão em uma parte medioventral do córtex temporal, não conseguem reconhecer coisas, mas podem desenhá-las (Figura 18-7). Essa deficiência apresenta um contraste marcante com pacientes com lesões no córtex parietal, que conseguem reconhecer as coisas, mas frequentemente não conseguem desenhá-las bem (Figura 18-5). Pacientes com agnosia visual para objetos podem ser incapazes de reconhecer objetos em geral, ou podem ser incapazes de distinguir de forma mais fina entre uma categoria de objetos, como faces. Um prejuízo de reconhecimento específico para faces é denominado prosopagnosia.

A agnosia auditiva foi descrita, embora seus relatos sejam raros, talvez porque essa condição esteja associada a distúrbios mais debilitantes de linguagem e compreensão. Quando se pede a pacientes com agnosia auditiva que descrevam gravações de sons naturais, demonstram que não são surdos, mas sua capacidade de reconhecer os sons está prejudicada.

De longe, a condição mais debilitante resultante de lesão no lobo temporal humano é a afasia de Wernicke, um distúrbio na compreensão da linguagem falada. A afasia de Wernicke é causada por lesões no giro temporal superior do hemisfério esquerdo, uma região que corresponde à área 22 de Brodmann (comparável, em localização, ao córtex associativo auditivo no giro temporal superior no macaco). Além da deficiência na compreensão da fala, a própria fala do paciente está gravemente deturpada. Isso indica que formas auditivas das palavras armazenadas no lobo temporal funcionam não apenas como matrizes para o reconhecimento da fala, mas também como guias para a produção da linguagem falada.

A demência semântica é um distúrbio degenerativo em geral causado por uma patologia do córtex temporal. Estudos de pacientes com esse distúrbio indicam que essa

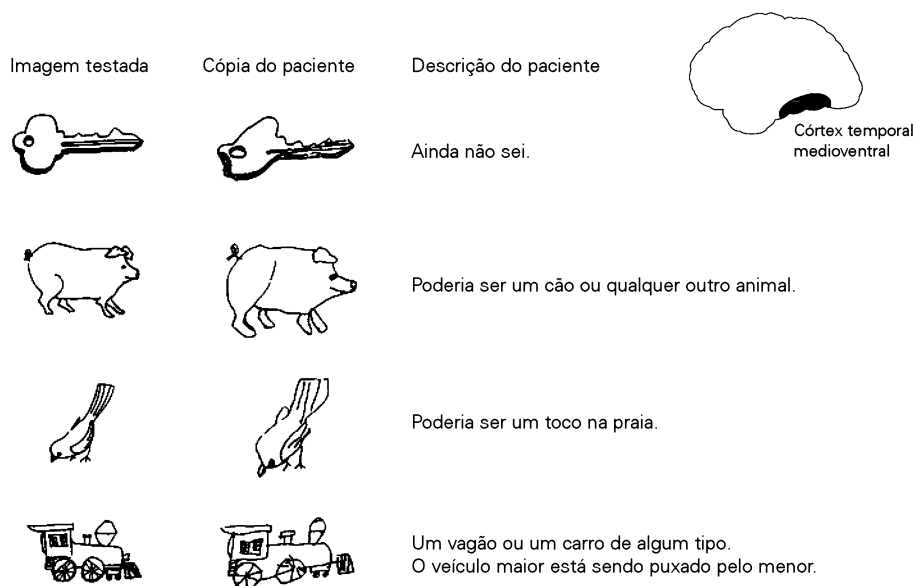



Figura 18-7 Uma lesão na região medioventral do córtex temporal resulta em agnosia visual para objetos. Quando os desenhos mostrados na coluna à esquerda foram apresentados a um paciente com agnosia visual para objetos, ele foi capaz de copiá-los, mas não de identificá-los com precisão. (Reproduzida, com permissão, de Rubens e Benson, 1971.)

parte do córtex é fundamental não apenas para o reconhecimento de objetos, mas também para a memória semântica. Ter conhecimento semântico de algo significa ser capaz de associar fragmentos díspares de informações acerca do objeto em questão, por exemplo, o som, a textura, a aparência e a utilidade de um telefone. Essas associações são forjadas por mudanças dependentes da experiência nas conexões sinápticas entre as mesmas áreas do logo temporal das quais depende o reconhecimento. Ao serem mostradas a um paciente com demência semântica figuras de um avestruz e de um pinguim, ele poderá designá-los simplesmente como "aves", ou mesmo "animais". A perda do conhecimento detalhado acerca das coisas no mundo aparece mesmo em testes que requerem apenas respostas não verbais, como colocar juntas figuras de coisas que estão relacionadas semanticamente.

Neurônios no córtex associativo temporal de macacos tornam-se ativos em circunstâncias que sugerem seu envolvimento no reconhecimento de objetos. A área mais bem entendida do córtex associativo temporal é o córtex inferotemporal, que ocupa a maior parte do giro temporal inferior e se estende dorsalmente para dentro do sulco temporal superior. A atividade dos neurônios inferotemporais, diferentemente dos neurônios no córtex parietal, não é influenciada pelo comportamento motor do animal. Se um estímulo visual entra no campo receptivo do neurônio e o macaco está atento a ele, o neurônio disparará em uma taxa quase idêntica, independentemente do que o animal estiver fazendo ou planejando fazer.

Neurônios inferotemporais também diferem de neurônios parietais por serem sensíveis à forma, à cor e à textura de um objeto no campo receptivo visual. Em um estudo, neurônios inferotemporais individuais responderam a apenas umas poucas formas de um grande conjunto de formas testadas (Figura 18-8). Uma vez que cada neurônio respondia a estímulos diferentes, pelo monitoramento da atividade de muitos neurônios era possível determinar

Córtex inferotemporal

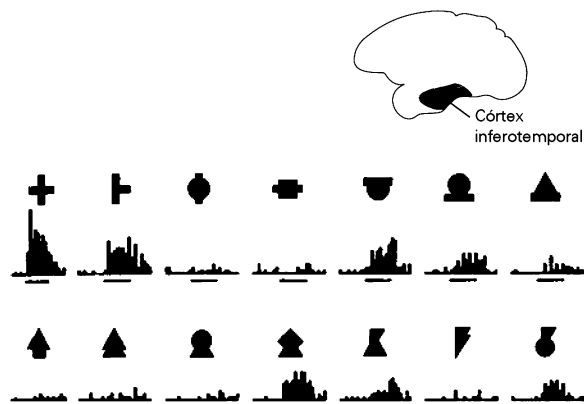



Figura 18-8 **Neurônios no córtex inferotemporal de macaco respondem seletivamente a determinadas formas.** Estão mostradas respostas de um único neurônio inferotemporal a 14 diferentes silhuetas. O histograma sob cada forma representa a taxa de disparo do neurônio em função do tempo durante uma avaliação de 2 segundos. A barra sob o histograma indica o período de 1 segundo durante o qual o estímulo foi mostrado. (Reproduzida, com permissão, de Kobatake et al., 1998.)

de modo confiável qual estímulo estava presente na tela. A seletividade de padrão dos neurônios inferotemporais é basicamente independente do tamanho e da localização da imagem, desde que a imagem caia em algum lugar no campo receptivo normalmente grande do neurônio. Essa insensibilidade ao tamanho e à localização é outra evidência de que o córtex inferotemporal desempenha um papel no reconhecimento da forma (para o qual a localização e o tamanho são irrelevantes), mas não na orientação motora (para a qual essas características são cruciais).

Assim como os neurônios no córtex inferotemporal são seletivos para formas visuais, os neurônios no córtex associativo auditivo do giro temporal superior são seletivos para padrões de som. Embora pouco estudada, sabe-se que essa região contém neurônios seletivos para determinadas vocalizações espécie-específicas. No conjunto, o córtex associativo temporal desempenha um papel fundamental no reconhecimento de coisas e no armazenamento de certos tipos de conhecimento. Ele não está envolvido na orientação do movimento ou na percepção e na cognição espaciais, funções que dependem do córtex parietal.

O comportamento motor dirigido a um objetivo é controlado pelo lobo frontal

Todas as áreas do lobo frontal participam do controle do comportamento motor, mas de modos diferentes. Assim como no córtex sensorial posterior, as áreas frontais são conectadas em série em uma hierarquia funcional (Figura 18-9). Na extremidade inferior da cadeia está o córtex motor primário (área 4 de Brodmann), também denominado M1. Aqui, os neurônios estão organizados em um mapa detalhado do corpo. O córtex motor primário tem numerosas sub-regiões que produzem o movimento de diferentes partes do corpo.

Adjacentes ao córtex motor primário e conectadas reciprocamente a ele estão diversas áreas motoras de alta ordem, coletivamente denominadas córtex pré-motor. Os neurônios em cada uma dessas áreas estão arranjados em um mapa do corpo comparativamente grosseiro. A atividade neuronal nas áreas pré-motoras reflete aspectos globais do comportamento motor, como a combinação de membros a ser usada ou a sequência de movimentos. Além disso, o córtex pré-motor do giro frontal inferior contém neurônios-espelho, que respondem a movimentos de (ou controlados por) outros (ver Capítulo 19). O córtex pré-motor está conectado ao córtex pré-frontal dorsolateral, que é importante para o controle cognitivo do comportamento motor. Essa área, por sua vez, está conectada ao córtex pré-frontal orbital-ventromedial, uma área envolvida com processos emocionais associados ao controle executivo do comportamento.

Em contrapartida aos sistemas sensoriais, onde a informação flui da periferia para áreas de ordem superior, nos sistemas motores os sinais fluem das áreas de ordem superior do lobo frontal para o córtex motor primário. Processos emocionais no córtex pré-frontal orbital-ventromedial influenciam processos cognitivos no córtex pré-frontal dorsolateral, que, por sua vez, atua sobre nervos motores espinais através dos córtices pré-motor e motor primário.

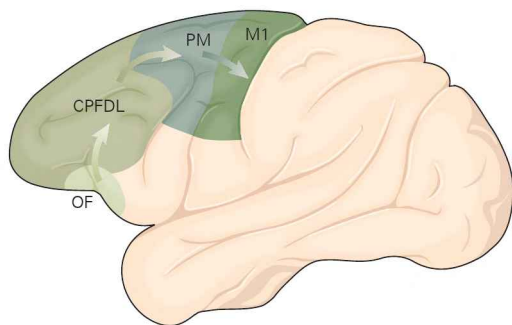



Figura 18-9 Regiões do lobo frontal são conectadas em série. Processos emocionais e cognitivos no córtex pré-frontal exercem controle sobre o comportamento por meio de uma via que inicia no córtex pré-frontal orbitofrontal-ventromedial (**OF**) e daí se projeta para o córtex pré-frontal dorsolateral (**CPFDL**), para o córtex pré-motor (**PM**) e, por fim, para o córtex motor primário (**M1**).

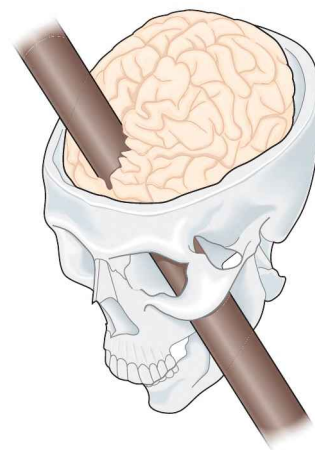
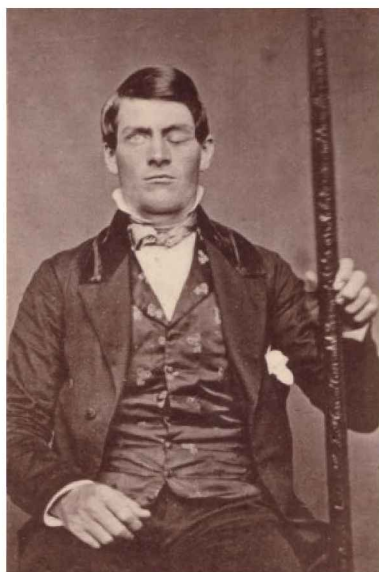
O córtex pré-frontal é importante para o controle executivo do comportamento

Muito daquilo que se faz na vida diária depende da capacidade de lembrar e de atuar intencionalmente. Intenções podem ser simples ou compostas; podem compreender ações específicas ou planos gerais, um pouco de aritmética mental ou um plano de carreira. Os processos mentais subjacentes ao controle executivo do comportamento são tão diversos que parece improvável que possam ser função de uma área do encéfalo. Ainda assim, é notável que uma única e grande região do hemisfério cerebral, o córtex pré-frontal, esteja implicada em muitas formas de controle executivo.

Pacientes com lesões restritas ao córtex pré-frontal geralmente são normais em suas capacidades de percepção e comportamento motor, podendo apresentar desempenho normal em testes de inteligência. Ainda assim, são incapazes de funcionar de maneira eficiente na vida diária. Seu estado emocional é anormal, e seu comportamento é desorganizado, pois não são capazes de concentração, sendo ineficientes em executar planos. O médico John Harlow, em seus escritos de 1868, forneceu a primeira descrição clara de um caso desses. Seu paciente, Phineas Gage, era um ferroviário que havia sofrido uma vasta lesão pré-frontal ao socar pólvora, que explodiu prematuramente, lançando uma haste de ferro através de sua cabeça (Figura 18-10). Inicialmente, "um homem astuto e inteligente em seus negócios, muito ativo e persistente em seguir seus planos", Gage parecia ter se transformado em uma pessoa completamente diferente, "persistente e obstinado, mas ainda assim caprichoso e vacilante, elaborando muitos planos de operações futuras, os quais, logo que eram arranjados, eram abandonados por outros que pareciam mais praticáveis". Pacientes com lesão pré-frontal são incapazes de viajar sozinhos, pois embarcarão em qualquer ônibus que aparecer primeiro. São incapazes de esperar à mesa de um restaurante, pois são incapazes de agir de modo adequado em relação a necessidades competitivas. Uma paciente, que era uma excelente cozinheira antes de sofrer a lesão, era capaz de usar receitas conhecidas, mas incapaz de seguir receitas novas. Se saísse para comprar comida, poderia demorar horas para voltar, parando para um café com um amigo e esquecendo completamente o que fora fazer.

O tom emocional que se segue a uma lesão pré-frontal normalmente é caracterizado por emoções embotadas, de pouca profundidade, e por indiferença. Ele pode expressar-se como perda de sentimento religioso, perda de apreciação por literatura ou música, insensibilidade aos sentimentos dos outros ou indiferença em relação às consequências financeiras de suas próprias ações.

Mudanças emocionais semelhantes ocorrem em primatas não humanos. A observação de Charles Jacobsen, de que chimpanzés com lesões pré-frontais não mais ficam aborrecidos quando falham no desempenho de tarefas simples, levou o neurocirurgião português Egas Moniz a introduzir a lobotomia pré-frontal como um último recurso de tratamento para problemas comportamentais incontroláveis em pacientes com doenças mentais. Esse tratamento foi, por fim, abandonado por causar danos devastadores e

Figura 18-10 Um caso do século XIX, revelando como a personalidade depende do córtex pré-frontal.
À esquerda: Phineas Gage, com a haste de ferro de cerca de 1 m que atravessou sua cabeça devido a uma explosão. (Adaptada e reproduzida, com permissão, da coleção de Phyllis Gage Hartley.)
À direita: Uma reconstrução por computador de um desenho da passagem da haste de ferro através do encéfalo de Gage. A lesão resultou em graves alterações de personalidade, que ajudaram a entender a função dos lobos frontais. (Adaptada, com permissão, de H. Damasio et al., 1994.)

irreversíveis à personalidade do paciente. Embora problemas cognitivos e afetivos com frequência ocorram juntos, deficiências cognitivas são especialmente acentuadas após lesão no córtex pré-frontal dorsolateral, enquanto anormalidades emocionais são especialmente acentuadas após lesão orbital-ventromedial.

O córtex pré-frontal dorsolateral contribui para o controle cognitivo do comportamento

Lesões no córtex pré-frontal dorsolateral resultam em deficiências cognitivas, que se manifestam em vários testes objetivos, desde os muito complexos até os mais notavelmente simples. Um exemplo de um teste complexo é enviar o paciente em uma expedição de compras, com um conjunto de instruções específicas acerca de aonde ir e o que comprar. Normalmente pacientes com esse tipo de lesão não seguem as instruções, quebram regras aceitas de interação social, agem de forma ineficiente e, consequentemente, falham em obter todos os itens especificados.

Um teste simples muito sensível a lesões no córtex pré-frontal dorsolateral é o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. Os indivíduos recebem um baralho de cartas impressas com símbolos e devem selecionar uma carta por vez e colocá-la próxima a uma de quatro amostras de cartas. Tudo o que lhes é dito é se cada escolha é correta ou não, e eles devem descobrir por tentativa e erro se a escolha correta tem como base o número de símbolos na carta, sua forma ou sua cor (Figura 18-11). Pacientes com lesão no córtex pré-frontal dorsolateral persistem na utilização de uma estratégia malsucedida, cometendo os chamados erros de perseverança. Eles também cometem erros de inconstância (ou capricho), abandonando, desnecessariamente, uma regra bem-sucedida. É como se a supervisão consciente do comportamento fosse enfraquecida, liberando respostas habituais ou casuais que normalmente são suprimidas. É fácil ver como essa condição pode originar comportamento errático nas tarefas diárias.

Testes de fluência verbal também são indicadores sensíveis de lesão pré-frontal dorsolateral. Quando pacientes com lesões pré-frontais são instruídos a escrever tantas palavras de cinco letras começando com a letra "R" quanto for possível dentro de um tempo limitado, eles produzem relativamente poucas palavras e às vezes quebram a regra, gerando palavras com mais ou menos letras do que o número estipulado. Quando perguntado a um paciente como se sentia ao fazer esse teste, ele disse: "Me dá um branco no cérebro. Fico completamente sem palavras. Não consigo mais pensar".

Estudos em primatas não humanos ajudaram na compreensão das funções do córtex pré-frontal. O estudo sistemático das contribuições do pré-frontal para a cognição iniciou com a demonstração de Jacobsen, na década de 1930, de que chimpanzés com lesões pré-frontais apresentam desempenho prejudicado em tarefas envolvendo respostas com retardo. Em uma tarefa típica de resposta com retardo, o animal pode observar enquanto um pedaço de alimento é colocado sob um de dois objetos e uma cortina é baixada. Após um intervalo, a cortina é erguida, e o animal pode levantar um dos dois objetos. Se o animal escolhe o objeto que cobre o pedaço de alimento, ele pode pegar o alimento

Córtex
pré-frontal
dorsolateral

Mesmo número?
Mesmo formato?
Mesma cor?

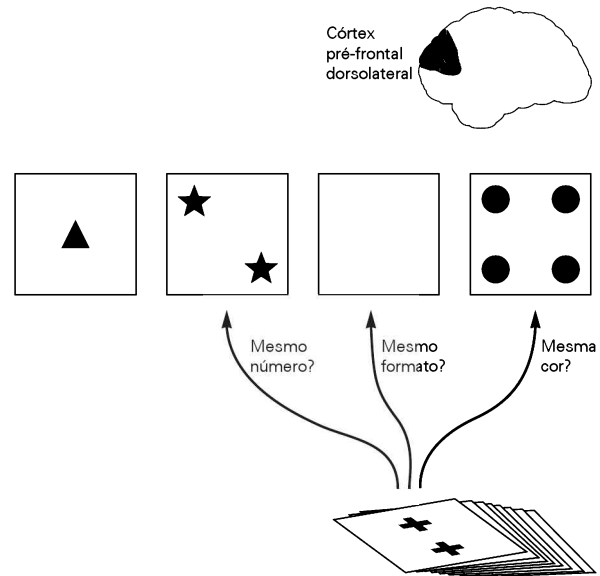



Figura 18-11 O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas avalia deficiências cognitivas resultantes de lesão no córtex pré-frontal dorsolateral. O paciente seleciona uma carta do baralho por vez, coloca a carta próxima a uma das amostras e é informado se a escolha foi correta ou incorreta. O paciente deve determinar, por tentativa e erro, se a estratégia correta é colocar a carta próxima à carta da amostra com mesmo número de símbolos (aqui dois), mesmo formato dos símbolos (aqui cruzes) ou mesma cor (aqui azul). A regra de acordo com a qual o pesquisador fazendo o teste anuncia se a escolha foi correta ou incorreta muda de modo intermitente e sem aviso. Indivíduos saudáveis rapidamente ajustam sua estratégia, mas pacientes com lesão pré-frontal geralmente continuam a utilizar a mesma estratégia muito depois de ela deixar de ser efetiva. (Reproduzida, com permissão, de Milner e Petrides, 1984.)

e comê-lo. A taxa de sucesso é mais baixa em animais com lesão pré-frontal quando comparados com controles normais, em especial com retardos mais longos. Estudos posteriores com macacos do gênero *Macaca* mostraram que esse déficit resulta especificamente de lesão no córtex pré-frontal dorsolateral no sulco principal ou próximo a ele, aproximadamente coincidindo com a área 46 de Brodmann.

Registros unitários de células no córtex pré-frontal de macaco têm ajudado a esclarecer por que a atividade neuronal nessa região é importante para o desempenho das respostas com retardo. A tarefa de resposta ocular com retardo tem sido amplamente utilizada nessas investigações. No início de cada tentativa, enquanto o macaco está olhando para um ponto projetado no centro de uma tela, uma imagem aparece brevemente na periferia da tela. Após a imagem periférica se extinguir, o macaco deve continuar a fixar o ponto central até que ele desapareça, e, então, deve olhar para a localização periférica onde a imagem havia aparecido. Durante o período de retardo, alguns neurônios no córtex pré-frontal dorsolateral estão ativos; esses neurônios são seletivos para localizações específicas. Por exemplo, um neurônio pode disparar fortemente quando o macaco está planejando se mover para a esquerda, mas apenas fracamente quando for planejado um movimento para a direita. Essa atividade neuronal

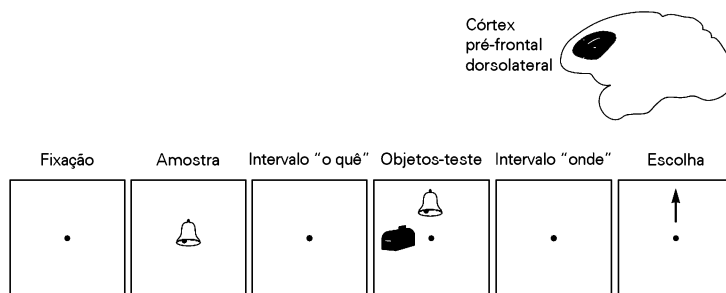
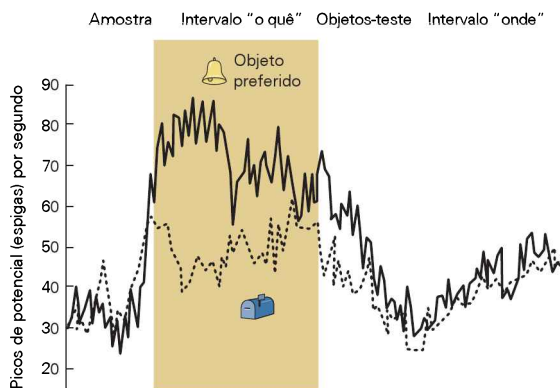
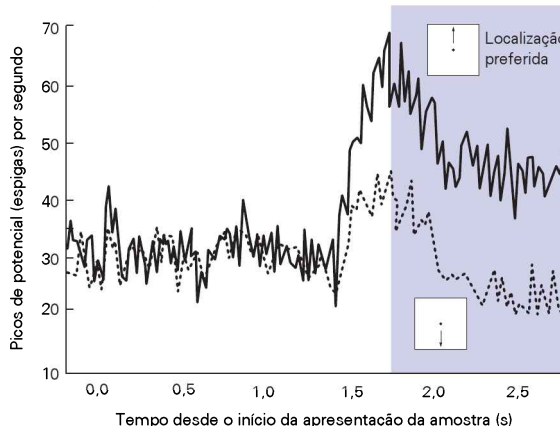
durante o intervalo entre um estímulo e a resposta mantém a informação da localização do estímulo após ele desaparecer.

Essa atividade no córtex pré-frontal está relacionada especificamente ao planejamento de movimentos ou a uma função mais geral, como a memória de trabalho? (Memória de trabalho é a capacidade de manter informações na mente e manipulá-las mentalmente, como quando se disca um número de telefone ou se fazem mentalmente cálculos aritméticos.) Para responder a essa questão, pesquisadores fizeram registros unitários de células em macacos que tinham que lembrar informações sem planejar movimentos específicos. Sob essas condições, alguns neurônios pré-frontais estavam ativos (Figura 18-12), indicando que o córtex pré-frontal não está envolvido exclusivamente com o planejamento do movimento. Ainda assim, a memória de trabalho e o controle executivo do movimento podem estar relacionados, pois ambos dependem da capacidade de reter informação ao longo do tempo. Pode-se presumir que uma paciente encarregada de fazer compras, mas que acaba saindo com um amigo, não é capaz de manter na mente o plano com o qual ela iniciara a jornada.

O córtex pré-frontal orbital-ventromedial contribui para o controle emocional do comportamento

O córtex pré-frontal orbital-ventromedial desempenha um papel crítico no comportamento dirigido a um objetivo em função de suas conexões com três sistemas neurais. (1) Ele está fortemente ligado ao hipotálamo e à amígdala, estruturas subcorticais que medeiam estados relacionados a necessidades homeostáticas, como fome e sede, e estados instintivos, como aqueles subjacentes ao medo, à agressão e ao acasalamento. Por meio dessas conexões, ele tem acesso

Figura 18-12 Neurônios no córtex pré-frontal dorsolateral de um macaco estão envolvidos em manter a informação na memória de trabalho. No experimento aqui ilustrado, uma avaliação inicia com o macaco olhando para um pequeno ponto no centro de uma tela. Um objeto (a amostra; neste caso, um sino) aparece brevemente. A tela fica vazia por um período, durante o qual o macaco deve fixar um ponto central e lembrar qual objeto foi apresentado (o intervalo "o quê"). Dois objetos são então projetados em diferentes localizações sobre a tela (neste caso, o sino na parte superior e uma caixa de correio à esquerda). O macaco deve reconhecer o objeto que é igual àquele mostrado previamente (o sino) e observar sua localização (na parte superior da tela). A imagem então desaparece e um segundo intervalo se segue, durante o qual o macaco deve fixar o olhar no ponto no centro da tela e lembrar onde estava o objeto que fora reconhecido (o intervalo "onde"). No final do intervalo (retardo), quatro pontos aparecem na periferia, e o ponto de fixação desaparece. Para completar com sucesso a avaliação, o macaco deve fazer um movimento com o olhar para o ponto localizado onde estava o objeto que fora reconhecido (neste exemplo, a parte superior da tela).

A taxa de disparos de dois neurônios é mostrada em função do tempo durante a avaliação. Durante o primeiro intervalo ("o quê", que exige que o macaco lembre qual imagem foi apresentada), um típico neurônio pré-frontal seletivo para objetos estava mais ativo quando o macaco lembrava corretamente um sino, não escolhendo o objeto alternativo (neste caso, uma caixa de correio). Durante o segundo intervalo ("onde", que exige que o macaco lembre para onde fazer o movimento com o olhar), um típico neurônio sensível à localização estava mais ativo quando o macaco se preparava para deslocar o olhar para cima do que quando se preparava para olhar para baixo. (Reproduzida, com permissão, de Rao et al., 1997.)

a informações de vários fatores motivacionais (*drives*). (2) O córtex recebe aferências de todos os sistemas sensoriais, incluindo gustatório e olfatório. Por meio desses sinais de entrada, ele tem acesso a informações sobre os objetos, como sua cor, textura e sabor, que lhe permitem reconhecimento e respostas emocionais adequadas. (3) Ele projeta-se para o córtex pré-frontal dorsolateral, que, por sua vez, se projeta para o córtex pré-motor. Por meio dessa via, ele está em posição de disparar comportamentos adequados. Por exemplo, se a fome é grande e uma fruta próxima tem cor, textura e sabor de fruta madura, então o córtex pré-frontal orbital-ventromedial poderia disparar o comportamento de comer.

Em alguns pacientes com lesão no córtex pré-frontal orbital-ventromedial, o controle emocional do comportamento está bastante comprometido, embora prejuízos cognitivos sejam relativamente pequenos. Um desses pacientes, EVR, apresentava desempenho normal ou acima do normal em numerosos testes de capacidade cognitiva, incluindo o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. Ainda assim, na vida diária, ele apresentava-se incapacitado, em parte por prejuízo na tomada de decisão. Sua indecisão na escolha de um restaurante exemplifica o problema que o assolava. Ele podia levar horas para escolher um restaurante, enquanto se dirigia até cada um deles e considerava cuidadosamente os méritos relativos do menu, dos lugares para sentar e da atmosfera.

Pacientes como EVR também falham em testes clínicos de tomada de decisão. Na Tarefa de Jogo com Apostas (*Iowa Gambling Task*), o paciente escolhe uma carta por vez de qualquer de quatro baralhos. Com algumas das seleções, ele recebe uma recompensa, enquanto, com outras, uma penalidade é imposta. A organização de recompensas e penalidades é tal que os baralhos A e B resultam em recompensas individuais maiores, mas retornos líquidos menores. Pacientes saudáveis aprendem, por tentativa e erro, a evitar esses baralhos ruins e a selecionar as cartas dos baralhos C e D. EVR apresentava o padrão oposto, persistindo em uma estratégia que causava perdas (Figura 18-13). Presume-se que ele o fazia por não apresentar uma resposta emocional aversiva aos retornos fracos dos baralhos A e B. Diferentemente dos participantes saudáveis, que demonstram apreensão por aumento da sudorese quando se preparam para pegar uma carta de um baralho ruim, EVR não mostrava mudança de condutância da pele antes de selecionar uma carta.

Tarefa de jogo com apostas

	A	B	C	D
Recompensa	+R$ 200,00	+R$ 200,00	+R$ 100,00	+R$ 100,00
Penalidade	−R$ 500,00	−R$ 2.500,00	−R$ 100,00	−R$ 500,00
Probabilidade de penalidade	0,5	0,1	0,5	0,1
Retorno médio			+R$ 50,00	+R$ 50,00

Córtex pré-frontal orbital-ventromedial

Indivíduos saudáveis — Indivíduo com lesão pré-frontal — Número de seleções em 100 tentativas

Indivíduo saudável — Indivíduo saudável com lesão pré-frontal — Número da tentativa

Figura 18-13 Lesão no córtex pré-frontal orbital-ventromedial prejudica a antecipação de consequências de decisões. Esse prejuízo é evidente em uma tarefa de jogo com apostas. A escolha de cartas de dois montes (A e B) leva a uma perda líquida, enquanto a escolha a partir de outros dois montes (C e D) leva a um ganho líquido. Indivíduos saudáveis aprendem por tentativa e erro a fazer a maioria de suas escolhas a partir dos montes C e D. Pacientes com lesão no córtex pré-frontal orbital-ventromedial não ajustam sua estratégia ao longo do tempo de modo a maximizar a recompensa. (Reproduzida, com permissão, de Bechara et al., 1994.)

Registros unitários de neurônios em macacos mostraram que a atividade no córtex orbitofrontal reflete o valor das recompensas antecipadas. Em uma situação típica de teste, o macaco está sentado em frente a um par de alavancas. Um sinal apresentado sobre uma alavanca diz ao macaco qual recompensa ele receberá se acioná-la. Durante o intervalo, antes que o animal possa responder, neurônios individuais no córtex orbitofrontal disparam em uma taxa que reflete as preferências do macaco: se o animal gostar de passas de uvas, a maioria dos neurônios disparará fortemente quando ele antecipar o recebimento de uma passa (Figura 18-14).

Quando fatores contextuais alteram o valor que o macaco atribui a dado alimento, a taxa de disparos neuronais no córtex orbitofrontal desloca-se de modo a refletir esse fato. Por exemplo, as respostas neuronais declinam à medida que o macaco se torna saciado. Elas também podem aumentar ou diminuir quando o valor subjetivo de dado alimento é aumentado ou diminuído pelo pareamento com alternativas de que o animal goste mais ou menos. Um neurônio típico dispara de modo forte ou fraco quando o macaco antecipa um pedaço de maçã, dependendo de a alternativa ser um alimento menos preferido (um pedaço de repolho) ou mais preferido (uma passa de uva). A relação entre estudos de potenciais elétricos unitários em neurônios no macaco e observações clínicas de pacientes com lesão pré-frontal orbital-ventromedial é clara. A perda de neurônios que sinalizam o valor apetitivo de recompensas previstas pode originar problemas de tomada de decisão, como a dificuldade de escolher um restaurante.

O córtex associativo límbico é a porta de entrada para o sistema hipocampal de memória

O córtex, na borda da superfície cortical, forma um anel que é visível em uma observação medial do hemisfério ce-

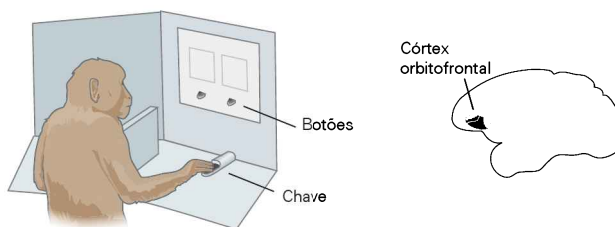
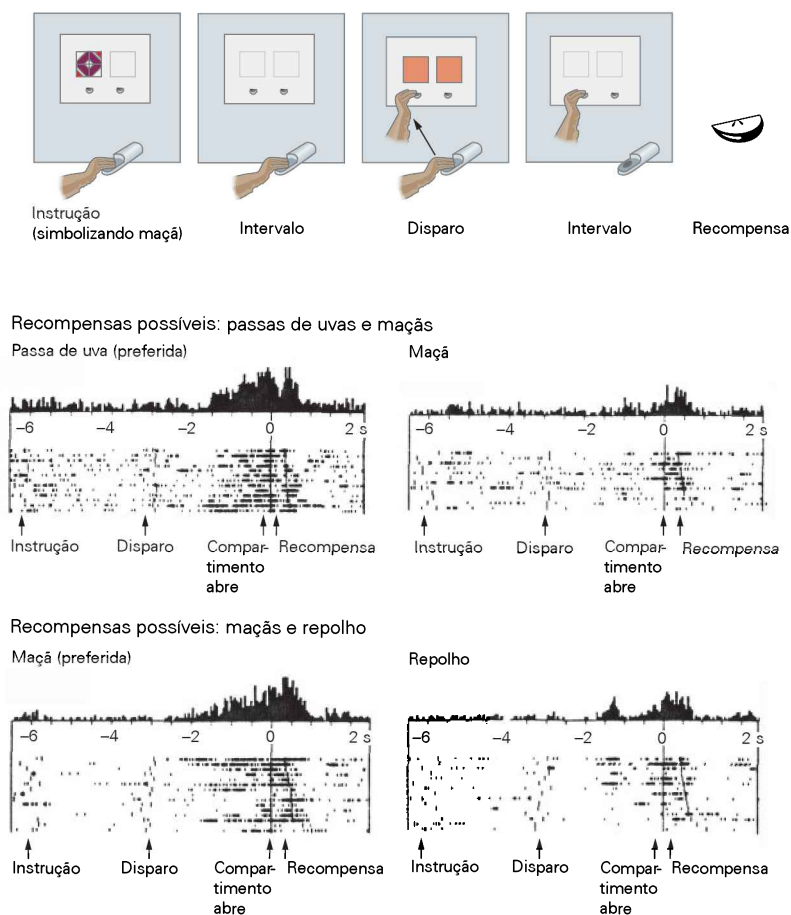



Figura 18-14 Neurônios no córtex orbitofrontal de um macaco sinalizam o valor subjetivo de uma recompensa esperada. No experimento ilustrado aqui, o macaco senta em frente a uma tela de um monitor com dois botões. Ele inicia a sessão de avaliação ao pressionar uma chave com a mão. Um símbolo então aparece sobre um dos dois botões, indicando que determinado alimento estaria disponível ao pressionar aquele botão (instrução). Após um intervalo, dois quadrados aparecem (disparo), uma dica para que o macaco pressione um botão. Após outro intervalo, a porta de um compartimento que contém alimento é aberta, dando acesso à recompensa prevista. Os histogramas são de um neurônio orbitofrontal que dispara à medida que se aproxima o momento da recompensa, mas apenas se a recompensa esperada for o alimento preferido entre duas alternativas. O macaco prefere passas de uvas a maçãs e prefere maçãs a repolho (o que foi determinado por suas escolhas em avaliações não mostradas aqui, em que ele pôde escolher entre essas alternativas). Cada histograma indica a média da taxa de disparos ao longo de muitas tentativas. As colunas de pontos abaixo de cada histograma representam potenciais de ação disparados em sessões de avaliação individuais. (Reproduzida, com permissão, de Tremblay e Schultz, 1999.)

rebral. Uma vez que coincide com a borda (ou limbo) da superfície cortical, esse anel é denominado *lobo límbico* ou *córtex associativo límbico* (Figura 18-15).

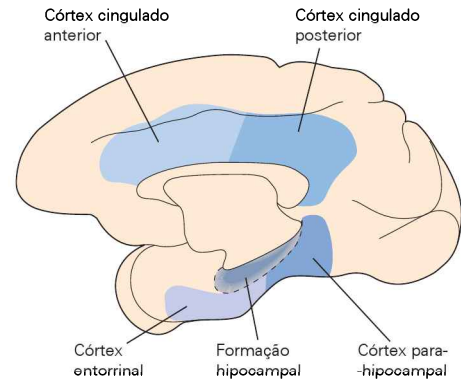
Muitas décadas atrás, acreditava-se que o córtex associativo do lobo límbico, junto com um conjunto de estruturas subcorticais que incluía a amígdala e o hipotálamo, formava um sistema unitário, o "sistema límbico", que servia para finalidades homeostáticas e de impulsos instintivos (ver Capítulos 47 e 48). Essa descrição clássica certamente se aplica às áreas pré-frontais orbital e ventromedial descritas na seção anterior. Essas duas áreas pertencem ao lobo límbico, são fortemente conectadas à amígdala e ao hipotálamo e contribuem para os processos emocionais. Outras regiões do lobo límbico, no entanto, não estão envolvidas primariamente com emoções. Por exemplo, a formação hipocampal, que é parte do lobo límbico, desempenha um papel crítico na memória episódica, a capacidade de lembrar eventos passados, incluindo aqueles com pouco ou nenhum conteúdo emocional.

A formação hipocampal é constituída pelo hipocampo e pelo subículo, ao qual está ligado. Ela medeia a formação de memórias de longa duração e é crítica para a consolidação da memória. Uma lesão nessa estrutura resulta em amnésia anterógrada; os pacientes são incapazes de formar novas memórias, mas retêm as antigas. Como será visto nos Capítulos 65 e 66, acredita-se que o hipocampo armazene memórias temporariamente, por meio de plasticidade sináptica de longa duração. O hipocampo, então, transfere essas memórias ao neocórtex, induzindo, nos córtices associativos parietal, temporal e frontal, uma reexecução dos padrões de atividade determinados pelos eventos recentes. Como resultado, essas áreas corticais por fim formam e armazenam suas próprias representações dos eventos. Memórias armazenadas no córtex não são dependentes do hipocampo e sobrevivem à sua perda.

As outras divisões do lobo límbico (Figura 18-15) funcionam como intermediários entre a formação hipocampal e as áreas associativas frontal, parietal e temporal. Suas funções individuais ainda não são bem compreendidas.

Visão geral

As áreas motoras e sensoriais unimodais do hemisfério cerebral ocupam apenas uma pequena parte da lâmina cortical. Próximas e ao redor dessas áreas estão grandes regiões de córtex associativo onde ocorrem os processos cognitivos. Os princípios básicos que governam a organização e a operação do córtex associativo surgiram da comparação dos resultados de estudos clínicos em seres humanos e estudos fisiológicos e anatômicos em macacos.

Os dois principais princípios da organização cortical são os processamentos serial e paralelo. No córtex posterior, a informação sensorial é extraída em uma série de áreas unimodais com funções de complexidade crescente. Cada modalidade sensorial (visual, auditiva ou somatossensorial) é processada em uma cadeia de áreas corticais, que inicia a partir da área sensorial primária. Subdivisões paralelas dorsais e ventrais de cada modalidade processam aspectos da informação sensorial que são importantes para o comportamento espacial e para a identificação de estímulos. Dentro de cada modalidade sensorial, áreas que processam a informação espacial formam uma corrente dorsal, levando ao córtex associativo parietal, enquanto áreas que processam informações sobre características formam uma corrente ventral, que leva ao córtex associativo temporal.

O córtex associativo parietal, além de receber sinais aferentes convergentes de múltiplos sistemas sensoriais, também está fortemente ligado a áreas motoras no lobo frontal dorsal. Em seres humanos, lesões no córtex parietal resultam em distúrbios de consciência corporal, controle motor, orientação visual do comportamento, visão espacial e cognição espacial. Em macacos, neurônios parietais disparam em resposta a estímulos sensoriais e durante o comportamento motor; os disparos são seletivos para atributos espaciais de objetos e ações.

O córtex associativo temporal, além de receber aferências de múltiplos sistemas sensoriais, está fortemente ligado a áreas envolvidas com a emoção e a cognição no lobo frontal ventral. Em seres humanos, lesões no lobo temporal determinam agnosias (distúrbios de reconhecimento), afasia de Wernicke (distúrbio da compreensão da fala) e degradação da memória semântica. Assim, as funções do córtex temporal incluem o reconhecimento das coisas e o armazenamento do conhecimento acerca delas. Em macacos, neurônios temporais disparam em resposta a estímulos sensoriais, e seus disparos são seletivos para características dos objetos que são importantes para seu reconhecimento.

O córtex associativo frontal consiste nas áreas pré-frontais dorsolateral e ventromedial. Essas áreas desempenham um papel crítico no controle executivo do comportamento. O córtex pré-frontal dorsolateral é importante para a manutenção da intenção. Em seres humanos, uma lesão nessa região resulta em comportamento desorganizado e distração. Em macacos, a atividade neuronal nessa região representa memória de trabalho ou planos de ação.

O córtex pré-frontal orbital-ventromedial contribui para estados motivacionais, representando o valor emocional de objetos que podem se tornar alvos de ação. Uma lesão nessa área do córtex em seres humanos resulta em incapacidade de valorizar adequadamente as consequências esperadas de uma ação. Em macacos, a atividade neuronal nessa região codifica o valor de recompensas esperadas.

Figura 18-15 **O lobo límbico inclui a formação hipocampal.** A formação hipocampal, incluindo o hipocampo e o complexo subicular, desempenha um papel decisivo na formação de memória episódica de longa duração. As funções das demais áreas límbicas na superfície medial não são bem compreendidas.

O córtex associativo límbico, por meio de suas conexões com o hipocampo, desempenha um papel importante na formação da memória episódica de longa duração.

Carl R. Olson
Carol L. Colby

Leituras selecionadas

Colby CL, Goldberg ME. 1999. Space and attention in parietal cortex. Annu Rev Neurosci 22:319–349.

Feinberg TE, Farah MJ. 2003. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: McGraw-Hill.

Goldman-Rakic PS. 1996. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351:1445–1453.

Kolb B, Whishaw IQ. 2003. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 5th ed. New York: Worth.

Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 24:167–202.

Olson CR. 2003. Brain representation of object-centered space in monkeys and humans. Annu Rev Neurosci 26:331–354.

Rolls ET. 1996. The orbitofrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351:1433–1443.

Squire LR, Stark CE, Clark RE. 2004. The medial temporal lobe. Annu Rev Neurosci 27:279–306.

Tanaka K. 1996. Inferotemporal cortex and object vision. Annu Rev Neurosci 19:109–139.

Van Essen DC. 2003. Organization of visual areas in macaque and human cerebral cortex. In: LM Chalupa, JS Werner (eds). *The Visual Neurosciences*, pp. 507–521. Cambridge, MA: MIT Press.

Referências

Barbas H. 2000. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. Brain Res Bull 52:319–330.

Batista AP, Buneo CA, Snyder LH, Andersen RA. 1999. Reach plans in eye-centered coordinates. Science 285:257–260.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition 50:7–15.

Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME. 1996. Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841–2852.

Critchley M. 1953. *The Parietal Lobes*. New York: Hafner.

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102–1105.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME. 1998. Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. J Neurophysiol 79:126–136.

Eslinger PJ, Damasio AR. 1985. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. Neurol 35:1731–1741.

Felleman DJ, van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Friedman DP, Murray EA, O'Neill B, Mishkin M. 1986. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. J Comp Neurol 252:323–347.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1993. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas." J Neurosci 13:1479–1497.

Harlow JM. 1868. Recovery from the passage of an iron bar through the head. Publications of the Massachusetts Medical Society 2:327–347.

Jacobsen CF. 1935. Function of the frontal association area in primates. Arch Neurol Psychiatry 33:558–569.

Jeannerod M. 1986. The formation of finger grip during prehension. A cortically mediated visuomotor pattern. Behav Brain Res 19:99–116.

Kaas JH, Hackett TA. 1999. "What" and "where" processing in auditory cortex. Nat Neurosci 2:1045–1047.

Kobatake E, Wang G, Tanaka K. 1998. Effects of shape-discrimination training on the selectivity of inferotemporal cells in adult monkeys. J Neurophysiol 80:324–330.

Luria AR. 1968. *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.

Milner B, Petrides M. 1984. Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. Trends Neurosci 7:403–407.

Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H. 2000. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. J Neurophysiol 83:2580–2601.

Perenin MT, Vighetto A. 1988. Optic ataxia: a specific disruption in visuo-motor mechanisms. I: Different aspects of the deficit in reaching for objects. Brain 111(Pt. 3):643–674.

Rao SC, Rainer G, Miller EK. 1997. Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. Science 276:821–824.

Rondot P, de Recondo J, Dumas JL. 1977. Visuomotor ataxia. Brain 100:355–376.

Rubens AB, Benson DF. 1971. Associative visual agnosia. Arch Neurol 24:305–316.

Rylander G. 1948. Personality analysis before and after frontal lobotomy. In: *The Frontal Lobes*, Proceedings of the Association for Research in Nervous and Mental Disease, December 12 and 13, 1947, pp. 691–705. New York: Hafner.

Tian B, Reser D, Durham A, Kustov A, Rauschecker JP. 2001. Functional specialization in rhesus monkey auditory cortex. Science 292:290–293.

Tremblay L, Schultz W. 1999. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. Nature 398:704–708.

Trojano L, Grossi D. 1998. "Pure" constructional apraxia—a cognitive analysis of a single case. Behav Neurol 11:43–49.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior*, pp. 549–586. Cambridge, MA: MIT Press.

Vaina LM. 1994. Functional segregation of color and motion processing in the human visual cortex: clinical evidence. Cereb Cortex 4:555–572.

Van Essen DC, Drury HA, Dickson J, Harwell J, Hanlon D, Anderson CH. 2001. An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. J Am Med Inform Assoc 8:443–459.

Wapner W, Judd T, Gardner H. 1978. Visual agnosia in an artist. Cortex 14:343–364.

19

As funções cognitivas dos sistemas pré-motores

As conexões diretas entre o córtex cerebral e a medula espinal desempenham um papel fundamental na organização dos movimentos voluntários

As quatro áreas pré-motoras do encéfalo de primatas também fazem conexões diretas com a medula espinal

Os circuitos motores envolvidos nas ações voluntárias estão organizados para alcançar objetivos específicos

A mão tem um papel importante no comportamento dos primatas

A atividade conjunta de neurônios nos córtices parietal e pré-motor codifica atos motores potenciais

Alguns neurônios codificam as possibilidades de interação com um objeto

Os neurônios-espelho respondem às ações motoras de outros indivíduos

Atos motores potenciais são suprimidos ou liberados por centros de planejamento motor

Visão geral

No Capítulo 18, foi mostrada a organização de ordem superior dos sistemas sensoriais. Neste capítulo, é apresentado o funcionamento de ordem superior dos sistemas motores, examinando-se como o cérebro representa os objetivos comportamentais e como as ações voluntárias são planejadas para atingir esses objetivos. Para ilustrar como os sistemas motores geram comportamentos orientados a um objetivo, são enfocadas as capacidades de alcançar e agarrar, ações possíveis devido à mão preênsil.

A evolução da mão preênsil enriqueceu muito o desenvolvimento das capacidades cognitivas nos primatas. De fato, os dois são interdependentes. Conforme o filósofo alemão Friedrich Engels escreveu: "Só o homem foi capaz de imprimir sua marca na natureza. Assim o realizou principal e essencialmente por meio das mãos. Contudo, passo a passo, com o desenvolvimento da mão, se deu o desenvolvimento do encéfalo".

A mão preênsil modificou radicalmente o modo pelo qual os primatas se relacionam com o mundo exterior. Porém, a mudança ocorreu lentamente e exigiu a evolução de circuitos corticais para uma variedade de novos movimentos especializados adaptados a diferentes objetos. Em seu livro *The Sensory Hand*, Vernon Mountcastle, um dos pioneiros no estudo da conexão entre sensação e ação, cita Herbert Spencer (*Principles of Psichology*, 1885) sobre a razão pela qual a mão é tão importante para compreender a ação:

> Tudo que precisamos perceber aqui é a extensão do quanto, na espécie humana, um perfeito aparato tátil auxilia os processos mais especializados do intelecto. Não me refiro simplesmente ao fato de que os atributos tangíveis das coisas puderam ser reconhecidos pelos complexos ajustes das mãos humanas, e dos poderes de manipulação que acompanham esses ajustes, possibilitando aquelas sociedades populosas nas quais pode haver o desenvolvimento de uma vasta inteligência. Refiro-me ao fato de que mesmo as capacidades cognitivas mais profundas e as inferências perceptivas (mesmo aquelas) mais distantes da percepção, têm suas raízes na [...]impressão que as mãos humanas são capazes de receber.

A via final comum para todas as ações corporais, incluindo o movimento das mãos, dá-se através dos neurônios motores no corno ventral da medula espinal. Entretanto, esses neurônios motores não respondem apenas a informações sensoriais geradas independentemente. A informação sensorial necessária para a ação é o produto da interação entre os sistemas motores e sensoriais. Em muitas circunstâncias, portanto, ação e percepção são inseparáveis. Na verdade, muitas funções sensoriais servem apenas para permitir o planejamento dos atos motores. Quando um indivíduo se concentra e realiza o movimento para alcançar uma xícara de café, o braço é controlado de forma independente da experiência consciente. Não se pensa sobre quais movimentos realizar e que músculos contrair.

Pensava-se, anteriormente, que a percepção de espaço e até mesmo ações cognitivas mais complexas estariam representadas apenas em áreas sensoriais de ordem superior e em áreas associativas do córtex cerebral. Essa concepção foi radicalmente modificada e agora acredita-se que

as áreas pré-motoras do córtex podem também ter funções cognitivas.

Em níveis mais altos da interação sensório-motora, os neurônios não apenas codificam as características físicas do estímulo sensorial, a força ou a direção do movimento. Na realidade, eles codificam algo mais abstrato, que inclui características tanto do objeto quanto do movimento: a relação entre o corpo e o objeto de acordo com um objetivo em particular. Por exemplo, em antecipação ao ato de beber, eles podem representar uma configuração da mão em relação às características de apreensão de um copo.

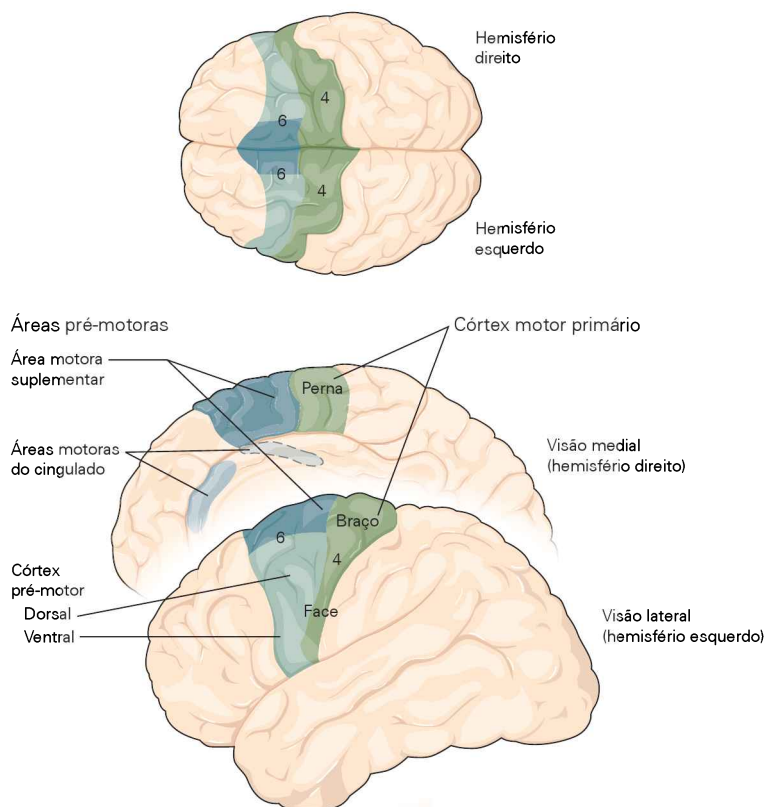
As conexões diretas entre o córtex cerebral e a medula espinal desempenham um papel fundamental na organização dos movimentos voluntários

Embora pegar um copo pareça ser uma ação mecânica simples, a maquinaria neural subjacente é surpreendentemente complexa, exigindo uma variedade de etapas preparatórias nos córtices parietal e frontal pré-motor e motor.

Conforme discutido no Capítulo 1, a descoberta de que a estimulação elétrica de diferentes partes do lobo frontal produz movimentos do lado oposto do corpo teve um importante impacto no pensamento acerca da localização das funções no encéfalo. A região no lobo frontal em que a estimulação de intensidade mais baixa desencadeia movimento (área 4 de Brodmann) foi designada como córtex motor primário (Figura 19-1). Ao estimular sistematicamente o córtex motor primário e atribuir o movimento provocado pelo estímulo à ativação de neurônios próximos aos eletrodos, os pesquisadores identificaram grupos de neurônios que controlam o movimento de partes específicas do corpo e constataram que esses grupos funcionais estão distribuídos no córtex na forma de um mapa somatotópico.

Em anos recentes, o entendimento da organização funcional das áreas motoras do córtex cerebral modificou-se drasticamente, e uma nova visão do controle cortical do movimento está surgindo. A organização funcional do córtex motor primário não é simplesmente um mapa isomórfico do corpo em que os locais periféricos adjacentes são representados em locais corticais adjacentes. Ao contrário, cada músculo e cada articulação são representados no córtex múltiplas vezes em um complexo mosaico. Isso possibilita ao córtex organizar combinações de movimentos elementares adequados a tarefas específicas.

Cada músculo e cada articulação são representados por uma coluna de neurônios cujos axônios se ramificam e terminam em vários núcleos motores espinais funcionalmente relacionados (essa ramificação é mínima para células corticais que controlam os músculos distais por exigirem controle mais independente). Os neurônios corticais também formam sinapses com interneurônios na medula espinal. Essas conexões permitem que os movimentos voluntários acionem circuitos espinais inteiros – os neurônios motores, os interneurônios e os geradores centrais de padrão que executam as ações reflexas. Esses circuitos são capazes, então, de integrar e converter sinais de entrada sensoriais locais em saídas motoras sem o auxílio adicional dos centros corticais.

Figura 19-1 As áreas motoras corticais. As áreas motoras corticais encontram-se, em grande parte, na área 4 e na área 6 de Brodmann. A área 6 inclui a área motora suplementar, localizada, em grande parte, na superfície medial do cérebro, e as áreas pré-motoras dorsal e ventral, localizadas na superfície lateral. A área 4 inclui as representações do rosto, do braço e da perna no córtex motor primário. Áreas motoras adicionais estão localizadas nas margens do sulco cingulado e ao seu redor.

Na década de 1930, os fisiologistas descobriram que o movimento também poderia ser desencadeado pela estimulação das áreas pré-motoras. A área 6 de Brodmann contém quatro áreas pré-motoras principais que se projetam diretamente para a medula espinal. Duas áreas localizam-se na superfície lateral e duas na superfície medial da área 6 de Brodmann (Figura 19-1). Cada uma dessas quatro áreas corticais pode ser considerada como um núcleo de retransmissão com uma densa rede interconectada que, ao ativar circuitos motores espinais, controla a ação de alcançar e agarrar.

Em contrapartida aos neurônios no córtex motor primário, os neurônios relacionados ao movimento nas áreas pré-motoras disparam em associação com uma variedade de movimentos, pois codificam um comando geral dirigido a um objetivo, como "agarre a xícara" ou "pegue a passa de uva". Os neurônios chamados neurônios relacionados a uma configuração (*set-related neurons*, ou neurônios configuracionais), comuns em áreas pré-motoras, mas relativamente raros no córtex motor primário, são mais ativos na ausência de qualquer comportamento evidente, como durante o intervalo entre uma pista comportamental e o comportamento. Outros neurônios codificam transformações sensório-motoras globais, como "sempre mover em um ângulo de 180 graus a partir do estímulo visual". Então, assim como há uma hierarquia de controle motor espinal e supraspinal, há uma hierarquia de representações de características do movimento dentro das diferentes áreas motoras e pré-motoras do córtex.

Para produzir movimento, sinais das áreas pré-motoras e motoras do córtex devem basicamente ativar neurônios motores na medula espinal. O anatomista holandês Hans Kuypers identificou três vias motoras: uma via corticospinal direta e duas vias indiretas, os sistemas medial e lateral do tronco encefálico (Figura 19-2).

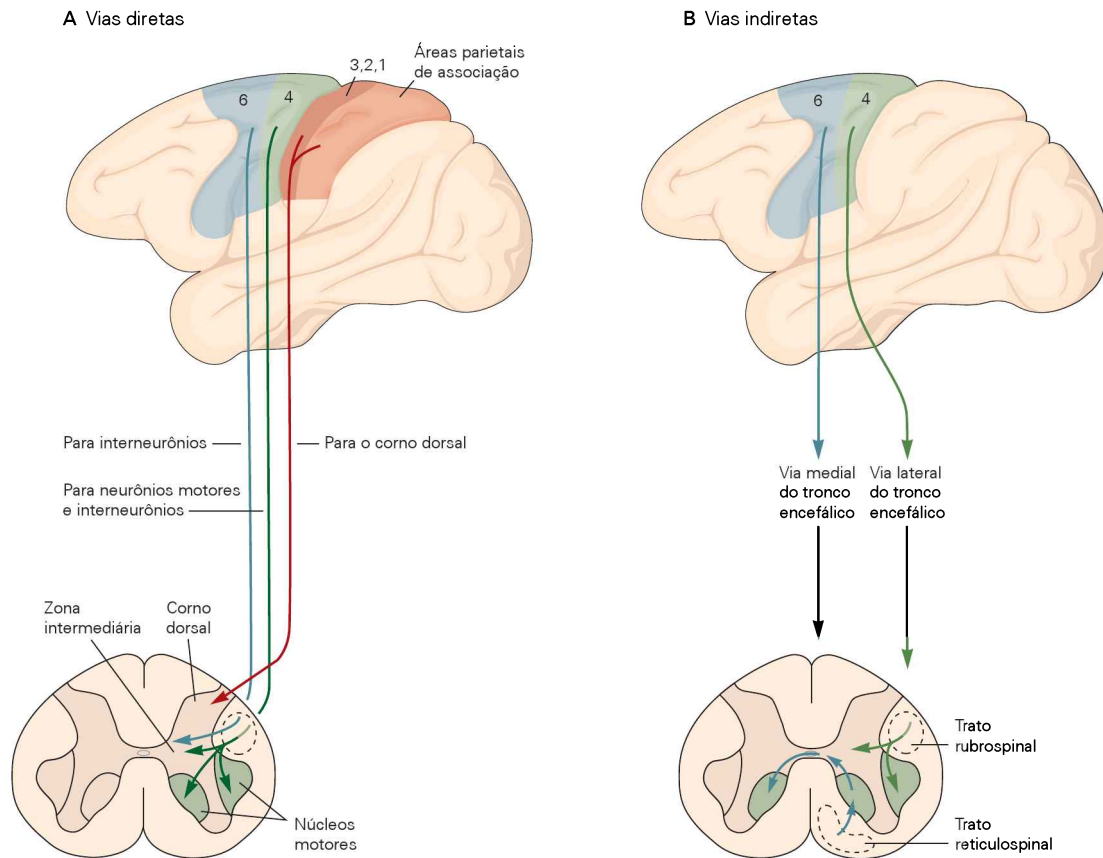



Figura 19-2 Vias motoras diretas e indiretas para a medula espinal. Na visão lateral do encéfalo humano, as áreas numeradas são as áreas funcionais identificadas por Brodmann. O corte transversal da medula espinal mostra três áreas funcionais. O corno dorsal contém os neurônios sensoriais da medula espinal, a zona intermediária contém interneurônios, e a zona dos núcleos motores contém os neurônios motores que inervam os músculos.
A. O trato corticospinal, também chamado de trato piramidal, origina-se em uma vasta região ao redor do sulco central que inclui o lobo parietal e a parte posterior do lobo frontal (áreas 4 e 6). A área 4, o córtex motor primário, é a única área do córtex motor que se conecta diretamente com os neurônios motores espinais. A área 6 compreende várias subáreas, das quais a maioria envia fibras aos interneurônios na zona intermediária da medula espinal. O lobo parietal envia fibras aos cornos dorsais.
B. As vias indiretas para os neurônios motores espinais originam-se nas áreas 4 e 6 e terminam nas áreas mediais e laterais do tronco encefálico. Os principais componentes das vias mediais são os tratos reticulospinal, tetospinal e vestibulospinal medial e lateral. Essas vias descem pela coluna ventral e terminam na área ventromedial da substância cinzenta espinal. A principal via lateral é o trato rubrospinal, que se origina na porção magnocelular do núcleo rubro, desce pela coluna dorsolateral contralateral e termina na área dorsolateral da substância cinzenta espinal.

O tradicional e bem conhecido *sistema corticospinal* está envolvido no controle de todos os aspectos do movimento do tronco e dos membros, mas tem um papel especial nos movimentos fracionados necessários para atos motores que requerem habilidade, como, por exemplo, tocar piano ou digitar. Muito do controle dos movimentos fracionados é exercido pelo córtex motor primário. Assim, uma lesão nessa região cortical destrói a capacidade de opor o polegar ao indicador para pegar uma passa de uva ou segurar uma xícara. O paciente com esse tipo de lesão torna-se incapaz de realizar movimentos independentes com os dedos e só consegue pegar uma xícara de maneira desajeitada.

Em seres humanos, o trato corticospinal é formado por cerca de um milhão de axônios, dos quais 30 a 40% se originam de neurônios do córtex motor primário. O restante dos axônios tem sua origem principalmente nos córtices pré-motor e motor suplementar e nas áreas do lobo parietal, posteriores ao sulco pré-central. Juntos, os axônios corticospinais dessas áreas descem pela massa branca subcortical, pela cápsula interna e pelo pedúnculo cerebral. À medida que as fibras do trato corticospinal descem, formam as pirâmides bulbares, protuberâncias proeminentes na superfície ventral do bulbo. Consequentemente, todo o conjunto dessas projeções algumas vezes é chamado de trato piramidal. Da mesma forma que o sistema somatossensorial ascendente, a maior parte das fibras do trato corticospinal descendente cruza a linha média no bulbo, na decussação das pirâmides, para terminar na medula espinal do lado oposto.

As informações motoras transmitidas pelo trato corticospinal são moduladas de modo significativo pelo fluxo contínuo de informações de outras regiões motoras, além de informações táteis, visuais e proprioceptivas necessárias para tornar o movimento voluntário acurado e adequadamente sequenciado.

O *sistema medial do tronco encefálico* origina-se em regiões da formação reticular, dos núcleos vestibulares e do colículo superior. Esse sistema recebe informações do córtex e de outros centros motores para o controle da postura e da locomoção. O *sistema lateral do tronco encefálico* origina-se no núcleo rubro. Também recebe sinais de entrada do córtex, mas está envolvido no controle dos movimentos dos braços e das mãos.

Os circuitos motores espinais não são regulados apenas pelos comandos descendentes. Os circuitos reflexos e geradores de padrão dentro da medula espinal podem coordenar movimentos estereotipados, como caminhar, sem a influência da informação transmitida pelas vias descendentes (ver Capítulo 35). Um bebê recém-nascido cujas vias descendentes ainda não controlam a medula espinal é capaz de executar movimentos de marcha ao ser suspenso no ar. Os sistemas descendentes coordenam os movimentos reflexos e os padrões gerados pelos circuitos motores espinais, podendo também criar novos padrões de ativação muscular pela ação direta sobre os neurônios motores. Esse controle cortical permite uma maior flexibilidade dos movimentos comparada à coordenação exclusivamente local dos circuitos motores espinais.

As áreas motoras corticais e o tronco encefálico, por sua vez, recebem sinais de entrada de duas estruturas subcorticais importantes: o cerebelo e os núcleos da base (Figura 19-3, e ver Figura 16-9). Essas duas estruturas fornecem uma retroalimentação essencial para a execução suave de movimentos que requerem habilidade e, portanto, são importantes para o aprendizado motor, ao melhorarem as habilidades motoras por meio da prática. O cerebelo e os núcleos da base armazenam a memória de habilidades motoras inconscientes em circuitos diferentes daqueles que armazenam memórias de fatos e eventos possíveis de serem lembrados conscientemente (ver Capítulo 66).

O cerebelo recebe informações somatossensoriais diretamente das fibras aferentes primárias originadas na medula espinal, bem como informações sobre o movimento pelos axônios corticospinais descendentes, originados no neocórtex. Os núcleos da base recebem projeções diretas de grande parte do neocórtex, que fornecem tanto informações sensoriais quanto informações sobre o movimento (ver Figura 16-9).

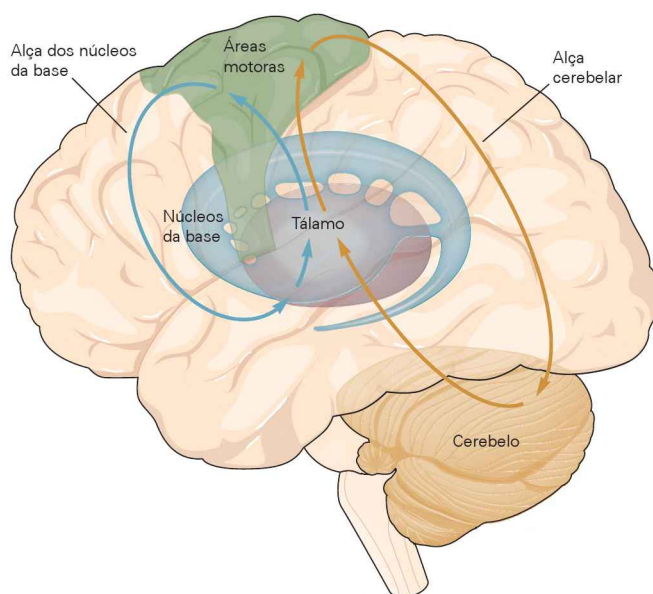



Figura 19-3 Os principais sistemas encefálicos subcorticais que iniciam e controlam as ações motoras. Tanto os núcleos da base quanto o cerebelo influenciam os circuitos motores corticais por meio de conexões no tálamo. O córtex motor determina quais grupos musculares serão ativados e a magnitude da força a ser exercida. Com base em sinais de entrada vindos do córtex motor, dos núcleos da base, do cerebelo e de outros núcleos do tronco encefálico, a medula espinal inicia as contrações musculares apropriadas para realizar um movimento intencional.

As quatro áreas pré-motoras do encéfalo de primatas também fazem conexões diretas com a medula espinal

Nos primatas, quatro áreas pré-motoras funcionalmente distintas também enviam conexões para a medula espinal (ver Figura 19-1).

As duas áreas na superfície lateral são a *área pré-motora lateral ventral* e a *área pré-motora lateral dorsal*. Como será visto posteriormente, o córtex pré-motor ventral controla principalmente os movimentos da boca e das mãos. A maioria de seus neurônios não dispara em associação a simples movimentos direcionados a um objeto. Eles apenas se tornam ativos durante ações direcionadas a um objetivo como agarrar, segurar ou manipular um objeto. Já as duas áreas na superfície medial são a *área motora suplementar*, localizada na parede medial da área 6 de Brodmann, e a *área motora cingulada*, um grupo de áreas motoras nas profundidades do sulco cingulado. Áreas pré-motoras similares também existem em seres humanos, porém diferenças em tamanho e padrões de sulcos tornam difícil identificar áreas homólogas com precisão.

Essas quatro áreas pré-motoras estão conectadas ao córtex motor primário. Além disso, da mesma forma que o córtex motor primário, cada área pré-motora tem neurônios que se projetam para o tronco encefálico, bem como neurônios que se projetam diretamente para a medula espinal. Portanto, os movimentos voluntários são controlados por sinais descendentes de várias áreas corticais. Por essa razão, imagina-se que a tarefa de gerar movimentos dos membros seja subdividida em múltiplas subtarefas, cada uma planejada paralelamente por uma das várias áreas corticais motoras.

Essas áreas pré-motoras também possuem densas conexões recíprocas com áreas de associação do córtex parietal posterior (Figura 19-4). Essas conexões recíprocas constituem circuitos visuomotores que medeiam diferentes tipos de comportamento motor orientados visualmente, como movimentos da boca, de alcançar com o braço e de preensão com a mão.

Os primatas possuem capacidades visuomotoras impressionantes. Pode-se ligar a visão de um objeto a ações bem diversas. Ao se enxergar uma xícara de café, um indivíduo pode pegá-la, beber seu conteúdo ou atirá-la contra a parede. Como será visto mais detalhadamente nos capítulos sobre visão, algumas vias visuais estão ligadas apenas à percepção, enquanto outras estão vinculadas ao planejamento de atos motores. De fato, esses dois tipos de informações visuais são processados em vias separadas originadas em diferentes áreas do córtex: as vias visuais ventral (o quê) e dorsal (onde) (Figura 19-5).

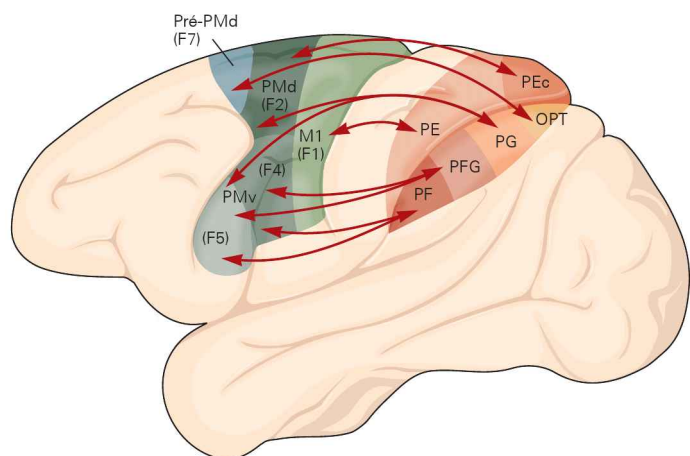
Áreas na convexidade cortical

Áreas dentro do sulco parietal

Figura 19-4 As áreas pré-motoras possuem ricas conexões com as áreas associativas do córtex parietal posterior. As áreas funcionais no lobo parietal posterior e em áreas motoras do córtex frontal são mostradas nas visões laterais do cérebro de macaco. Para ilustração, o sulco intraparietal é aberto no cérebro na parte inferior da figura. Os novos termos para as áreas frontais estão indicados nos parênteses. A nova terminologia, substituindo aquela originalmente proposta por Brodmann, foi desenvolvida por Massimo Matelli e colaboradores e originou-se de Constantino von Economo. Ela tem como base a localização anatômica, bem como as propriedades citoarquitetônicas. As áreas parietais são designadas na terminologia de von Economo pela letra P (parietal), seguida por letras, em vez de números, para indicar as áreas com diferenças citoarquitetônicas. As áreas **PF** e **PFG** correspondem, aproximadamente, à área 7b de Brodmann, e as áreas **PG** e **OPT**, à área 7a de Brodmann. As áreas no interior do sulco intraparietal incluem as áreas intraparietal anterior, lateral, medial e ventral (**IPA**, **IPL**, **IPM**, **IPV**), bem como a área intraparietal PE (**IPPE**) e a área visual 6A (**V6A**).

F, frontal; **M1**, córtex motor primário; **OPT**, occipitoparietotemporal; **P**, parietal; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **Pré-PMd**, córtex pré-pré-motor dorsal.

A Modelo original de Ungerleider-Mishkin

B Elaboração da via dorsal do modelo de Ungerleider-Mishkin

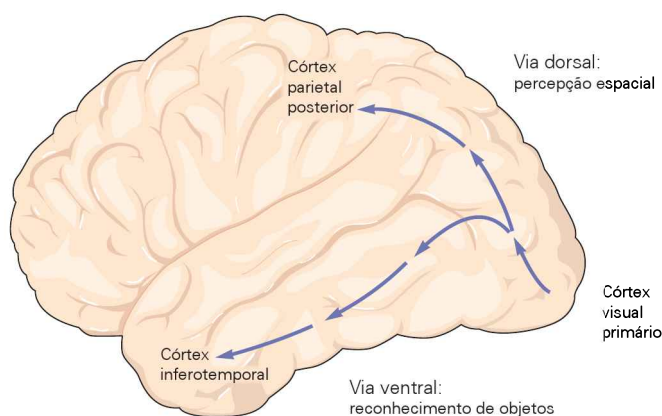



Figura 19-5 As vias ventral e dorsal do processamento visual. As vias mostradas em um cérebro humano são bidirecionais, mas são apresentadas como unidirecionais por razões de clareza. O modelo original de Leslie Ungerleider e Mortimer Mishkin (**A**) foi adaptado em um modelo mais recente de Giacomo Rizzolatti e Massimo Matelli, que considera a subdivisão da via dorsal em dois ramos (**B**). Desses dois ramos, o ramo dorsal está envolvido no controle de movimentos específicos, conforme originalmente proposto por David Milner e Melvin Goodale, enquanto o ramo ventral medeia as transformações visuomotoras necessárias para a organização da ação intencional, como alcançar e agarrar, e a percepção do espaço e de ações. O ramo ventral também tem um papel na interpretação do propósito dos movimentos observados nos outros indivíduos. (**LPS**, lobo parietal superior; **LPI**, lobo parietal inferior.)

A *via ventral* termina ventralmente no lobo inferotemporal. Ela carrega informações que permitem distinguir as propriedades visuais dos objetos; uma laranja de uma bola de tênis, por exemplo. Pelo fato de as propriedades visuais de uma laranja e de uma bola de tênis serem diferentes, são representadas diferentemente no córtex inferotemporal, embora possam ser do mesmo tamanho e ocupar a mesma localização espacial.

Charles Gross foi o primeiro a demonstrar que os neurônios no córtex inferotemporal são fortemente seletivos a estímulos visuais complexos e específicos. Por exemplo, alguns neurônios são seletivos para determinados rostos em particular – um exemplo extremo de discriminação visual. Outros neurônios, no lobo inferotemporal, próximos ao sulco temporal superior, reagem seletivamente à percepção visual de movimentos de outros indivíduos.

A *via dorsal* termina no lobo parietal posterior e carrega informações que permitem localizar objetos no espaço e agir em relação a eles. Essa via tem dois ramos: um ramo dorsal (dorsodorsal) e um ramo ventral (ventrodorsal) (Figura 19-5B). O ramo dorsodorsal está envolvido com o controle dos movimentos. Sua lesão produz a ataxia óptica, uma síndrome clínica em que o paciente sabe o local dos objetos, mas é incapaz de alcançá-los de modo apropriado. O ramo ventrodorsal está envolvido com a percepção espacial e com as transformações visuomotoras necessárias para interagir com os objetos. O déficit mais comum após a lesão dessa via é a negligência espacial (ver Capítulo 17).

A ideia de que a via dorsal é crucial não só para a percepção espacial, como tradicionalmente pensado, mas também para a organização da ação advém de experimentos de David Milner e Melvin Goodale em um paciente com uma extensa lesão na via visual ventral. O paciente apresentava uma drástica dissociação entre a capacidade de distinguir conceitualmente formas geométricas e a capacidade de interagir com os objetos. Quando solicitado a descrever a orientação de uma fenda, o paciente respondia praticamente ao acaso. Entretanto, ao ser solicitado a inserir um cartão dentro da fenda, o paciente desempenhava corretamente a ação, movimentando o cartão na orientação exata em direção à abertura e inserindo-o com precisão (Figura 19-6). Portanto, os circuitos visuomotores da via dorsal são, eles próprios, capazes de orientar as ações comportamentais.

Os circuitos motores envolvidos nas ações voluntárias estão organizados para alcançar objetivos específicos

A iniciação voluntária do movimento é uma das características que definem o comportamento animal. Ações reflexas são respostas mais ou menos estereotipadas a estímulos externos ou internos. Ações voluntárias são manifestações de

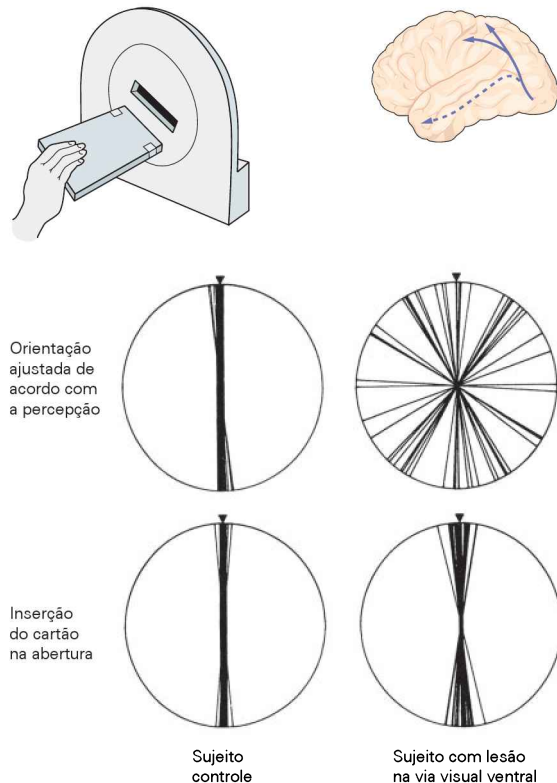



Figura 19-6 Lesão na via visual ventral prejudica o reconhecimento consciente da forma. Um paciente com agnosia visual causada por lesão na via visual ventral (ver Figura 19-5) e um controle pareado para a idade foram testados em duas tarefas. Primeiro foi solicitado que os indivíduos orientassem a posição de um cartão na mão de acordo com uma abertura à sua frente. Os gráficos ilustram a variabilidade da orientação do cartão. Foi então solicitado aos participantes que inserissem o cartão na abertura. Os gráficos na parte inferior ilustram a orientação do cartão da maneira como foi levado até a abertura. A orientação correta foi normalizada na posição vertical. (Reproduzida, com permissão, de Milner e Goodale, 2002.)

intenções de movimento geradas centralmente. O objetivo, como alcançar uma xícara de café quente, determina uma série de ações que levarão a essa realização.

Movimentos voluntários permitem que um animal explore o mundo ao seu redor para satisfazer não apenas as necessidades imediatas, mas também as futuras. Diferentemente do comportamento reflexo, os estímulos para o comportamento voluntário não determinam a resposta. Eles apenas proporcionam a ocasião para tal. Por isso, um animal pode ou não responder a um estímulo, ou pode responder ao mesmo estímulo de maneiras diferentes, dependendo de suas necessidades. Em diferentes condições, um animal pode aproximar-se de um estímulo, evitá-lo ou ignorá-lo.

O encéfalo de primatas, particularmente o encéfalo humano, caracteriza-se por uma enorme expansão do córtex cerebral. Essa expansão se correlaciona com um aumento extraordinário das capacidades sensoriais, motoras e cognitivas. Grande parte da expansão ocorreu em três regiões: a parte rostral do lobo frontal (o córtex pré-frontal) e duas regiões posteriores do córtex – a região posterior do lobo parietal e o córtex inferotemporal.

Conforme discutido nos capítulos anteriores, a parte posterior do lobo parietal e o córtex inferotemporal são áreas associativas que integram informações de diferentes modalidades sensoriais. Essa associação é essencial para a formação de perceptos, como espaço e objetos. Pacientes com lesões no córtex parietal geralmente apresentam déficits com relação à percepção espacial, enquanto pacientes com dano no córtex inferotemporal apresentam dificuldades para reconhecer rostos e objetos.

Antes de 1970, pensava-se que os déficits na percepção espacial por lesão no lobo parietal eram devidos à destruição de uma área que, acreditava-se, codificava uma representação interna única do mundo exterior. Entretanto, uma série de estudos anatômicos e funcionais revelou que o lobo parietal contém mais de uma representação do espaço e cada uma dessas representações depende muito da atividade motora.

Jaana Hyvärinen avaliou as respostas de neurônios individuais no córtex parietal inferior a estímulos sensoriais e durante comportamentos motores. Ele verificou que a maioria dos neurônios responde a estímulos sensoriais que ocorrem em localizações específicas e, muitas vezes, a estímulos de diferentes modalidades; por exemplo, tanto visuais quanto somáticos. Outros neurônios disparam em associação a atos motores. Ações efetuadas por diferentes partes do corpo são representadas em zonas diferentes, porém sobrepostas.

Essa representação organizada dos movimentos é semelhante à disposição somatotópica das aferências somatossensoriais no giro pós-central (ver Capítulo 17). Os neurônios na área rostral da região inferior do lobo parietal disparam em associação aos movimentos da boca. Os neurônios na parte central desse lobo disparam em associação aos movimentos das mãos e dos braços. Aqueles localizados mais caudalmente disparam em associação ao movimento dos olhos. Alguns neurônios nessa região respondem a objetos que ficam perto do indivíduo, no espaço ao alcance do braço (espaço peripessoal), sem necessariamente a ocorrência do movimento. Outros neurônios preferem estímulos localizados distantes do corpo do indivíduo. Os neurônios que respondem a objetos no espaço peripessoal estão localizados, principalmente, na parte inferior do lobo parietal, onde estão representados os movimentos das mãos e da boca, enquanto os neurônios que respondem preferencialmente a objetos mais distantes do corpo se encontram principalmente na parte do lobo parietal onde estão representados os movimentos dos olhos.

A mão tem um papel importante no comportamento dos primatas

Quais são as etapas importantes envolvidas no ato de agarrar um objeto? O controle neural do movimento de agarrar tem sido estudado por Hideo Sakata e Giacomo Rizzolatti. Sakata investigou a área intraparietal anterior (IPA) (ver Figura 19-4), região onde estudos anteriores identificaram neurônios que disparam em associação ao movimento de agarrar. Sakata e colaboradores registra-

ram a atividade de neurônios individuais em macacos acordados, treinados para agarrar diferentes tipos de objetos, cada um exigindo um tipo diferente de preensão. Os macacos realizaram essas tarefas em ambiente iluminado, usando orientação visual, mas também no escuro, usando a memória. Dessa forma, Sakata e colaboradores descobriram que os neurônios nessa área se enquadram em três classes principais: neurônios com dominância motora, neurônios com dominância visual e, por último, neurônios visuomotores.

Os neurônios com dominância motora disparam igualmente bem durante movimentos realizados no claro e no escuro. Os neurônios com dominância visual disparam apenas durante movimentos realizados em ambiente claro. Os neurônios visuomotores disparam durante movimentos realizados tanto no claro quanto no escuro, porém a descarga é mais forte no claro. A maior parte dos neurônios com dominância visual e os neurônios visuomotores também respondem quando o macaco olha para um objeto, mas não realiza o movimento para alcançá-lo. Os neurônios que disparam seletivamente durante a manipulação de um objeto também disparam seletivamente durante a fixação visual desse objeto sem a realização do movimento. Com base nesse achado, Sakata propôs que os neurônios na área IPA estejam envolvidos na transformação de representações sensoriais de objetos em representações motoras de como agarrá-los.

Rizzolatti e colaboradores gravaram, a seguir, a atividade de neurônios em um setor do córtex pré-motor ventral de macacos, a área F5 dentro da área 6 de Brodmann (ver Figura 19-4), enquanto os animais realizavam uma variedade de ações. Eles encontraram conjuntos de neurônios que disparavam em associação com diferentes tipos de ações manuais: agarrar, segurar e manipular. Alguns eram ativos, não obstante a maneira pela qual o objeto era agarrado. A maioria, entretanto, disparava apenas quando o macaco usava um tipo específico de preensão. Os tipos de preensão mais comumente representados foram preensão de precisão (segurar com o dedo indicador e o polegar, geralmente usada para objetos pequenos), preensão radial palmar (prender com a mão inteira, usada para objetos grandes) e preensão com os dedos.

De modo surpreendente, uma fração considerável de neurônios na área F5, chamados de *neurônios canônicos*, também era ativada quando o macaco simplesmente observava um objeto, quer fosse subsequentemente agarrado ou não (Figura 19-7). Portanto, esses neurônios disparavam em resposta à apresentação de um objeto, embora o neurônio não estivesse relacionado com a preparação para agarrar o objeto. A maioria dos neurônios canônicos era seletivamente ativada com a apresentação de objetos de certo tamanho, forma e orientação. Os neurônios que disparavam durante uma preensão de precisão (realizada com o indicador e o polegar) também eram ativados em resposta à apresentação de objetos pequenos, enquanto os neurônios que disparavam durante uma preensão radial palmar também disparavam em resposta à apresentação de objetos grandes.

O que explica o comportamento de neurônios canônicos? O fato de sua atividade não estar relacionada ao planejamento motor e de suas respostas serem seletivas para certos objetos e não para outros exclui fatores não específicos, como atenção ou intenção, pois esses fatores teriam o mesmo efeito para qualquer objeto apresentado. Em vez disso, a apresentação de um objeto parece desencadear a tradução das propriedades físicas desse objeto em um *ato motor potencial*.

A atividade conjunta de neurônios nos córtices parietal e pré-motor codifica atos motores potenciais

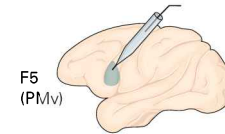
Alguns neurônios codificam as possibilidades de interação com um objeto

Os estudos dos neurônios canônicos parietais e pré-motores levaram Michael Arbib e, subsequentemente, Rizzolatti e Giuseppe Luppino a formular um novo modelo de como as representações sensoriais de objetos são transformadas em movimentos das mãos.

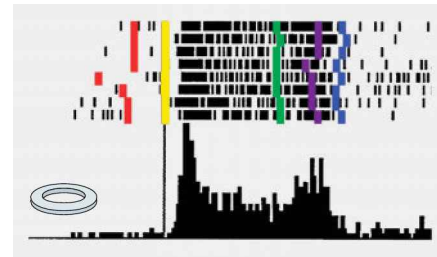
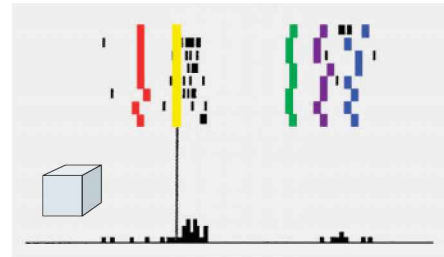
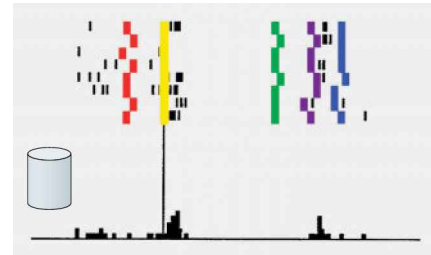
Esse modelo tem como base o significado funcional das respostas dos neurônios com dominância visual e visuomotores, na área IPA, à apresentação de objetos tridimensionais. A concepção desses pesquisadores sobre essas respostas foi influenciada pela noção de "*oferecibilidade*" ou *possibilidades de interação (affordance)* introduzida há vários anos pelo psicólogo James J. Gibson. De acordo com Gibson, a visão de um objeto dispara uma seleção imediata e automática daquelas propriedades do objeto que permitem que se interaja com ele. Essas propriedades que compõem as possibilidades de interação não são os aspectos visuais do objeto (forma, massa, cor, etc.), mas as *oportunidades pragmáticas* que o objeto oferece ao observador.

Como visto, aspectos de estímulos visuais úteis para a ação são analisados na via dorsal do sistema visual. Com base em extensa elaboração das propriedades de um objeto nas áreas visuais extraestriatais da via dorsal, iniciando em V2, os neurônios com dominância visual e visuomotores no córtex intraparietal anterior são capazes de codificar as possibilidades para interação oferecidas pelo objeto. Essa informação é enviada, então, aos neurônios F5 que codificam atos motores potenciais. Um neurônio F5 pode transformar determinada possibilidade de interação em um ato motor potencial adequado pela congruência de sua resposta à *possibilidade de interação* e ao ato motor que controla. O objeto torna-se ação.

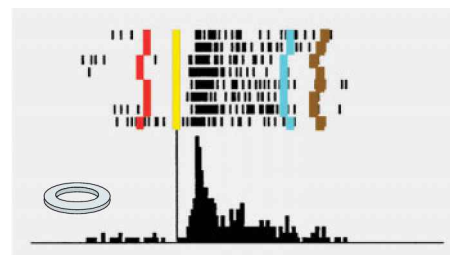
Na vida real, os objetos em geral oferecem mais de uma possibilidade de interação e podem ser agarrados de várias maneiras. Como o cérebro determina o que é ideal? A análise comportamental da preensão revela que fatores não visuais determinam a escolha da possibilidade de interação e, portanto, como um objeto será realmente pego. Esses fatores estão relacionados à função do objeto e à intenção do indivíduo naquele momento. Uma xícara é apenas um exemplo. A xícara oferece três possibilidades de interação principais: a alça, a parte superior e o corpo. Se a xícara for reconhecida como xícara e a pessoa quiser usá-la da maneira como uma xícara é comumente usada, irá segurá-la pela alça. Entretanto, se quiser movê-la ou alcançá-la para alguém, a xícara pode ser pega não pela alça, mas pelo corpo ou pela borda (Figura 19-8).

F5
(PMv)

A Agarrando o objeto

O objeto é visto

Inicia o movimento de agarrar

B Apenas vendo o objeto

O objeto é visto

O macaco apaga a luz

10 potenciais/s

1 s

Figura 19-7 Os neurônios canônicos respondem em ambas as situações: quando o animal está agarrando e quando ele está simplesmente observando um objeto com determinado formato. Foram feitos registros de um neurônio na porção F5 da área pré-motora ventral enquanto objetos de diferentes formatos eram apresentados a um macaco. No gráfico de *raster*, cada linha representa uma avaliação separada, e as marcas verticais em cada linha denotam potenciais de ação. Abaixo de cada gráfico, a atividade de cada neurônio é resumida em um histograma. A seguir, o protocolo experimental. Um diodo emissor de luz vermelha (LED) é ligado, e o macaco fixa a visão nele (**marcações vermelhas**). O animal, então, pressiona a chave que acende uma luz dentro da caixa de treinamento (**marcação amarela**), iluminando um objeto. O LED vermelho fica verde, sinalizando ao macaco que ele deve agarrar o objeto (**verde**). O animal solta a chave e inicia o movimento do braço para alcançar (**roxo**) e, então, finalmente agarra o objeto (**azul**). (Reproduzida, com permissão, de Murata et al., 1997.)

A. A resposta do neurônio a uma imagem de um anel é mais vigorosa do que a um cubo ou a um cilindro. Ocorrem picos na atividade neuronal quando o macaco vê o objeto e quando o agarra. Depois que o objeto é agarrado, a atividade do neurônio praticamente cessa.

B. O neurônio também é ativado quando o macaco vê o objeto sem a intenção de interagir com ele. Nessa parte do experimento, o animal novamente fixa no LED e acende uma luz para tornar o objeto visível, mas depois segue uma pista (**azul-claro**) para simplesmente desligar a luz (**marrom**).

Assim, um modelo mais completo (e realista) do circuito de preensão envolvendo a área IPA e a área pré-motora F5 deve supor que o circuito extrai automaticamente não uma, mas todas as *possibilidades de interação oferecidas* por um objeto. Uma possibilidade específica será selecionada de acordo com a informação que o circuito recebe sobre o significado do objeto e a intenção do indivíduo.

Quanto ao *significado* do objeto, a via visual ventral (Figura 19-8) é especificamente dedicada a descrição dos objetos. Essa via termina na região inferotemporal, densamente conectada de forma recíproca com a área parietal inferior, incluindo a área IPA. É provável que essas conexões transmitam ao lobo parietal as propriedades semânticas do objeto. Essa informação, bem como o uso motor do objeto

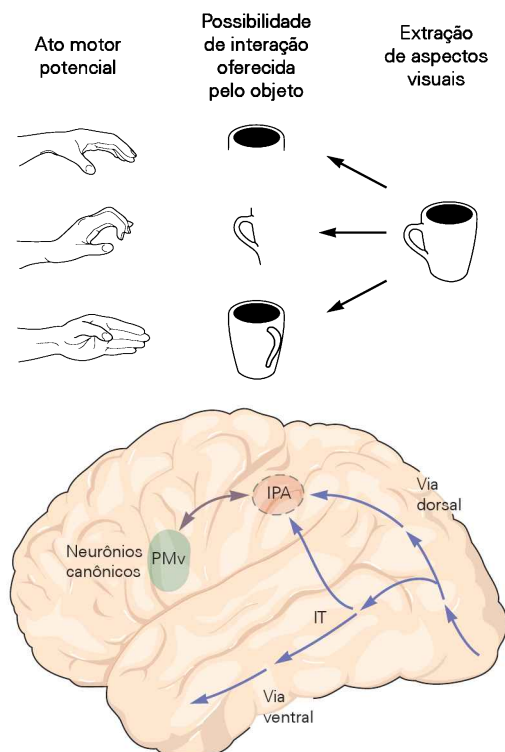



Figura 19-8 Controle neuronal da preensão. A visão de uma xícara dispara automaticamente o ato motor apropriado para pegá-la. Os centros encefálicos envolvidos na preensão estão indicados abaixo, e as operações realizadas por esses centros estão resumidas na parte superior da figura. As possibilidades de interação que o objeto oferece não são os aspectos visuais do objeto (forma, tamanho, cor, etc.), mas as *oportunidades pragmáticas* que o objeto proporciona ao observador. (**IPA**, área intraparietal anterior; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **IT**, córtex inferotemporal.)

especificado nos circuitos pré-motores, é a base para a seleção de uma entre as possibilidades de interação, condizente com os usos-padrão do objeto.

O substrato anatômico para a seleção de uma possibilidade de interação com base no objetivo do indivíduo em um dado momento poderia ser os sinais de entrada da região parietal inferior originados no lobo pré-frontal, onde ocorre o planejamento motor de longo prazo. Portanto, quando se pretende um uso não convencional de um objeto, os sinais de entrada vindos do pré-frontal poderiam superar a seleção de possibilidades-padrão e selecionar aquelas possibilidades de interação que correspondam à intenção do indivíduo. Por exemplo, se um indivíduo quiser atirar a xícara em vez de beber o café, as possibilidades de interação oferecidas pelo corpo da xícara ou sua parte superior serão selecionadas, em vez da possibilidade de interação oferecida pela alça.

Os neurônios-espelho respondem às ações motoras de outros indivíduos

Os neurônios canônicos disparam quando o macaco reage se movimentando em relação a um objeto e quando ele simplesmente olha para o objeto sem agir. Em ambos os casos, esses neurônios disparam de forma muito semelhante e enviam o mesmo sinal a outros centros neurais. Assim, o disparo do neurônio na ausência de um movimento explícito representa um ato motor potencial: essa atividade ocorre em um circuito que planeja um movimento, mas não desencadeia um comando motor. Atos potenciais motores proporcionam ao indivíduo a liberdade de escolher responder ou não a um estímulo ou simplesmente mantê-lo na memória.

Atos motores potenciais têm um significado muito diferente para um grupo de neurônios visuomotores extremamente interessantes na área F5, os *neurônios-espelho*. Esses neurônios, como todos os neurônios dessa região, disparam durante atos motores específicos como agarrar, rasgar ou segurar. Além disso, eles também disparam quando o macaco observa outro indivíduo (ser humano ou macaco) realizando o mesmo ato motor. Eles não disparam em resposta à mera apresentação do objeto. Em outras palavras, esses neurônios representam a ação feita por outro indivíduo como um ato motor potencial.

Qual poderia ser a função desses neurônios? Uma possibilidade é que permitem que os indivíduos percebam as consequências dos atos motores que planejam. Portanto, quando os neurônios-espelho disparam em resposta a um ato motor realizado por outro indivíduo, o observador compreende o que o outro está fazendo, pois a ação observada desencadeia, em seu córtex pré-motor, um plano de ação cujo resultado passa a ser conhecido.

À primeira vista, pode parecer estranho que as capacidades motoras pudessem estar envolvidas em compreender o que os outros estão fazendo e quais são as suas intenções. Contudo, de que outra forma essas informações poderiam ser obtidas? Embora o sistema visual forneça uma descrição dos aspectos evidentes de uma ação, ele não informa o que a ação significa, qual é o seu propósito. Os neurônios-espelho poderiam, a princípio, fornecer uma compreensão com base na experiência das ações observadas, uma base para compreender a *intenção* dos outros (ver Capítulo 38).

Uma etapa essencial na evolução biológica da cognição social é a habilidade que os indivíduos têm de interagir uns com os outros de uma forma significativa e construtiva. Quando duas pessoas conversam, uma não apenas conhece o conteúdo de sua própria mente, mas também tem uma noção do que a outra pessoa está pensando e como está reagindo. Um defeito na cognição social pode contribuir para o autismo, um sério distúrbio do desenvolvimento em que a capacidade da criança de se comunicar socialmente fica comprometida. A comunicação normal requer, além da familiaridade com a língua e a capacidade de se expressar, certa sensibilidade em relação aos pensamentos e sentimentos da pessoa com quem se está comunicando. Uma das características centrais do autismo é a dificuldade em compreender as perspectivas, os pensamentos, as ideias e as intenções da outra pessoa.

Os neurônios-espelho provavelmente sejam o sistema mais básico que o cérebro tem para compreender as intenções dos outros. Outras regiões corticais, como a região próxima ao sulco temporal superior e algumas áreas corticais mediais rostrais, também desempenham uma função na compreensão das intenções do outro, em especial quando um raciocínio complexo se faz necessário.

Atos motores potenciais são suprimidos ou liberados por centros de planejamento motor

A representação de atos motores potenciais pelo sistema nervoso levanta outra questão. O que faz um ato motor potencial não se realizar? Há mecanismos de controle inibindo ou facilitando sua implementação? Lesão em certas áreas corticais pré-motoras ou no córtex motor resulta em síndromes neurológicas que fortemente sugerem a existência desses controles. Alguns desses distúrbios comportamentais incluem a dificuldade de iniciar movimentos ou realizar movimentos que não são pretendidos de modo consciente.

Um exemplo particularmente ilustrativo é a síndrome do *comportamento de utilização*. Indivíduos com essa síndrome pegam objetos quase por compulsão. Ao observarem um objeto, eles imediatamente o agarram, mesmo que pertença a outra pessoa ou ao médico que os está examinando. Essa síndrome pode resultar de um prejuízo na capacidade de restrição dos atos motores potenciais suscitados pelos objetos.

Uma característica essencial do comportamento motor voluntário é que certos atos motores são executados enquanto outros são restringidos. A ação voluntária depende de sequenciar movimentos elementares para formar uma ação intencional. Essa habilidade é o pré-requisito para muitas das ações diárias, como digitar, usar o computador, tocar um instrumento musical e até mesmo falar. Karl Lashley denominou a tarefa de sequenciar ações motoras como o "problema de ordenamento serial" do comportamento motor. Supõe-se que a sequência de ações motoras envolva computações paralelas em múltiplas áreas corticais e núcleos subcorticais, como os núcleos da base e a área motora suplementar.

Os neurônios na área motora suplementar estão envolvidos no planejamento, na geração e no controle das ações motoras sequenciais. Assim, quando macacos eram treinados para realizar diferentes sequências de três movimentos elementares de braços, como empurrar, puxar e girar, alguns neurônios na área motora suplementar eram ativados antes de qualquer movimento ocorrer, mas somente quando planejada uma sequência específica. Por exemplo, um neurônio poderia estar ativo antes de realizar uma sequência de puxar-girar-empurrar, mas não antes da sequência de puxar-empurrar-girar. Outros neurônios ficavam ativos enquanto um determinado movimento era realizado, mas apenas se o movimento fosse precedido ou seguido por outro movimento específico.

Visão geral

O encéfalo reconhece objetos e elabora ações de um modo que nenhum computador existente pode sequer se aproximar. Reconhecer um rosto e apreciar uma paisagem são realizações computacionais surpreendentes que exigem o processamento sofisticado de informações complexas. Com certeza, todas as percepções são triunfos analíticos. Entretanto, ainda mais surpreendente é como toda essa análise perceptiva está integrada a circuitos motores até para as mais simples ações voluntárias, como pegar uma xícara de café.

A via final comum para qualquer ação que determina a força exercida em cada músculo se dá por meio de neurônios motores no corno ventral da medula espinal. Contudo, em animais sofisticados, como macacos e seres humanos, as ações não são produzidas apenas pela medula espinal. Várias regiões sensoriais e motoras no encéfalo também estão envolvidas.

O planejamento e a execução de movimentos voluntários apoiam-se nas transformações sensório-motoras em que as representações do ambiente externo estão integradas com intenções e programas motores. Essa integração é o produto de áreas pré-motoras e motoras primárias operando em conjunto com as áreas sensoriais e de associação do córtex cerebral. Um exemplo disso é a comunicação entre as áreas parietais e motoras durante um movimento de alcançar orientado pela visão.

Na experiência diária, percebe-se um objeto antes de se interagir com ele. Então, intuitivamente, espera-se que o encéfalo trabalhe de acordo com essa maneira sequencial. Com base nesse modelo, mecanismos perceptivos geram, primeiro, uma representação unificada do mundo externo; processos cognitivos, então, utilizam essa réplica do mundo para decidir um curso de ação; finalmente, um plano motor é transmitido para os sistemas motores para sua implementação.

Conforme visto, essa lógica intuitiva não capta a realidade de como o cérebro decide e executa o movimento. De fato, um comportamento novo requer um processamento simultâneo em múltiplas áreas motoras e sensoriais, já que a ação comportamental é continuamente monitorada para a detecção de erros e modificada. À medida que o comportamento se torna mais preciso, a exigência de influxo sensorial e de atualização do programa motor é menor. Ou seja, diminui a necessidade de um esforço computacional de grandes redes. Assim, por exemplo, a área pré-motora suplementar é ativada durante o aprendizado de um comportamento, mas se torna menos ativa à medida que o aprendizado progride. Após longos períodos de prática, quando o comportamento se torna automático, a atividade na área pré-motora suplementar cessa.

Giacomo Rizzolatti
Peter L. Strick

Leituras selecionadas

Arbib MA. 1981. Perceptual structures and distributed motor control. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology,* Sect. 1, Vol. 2, Pt. 2, pp. 1449–1480. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Dum RP, Strick PL. 1996. The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: RB Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology,* Vol. 12, pp. 217–254. New York: Oxford Univ. Press.

Houk JC, Wise SP. 1995. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum and cerebral cortex: their role in planning and controlling actions. Cereb Cortex 5:95–110.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain, and Vision.* New York: WH Freeman.

Jeannerod M. 2006. *Motor Cognition.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Milner AD, Goodale MA. 2002. The visual brain in action. In: A Noe, E Thompson (eds). *Vision and Mind: Selected Readings in the Philosophy of Perception.* Cambridge, MA: MIT Press.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. J Neurophysiol 38:871–908.

Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. Neuron 31:889–901.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior,* pp. 549–586. Cambridge, MA: MIT Press.

Referências

Alexander GE, Crutcher MD, De Long MR. 1990. Basal ganglia--thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res 85:119–146.

Andersen RA, Buneo CA. 2002. Intentional maps in posterior parietal cortex. Annu Rev Neurosci 25:189–220.

Berti A, Rizzolatti G. 1992. Visual processing without awareness: evidence from unilateral neglect. J Cogn Neurosci 4:345–351.

Berti A, Smania N, Allport A. 2001. Coding of far and near space in neglect patients. Neuroimage 14(1 Pt 2):S98–S102.

Colby CL. 1996. A neurophysiological distinction between attention and intention. In: T Inui, JL McClelland (eds). *Attention and Performance XVI. Information Integration in Perception and Communication,* pp. 157–178. Cambridge, MA: MIT Press.

De Renzi E. 1982. *Disorders of Space Exploration and Cognition.* New York: Wiley.

Fagg AH, Arbib MA. 1998. Modeling parietal-premotor interactions in primate control of grasping. Neural Netw 11:1277–1303.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Fogassi L, Gallese V, Fadiga L, Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G. 1996. Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). J Neurophysiol 76:141–157.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. 1996. Action recognition in the premotor cortex. Brain 119:593–609.

Goodale MA, Milner AD. 1982. Fractioning orienting behavior in rodents. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior,* pp. 549–586. Cambridge, MA: MIT Press.

Graziano MSA, Gross CG. 1996. Multiple pathways for processing visual space. In: T Inui, Gopher D, JL McClelland, Koriat A (eds). *Attention and Performance XVI: Information Integration in Perception and Communication,* pp. 181–207. Cambridge, MA: MIT Press.

Gross CG, Rocha-Miranda CE, Bender DB. 1972. Visual properties of neurons in the inferotemporal cortex of the macaque. J Neuropysiol 35:96–111.

Gurfinkel VS. 1994. The mechanisms of the postural regulation in man. Soviet Scientific Reviews F Phys Gen Biol 4:59–89.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1993. Topographic organization of the corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. J Neurosci 13:952–980.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1995. Topographic organization of the corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. J Neurosci 15:3284–3306.

Hyvarinen J. 1982. Posterior parietal lobe of the primate brain. Physiol Rev 62:1060–1129.

Ingle DJ. 1973. Two visual systems in the frog. Science 181:1053–1055.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314–320.

Jenmalm P, Johansson RS. 1997. Visual and somatosensory information about object shape control manipulative fingertip forces. J Neurosci 17: 4486–4499.

Kuypers HGJM. 1981. Anatomy of the descending pathways. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology,* Sect. 1, Vol. 2, pp. 597–666. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Lemon RN. 2008. Descending pathways in motor control. Ann Rev Neurosci 31:195–218.

Murata A, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Raos V, Rizzolatti G. 1997. Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. J Neurophysiol 78:2226–2230.

Mussa-Ivaldi FA, Bizzi E. 2000. Motor learning through the combination of primitives. Phil Trans R Soc London B 355:1755–1769.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Perrett DI, Harries MH, Bevan R, et al. 1989. Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. J Exp Biol 146:87–113.

Porter R, Lemon RN. 1993. *Corticospinal Function and Voluntary Movement.* Oxford: Clarendon.

Rizzolatti G, Riggio L, Sheliga BM. 1994. Space and selective attention. In: C Umiltà, M Moscovitch (eds). *Attention and Performance XV: Conscious and Nonconscious Information Processing,* pp. 231–265. Cambridge, MA: MIT Press.

Rizzolatti G, Craighero L. 2004. The mirror-neuron system. Ann Rev Neurosci 27:169–192.

Rizzolatti G, Matelli M. 2003. Two different streams form the dorsal visual system. Exp Brain Res 153:146–157.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. Cereb Cortex 5:429–438.

Spencer H. 1855. *Principles of Psychology.* London: Longmans.

Tanaka K. 1996. Inferotemporal cortex and object vision. Annu Rev Neurosci 19:109–139.

20

A imagem funcional da cognição

A POSSIBILIDADE DE OBSERVAR, POR IMAGENS NEURAIS, áreas do encéfalo humano que estão ativas durante processos cognitivos ajudou a estimular o atual interesse nos fundamentos biológicos da função cognitiva. Uma vez que experimentos invasivos não são eticamente aceitáveis em seres humanos, as pesquisas acerca das bases biológicas da função cognitiva estavam, até recentemente, confinadas a estudos em animais experimentais e a estudos clínicos de pacientes com distúrbios cognitivos.

O desenvolvimento de técnicas como a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) tornou possível estudar os seres humanos, permitindo visões sem precedentes acerca das complexidades do encéfalo intacto e funcional. Imagens do encéfalo vivo permitem investigar o significado, para o comportamento, de circuitos neurais locais, como as colunas corticais, assim como observar sistemas em larga escala de regiões encefálicas interconectadas, sistemas esses envolvidos em processos mentais específicos, como a visão, a audição, o sentimento, o movimento, a fala e o pensamento.

A imagem funcional reflete as necessidades metabólicas da atividade neural

A imagem funcional surgiu de estudos acerca do fluxo sanguíneo

A imagem funcional evoluiu a partir de estudos seminais realizados no final da década de 1940 por Seymour Kety e Carl F. Schmidt, que obtiveram sucesso em suas medidas do fluxo sanguíneo no encéfalo vivo. Embora anteriormente Charles S. Roy e Charles S. Sherrington houvessem descoberto uma relação entre o fluxo sanguíneo e o metabolismo encefálico, Kety e Schmidt foram os primeiros a quantificar o fluxo sanguíneo cerebral de forma não invasiva.

Para realizar essa medida, Kety e Schmidt mediram a taxa de fluxo sanguíneo cerebral após os participantes terem inalado óxido nitroso, um gás metabolicamente inerte, avaliando seu efluxo, com a medida da concentração na veia jugular (Quadro 20-1). Em uma série de estudos que foram um marco na área, eles avaliaram como o fluxo sanguíneo varia no encéfalo intacto em diferentes estados metabólicos, como o sono e a vigília, e, ao fazê-lo, estabeleceram as bases da imagem funcional moderna.

Esses primeiros experimentos, no entanto, mediram apenas o nível total de atividade do encéfalo como um todo. Eles não forneciam informações acerca de quais partes do encéfalo estavam ativas, nem podiam indicar se algumas áreas encefálicas tornavam-se mais ativas enquanto outras se tornavam menos ativas em um dado conjunto de condições.

Um avanço significativo ocorreu na década de 1970, com a introdução da tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) por Michel Ter-Pogossian, Michael Phelps e Louis Sokoloff (Quadro 20-2). Na década de 1980, Marcus Raichle colaborou com Michael Posner para visualizar a atividade encefálica de indivíduos enquanto realizavam tarefas complexas de pensamento e linguagem, demonstrando que a PET pode ser utilizada para investigar o funcionamento cognitivo.

Quadro 20-1 Aplicação do princípio de Fick ao metabolismo encefálico

Delineado por Adolf Eugen Fick como uma técnica para medir o débito cardíaco, o princípio de Fick estabelece que um órgão deve receber sangue em uma taxa igual àquela em que o órgão em questão metaboliza um constituinte do sangue dividida pela concentração desse constituinte.

A essência do princípio de Fick é que o fluxo sanguíneo para um órgão pode ser calculado utilizando-se uma substância marcadora. Esse princípio pode ser aplicado de muitas maneiras. Por exemplo, se o fluxo sanguíneo para um órgão é conhecido, junto com as concentrações arterial e venosa de uma substância marcadora, então se pode calcular a captação ou o metabolismo realizado pelo órgão.

Seymour Kety e Carl F. Schmidt adaptaram o princípio de Fick, de modo a poderem aplicá-lo ao encéfalo, e mostraram que ele podia ser utilizado para medir o fluxo sanguíneo cerebral. O princípio de Fick também tem sido utilizado para explicar a fMRI BOLD (de *blood oxygen level dependent*, dependente do nível de oxigênio). A fMRI BOLD detecta mudanças no conteúdo de desoxi-emoglobina dentro de uma unidade de volume no encéfalo. Como se pode derivar a partir do princípio de Fick, a concentração de desoxiemoglobina é proporcional à taxa metabólica cerebral para o oxigênio (TMCO_2) dividida pelo fluxo sanguíneo cerebral (FSC).

Um avanço adicional na imagem funcional ocorreu em 1990, quando Seiji Ogawa e David Tank descobriram que a ressonância magnética (RM) podia ter sensibilidade suficiente para detectar alterações na desoxiemoglobina, que ocorrem quando os neurônios mudam suas taxas metabólicas. Eles aproveitaram o fato, descoberto inicialmente por Linus Pauling em 1936, de que, quando a oxiemoglobina é convertida em desoxiemoglobina (pela remoção das quatro moléculas de oxigênio ligadas à hemoglobina), ela torna-se paramagnética.

Eles mostraram, em especial, que, nas RMs da formação hipocampal de roedores anestesiados, áreas com vascularidade aumentada aparecem mais escuras que áreas com menor vascularidade. Quando os roedores aspiravam 100% de oxigênio, a intensidade da imagem no hipocampo era mais brilhante, sugerindo que essas diferenças na intensidade eram causadas por mudanças na oxigenação sanguínea. Finalmente, Ogawa prosseguiu suas análises, relacionando as diferenças na intensidade das imagens com o metabolismo. Ele descobriu que alterações farmacológicas sistemáticas do metabolismo encefálico basal em animais anestesiados induziam um aumento correspondente na intensidade da imagem (Quadro 20-3).

Em regiões encefálicas com metabolismo aumentado, o fluxo de sangue oxigenado é maior que o consumo de oxigênio, levando, assim, a um decréscimo relativo na desoxiemoglobina. Na RM, áreas com maiores metabolismo e fluxo de sangue oxigenado aparecem mais brilhantes que regiões que não estão passando por metabolismo aumentado (Quadro 20-3). Essa forma de fMRI foi denominada imagem BOLD (de *blood oxygen level dependent*, dependente do nível de oxigênio).

A imagem funcional reflete o metabolismo energético

Como essas discussões tornam claro, a imagem funcional não mede a atividade neural. Ela reflete, outrossim, o metabolismo energético, melhor definido como a taxa pela qual a mitocôndria produz trifosfato de adenosina (ATP, de *adenosine triphosphate*). Uma vez que a imagem direta da produção de ATP é difícil, a imagem funcional verifica correlatos do metabolismo energético que podem ser visualizados com instrumentos de imagem clínica (Figura 20-1).

Uma quantidade surpreendentemente grande de todo o metabolismo energético de um neurônio, cerca da metade, é devotada simplesmente à manutenção do potencial de repouso da membrana – o potencial elétrico através da membrana celular. Assim, qualquer deslocamento no potencial de membrana afetará a taxa do metabolismo energético, influenciando as medidas de imagem funcional. O potencial de membrana muda quando uma célula dispara um potencial de ação, mudando também em resposta a potenciais sinápticos excitatórios ou inibitórios abaixo do limiar.

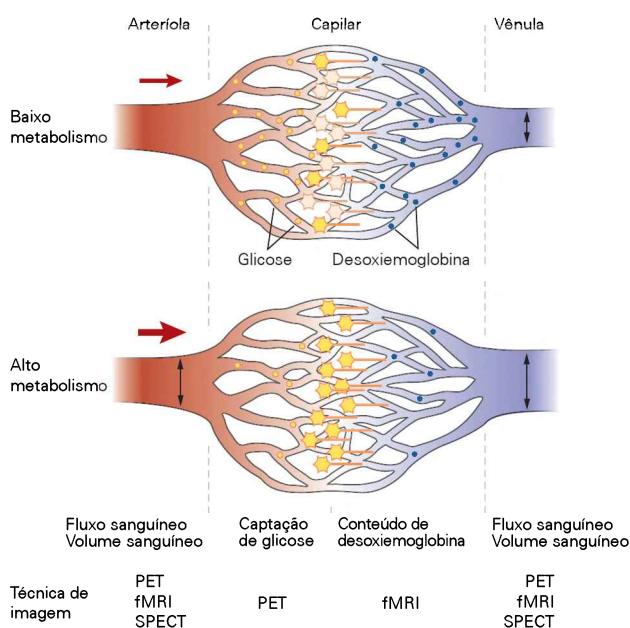



Figura 20-1 **Relação com o metabolismo energético.** O metabolismo energético dos neurônios é influenciado por alterações na atividade ou na eficácia sináptica. Mudanças no metabolismo são associadas a aumentos locais no fluxo sanguíneo cerebral, na captação de glicose e no volume sanguíneo cerebral e a um decréscimo no conteúdo de desoxiemoglobina. Essas alterações diferentes são detectadas com técnicas distintas. Técnicas de imagem: **fMRI**, ressonância magnética funcional; **PET**, tomografia por emissão de pósitrons; **SPECT**, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (de *single-photon emission computed tomography*).

A outra metade do metabolismo energético do neurônio é devotada a outros processos bioquímicos, e alterações nessas vias também afetam as medidas de imagem funcional, embora isso em geral ocorra em uma escala de tempo mais lenta. Esses processos bioquímicos incluem todas as reações moleculares necessárias para a função sináptica normal: reciclagem de vesículas, recrutamento de cascatas de segundos mensageiros, síntese proteica local, transporte axonal e liberação de transmissores. Desse modo, a imagem funcional pode, em princípio, medir os efeitos transitórios que um estímulo externo tem sobre a atividade elétrica dos neurônios, assim como o efeito mais permanente de um processo patológico sobre a bioquímica neuronal.

A imagem funcional é utilizada para sondar processos cognitivos

Em função da possibilidade de visualização do encéfalo em funcionamento, a imagem funcional causou uma transformação nas neurociências cognitivas. Serão ilustradas algumas das ideias que surgiram da imagem funcional, considerando uma das questões mais fundamentais desse campo – a natureza da consciência.

A ideia é bastante simples: comparando a atividade encefálica entre os estados consciente e inconsciente, deveria ser possível identificar regiões encefálicas nas quais a atividade está correlacionada com a consciência. Uma vez que manipulações sistemáticas da consciência não são triviais, traduzir essa lógica em um experimento científico é bastante difícil. Para realizar tal tarefa, os cientistas precisaram apoiar-se no fato de que a exposição a estímulos externos idênticos pode alternativamente evocar uma experiência consciente ou inconsciente, dependendo de outros fatores controláveis. Por exemplo, enquanto lê este capítulo, você piscou muitas vezes; ainda assim, embora seu encéfalo tenha registrado a ligeira variação na intensidade da luz causada pelo piscar dos olhos, sua consciência não fez esse registro. Agora, uma vez que lhe foi chamada a atenção sobre esse fato, você torna-se consciente dos efeitos do piscar dos olhos sobre a percepção da luz (na verdade, agora é até difícil para você suprimir tal consciência).

Assim como estímulos sensoriais podem ser processados com e sem a percepção consciente pelo encéfalo, a evocação de objetos a partir da memória também pode ser consciente ou inconsciente. Ao se encontrar por acaso alguém que já se havia encontrado uma vez anteriormente, a visão do rosto da pessoa pode ativar a evocação cons-

Quadro 20-2 Tomografia por emissão de pósitrons

A imagem que utiliza PET requer que se introduzam no encéfalo substâncias marcadas com radionuclídeos que emitem pósitrons (partículas semelhantes a elétrons, mas com carga positiva). As substâncias comumente utilizadas incluem ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N. A síntese de compostos com esses radionuclídeos não resulta na perda da atividade biológica, de modo que $H_2{}^{15}O$ se comporta como $H_2{}^{16}O$, e ^{18}F-desoxiglicose comporta-se como desoxiglicose.

Os radionuclídeos são produzidos em um ciclotron, que adiciona prótons aos núcleos dos átomos. Por exemplo, o bombardeio do oxigênio com íons hidrogênio produz ^{18}F. A incorporação de um próton extra ao núcleo produz um núcleo instável.

Esses radionuclídeos instáveis podem ser detectados quando o próton extra se quebra espontaneamente em duas partículas: (1) um nêutron, que permanece no núcleo, pois um núcleo estável pode conter nêutrons adicionais, e (2) um pósitron, uma partícula que é expelida do núcleo na velocidade da luz, dissipando energia na medida em que se move. Esse pósitron no final colidirá com um elétron, e a colisão levará à mútua aniquilação, com a emissão de dois raios gama (fótons de alta energia) que seguem em direções opostas (Figura 20-2A).

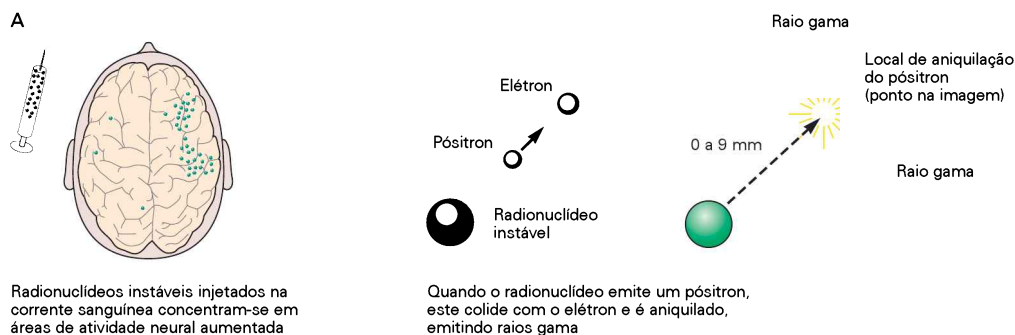



Figura 20-2A Emissão de raios gama. O núcleo de um radionuclídeo instável emite um pósitron. O pósitron percorre certa distância antes de colidir com um elétron e ser aniquilado, emitindo dois raios gama, que seguem em direções exatamente opostas. O local de aniquilação do pósitron que é estabelecido na imagem pode estar a uns poucos milímetros do local de origem. Por exemplo, a distância média entre o local de origem e o de aniquilação é de 2 mm para o ^{18}F e de 3 mm para o ^{15}O. A distância entre o núcleo emissor e o local onde o pósitron é aniquilado é um limite absoluto da resolução espacial das imagens de esquadrinhamento por PET. (Adaptada, com permissão, de Oldendorf, 1980.)

Continua

Quadro 20-2 *Continuação*

Esquadrinhadores (escâneres) por PET contêm conjuntos de detectores de raios gama (cristais de cintilação acoplados a tubos fotomultiplicadores) que circundam a cabeça do indivíduo (Figura 20-2B). Os dois raios gama emitidos na aniquilação de um pósitron e um elétron alcançam, por fim, pares de detectores de coincidência, que registram um evento quando, e apenas quando, dois raios gama são detectados simultaneamente.

Um par coincidente de raios gama emitidos é detectado ao longo de uma linha em um plano, ou fatia. O local onde o pósitron é aniquilado é o local detectado pelo escâner. Aniquilações pósitron-elétron múltiplas são detectadas monitorando-se raios gama coincidentes em múltiplas fatias. Agrupamentos de aniquilações indicam aumento na atividade neural, que é mapeada no encéfalo na imagem de PET final (Figura 20-2C).

A distância entre o local de aniquilação e o núcleo emissor, que pode ser de diversos milímetros, limita a resolução espacial do método, que costuma ser de 6 a 8 mm. A resolução temporal da imagem por PET é limitada pela taxa de emissão de pósitrons, que varia de minutos a horas, dependendo do radionuclídeo utilizado e do composto ao qual ele é incorporado.

B

Detectores de raios gama

Raios gama

Figura 20-2B Aparelhos que realizam PET contêm um conjunto de detectores de raios gama que circundam a cabeça do indivíduo. São registrados apenas os raios gama que são detectados de modo simultâneo por detectores posicionados diagonalmente. (Adaptada, com permissão de Oldendorf, 1980.)

C

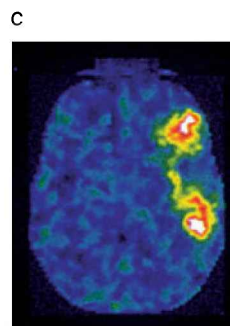



Figura 20-2C Imagem obtida com a utilização de PET. A PET produz uma imagem que mostra áreas de atividade neural acentuada, conforme mostrado pelos radionuclídeos.

ciente do encontro inicial – o lugar, o tempo, o nome da pessoa. Ou, então, como acontece com frequência, pode-se achar que a face é familiar, mas não se consegue conectá-la com um lugar ou um tempo – a face simplesmente não evoca lembrança consciente do encontro inicial. Ainda pior, é possível que não se reconheça conscientemente o rosto, embora (como pode ser demonstrado) algumas regiões do encéfalo estejam respondendo inconscientemente àquele rosto (como se o encéfalo lembrasse, mas o indivíduo não).

Comparando a hemodinâmica da resposta associada com a percepção e a evocação, tanto com consciência quanto sem consciência, estudos de imagem funcional começaram a identificar regiões do encéfalo correlacionadas com a consciência.

Realização da imagem da percepção com e sem consciência

O mapeamento da função encefálica iniciou em meados do século XIX, cem anos antes do advento da imagem funcional do encéfalo. Correlacionando o desempenho cognitivo com a localização anatômica de lesões encefálicas, neurologistas identificaram regiões do encéfalo envolvidas em funções cognitivas específicas (ver Capítulo 1). Essa abordagem, no entanto, tem diversas limitações importantes, que impedem que se encontrem respostas para muitas questões acerca da função do encéfalo.

Por exemplo, apenas porque uma área do córtex sensorial primário é necessária para a percepção consciente, pois está envolvida no processamento inicial da informação sensorial, isso não significa que ela seja responsável pela experiência consciente. Ela pode simplesmente retransmitir informação sensorial a áreas corticais de alta ordem, responsáveis pela consciência. Em princípio, a imagem funcional pode ajudar a fazer essas distinções.

De fato, correlatos neurais da percepção consciente podem ser medidos experimentalmente, utilizando-se ilusões visuais, nas quais aquilo que é percebido está dissociado do estímulo físico. Uma dessas ilusões resulta da rivalidade binocular, que ocorre quando diferentes estímulos visuais são apresentados simultaneamente a cada olho. O que ocorre em geral é que a percepção consciente de um ou de outro estímulo é suprimida, de modo que se tem consciência de um estímulo por vez, e não dos dois. Assim, a visão de um olho domina a consciência por di-

versos segundos, para depois ser substituída pela visão do outro olho. O que torna a rivalidade binocular tão notável é que a experiência de percepção flutua, enquanto o estímulo físico permanece constante. Em função dessa dissociação, a rivalidade binocular apresenta uma oportunidade única para o estudo dos correlatos neurais da consciência.

Quais sistemas são recrutados quando a visão de um olho se torna dominante? De acordo com uma ideia, os neurônios nos primeiros estágios do processamento visual respondem aos estímulos físicos de um olho; contudo, em estágios posteriores, os sinais desses neurônios são "acionados" ou "desligados", causando a alternância na percepção. Ou seja, um estágio posterior serve como "portão" para a consciência visual.

Esse portão existe? Se existe, quais neurônios no encéfalo têm essa função? Esses neurônios estão localizados em áreas encefálicas específicas? Eles são um tipo celular específico? Esse papel de portão ocorre por modulações das taxas de disparos das células ou por outro componente de suas respostas (p. ex., tempos de disparos, disparos sincrônicos)? Quais os circuitos e as computações neurais que dão suporte à competição entre os dois estímulos?

Embora ainda não se tenha respostas claras a essas questões, a atividade metabólica do encéfalo induzida por tais situações de rivalidade binocular foi medida utilizando-se fMRI. Um experimento com fMRI teve como base um aspecto interessante desse fenômeno de percepção; durante uma alternância, em geral se percebe o movimento de uma onda, na qual um padrão emerge inicialmente em uma localização e expande-se progressivamente, até tornar o outro padrão invisível. O estímulo físico não muda enquanto essa alteração de percepção consciente está ocorrendo – tudo está "em sua cabeça". Esse experimento estabelece que ondas de atividade no córtex visual primário (V1) acompanham as alterações na percepção durante a rivalidade binocular.

Uma vez que o córtex visual primário está organizado topograficamente – neurônios adjacentes respondem a localizações adjacentes no campo visual (ver Capítulo 27) – foi possível mostrar que a atividade neural se propaga ao longo de sub-regiões do córtex visual primário. A ativação sequencial dessas sub-regiões correlaciona-se com a dinâmica das alterações de percepção experimentadas durante a rivalidade binocular (Figura 20-6). Ondas de atividade semelhantes propagam-se ao longo de áreas visuais secundárias imediatamente adjacentes (V2 e V3).

Outro experimento mostrou, entretanto, que as ondas de atividade no córtex visual primário não são, elas próprias, suficientes para a percepção consciente. Nesse experimento, os participantes foram temporariamente distraídos (sua atenção foi redirecionada), de modo que eles não percebessem os padrões de estímulos rivais apresentados aos dois olhos. Ondas de atividade ainda eram claramente evidentes no córtex visual primário, embora os participantes não experimentassem uma onda correspondente. As ondas de atividade, porém, não eram observadas em V2 e V3.

De fato, a atividade em diversas áreas encefálicas que não o córtex visual primário se correlaciona com alternâncias na percepção de rivalidade binocular, incluindo áreas visuais de alta ordem no lobo temporal inferior e áreas nos córtices parietal e pré-frontal. É provável que essas diferentes áreas corticais de alta ordem desempenhem papéis distintos na percepção visual durante a rivalidade binocular. Acredita-se que a atenção, mediada por retroalimentação a partir de áreas nos córtices parietal e pré-frontal, desempenhe um papel crucial na coordenação da atividade nessas áreas encefálicas para permitir estados de percepção consciente, como discutido adiante.

As percepções normalmente são constituídas por sensações múltiplas, não apenas por uma única sensação isolada em condições experimentais. Ser apresentado a uma pessoa, por exemplo, envolve informações visuais, auditivas e, frequentemente, somatossensoriais e olfativas, de modo que a experiência consciente provavelmente reflita a atividade em diversos córtices sensoriais de alta ordem. Embora uma percepção multimodal surja da atividade em numerosas regiões encefálicas, a experiência consciente é sentida como um todo, unificado e sem costuras. O elo entre distintos sistemas funcionais no encéfalo, que origina uma experiência unificada da consciência, às vezes é chamado de "problema da ligação". De acordo com uma concepção, uma experiência consciente ocorre quando a atividade neural em regiões díspares do encéfalo é fixa no tempo: a atividade nessas áreas torna-se temporariamente sincrônica.

Realização da imagem da memória com e sem consciência

A percepção consciente e as memórias conscientes há muito têm sido relacionadas. De acordo com um ponto de vista, a evocação consciente ocorre quando um estímulo reativa regiões encefálicas que inicialmente codificaram a percepção consciente daquilo que está sendo lembrado. Um experimento realizado por Randy Buckner e colaboradores, usando fMRI, forneceu a primeira evidência empírica que apoia essa ideia.

Buckner treinou os participantes a associarem figuras ou sons a uma palavra escrita. Por exemplo, a palavra "cão" foi associada à figura de um cão ou ao som de um cão latindo. Os participantes foram esquadrinhados utilizando fMRI após a palavra ser mostrada a eles e ser pedido que recordassem a figura ou o som associado, sendo feito assim o mapeamento de regiões de armazenamento da memória. Além disso, eles foram esquadrinhados durante a exposição à figura ou ao som, sendo feito assim o mapeamento de regiões envolvidas na percepção.

De modo notável, primeiro ouvir e depois recordar um som estimula algumas das mesmas regiões de alta ordem no córtex auditivo, enquanto primeiro ver e depois recordar uma figura estimula algumas das mesmas regiões de alta ordem no córtex visual. A evocação consciente de sons ou figuras, no entanto, não ativa áreas do córtex sensorial primário. Esses resultados fornecem evidências de que a evocação consciente da memória utiliza algumas das mesmas regiões do encéfalo utilizadas para a percepção consciente.

A noção de que regiões corticais de alta ordem são recrutadas para a memória é reforçada por estudos de dife-

Quadro 20-3 Imagem por ressonância magnética funcional

O desenvolvimento da imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) emergiu de uma cadeia de descobertas, que iniciou em 1937, com a descrição de ressonância magnética por feixe molecular, por Isidor Rabi, e com a descoberta, em 1945, da ressonância magnética nuclear (RMN), feita independentemente por Edward Purcell e Felix Bloch. Em 1949, Erwin Hahn observou que a RMN decai de modo diferente, dependendo da composição química de um objeto, o fenômeno-chave que tornou possível a fMRI.

Os escâneres de RM consistem em diversos componentes. O primeiro componente é um magneto supercondutor, que fornece um campo magnético poderoso e muito uniforme (1,5 tesla, para um escâner clínico de RM-padrão). Cada próton de água no corpo gira ao redor de seu eixo e atua como uma pequena barra magnética. Prótons de água normalmente apresentam direções ao acaso, de modo que o tecido essencialmente não apresenta magnetização líquida. No entanto, quando colocados em um campo magnético, os prótons tornam-se alinhados (Figura 20-3A).

O segundo componente é uma *bobina de radiofrequência* (ou bobina RF), uma bobina especialmente desenhada de fios elétricos, colocada próxima ao indivíduo. Uma corrente elétrica breve e alternada de modo rápido na bobina RF gera um campo magnético que varia rapidamente, de acordo com a lei de Ampère. Esse segundo campo magnético está sobreposto ao campo magnético principal do escâner. A corrente elétrica alternada na bobina RF é denominada pulso de radiofrequência (pulso de RF), pois é alternada em uma frequência comparável às radiofrequências FM.

O campo magnético induzido pelo pulso de RF faz os prótons começarem a oscilar ao redor de seus eixos (Figura 20-3A), semelhante ao modo como um pião oscila ao redor de seu eixo quando a força da gravidade compete com sua rotação. Essa oscilação é chamada de precessão. Os prótons continuam a apresentar essa precessão após o pulso de RF ter sido desligado.

A precessão de todos os prótons de água individuais somados cria um campo magnético que gira e que muda com o tempo (Figura 20-3A), e que gera, de acordo com a lei de Faraday, uma corrente elétrica alternada na bobina RF. É essa corrente elétrica que é medida na RM (Figura 20-3B).

A amplitude da corrente elétrica medida decai ao longo do tempo em uma velocidade que depende de diversos fatores, incluindo o tipo de tecido no qual os prótons estão inseridos. Assim, diferenças no tipo de tecido aparecem como diferentes intensidades nas imagens resultantes.

O terceiro componente em um escâner de RM compreende *bobinas de gradiente magnético*. Um dos mais importantes progressos com a RM é a capacidade de formar imagens tridimensionais do corpo. Isso é obtido utilizando-se gradientes magnéticos, campos magnéticos nos quais a força do campo muda gradualmente ao longo de um eixo.

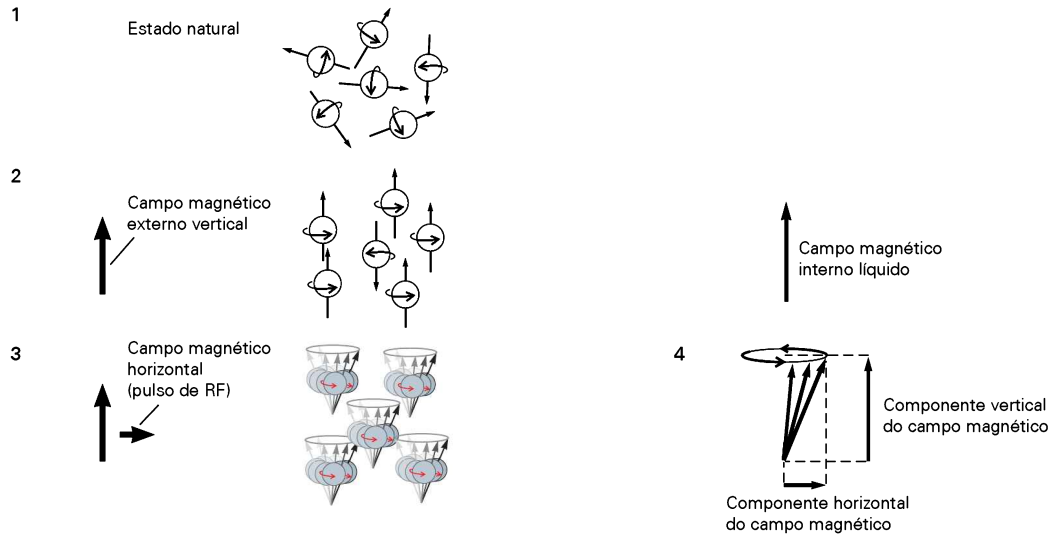
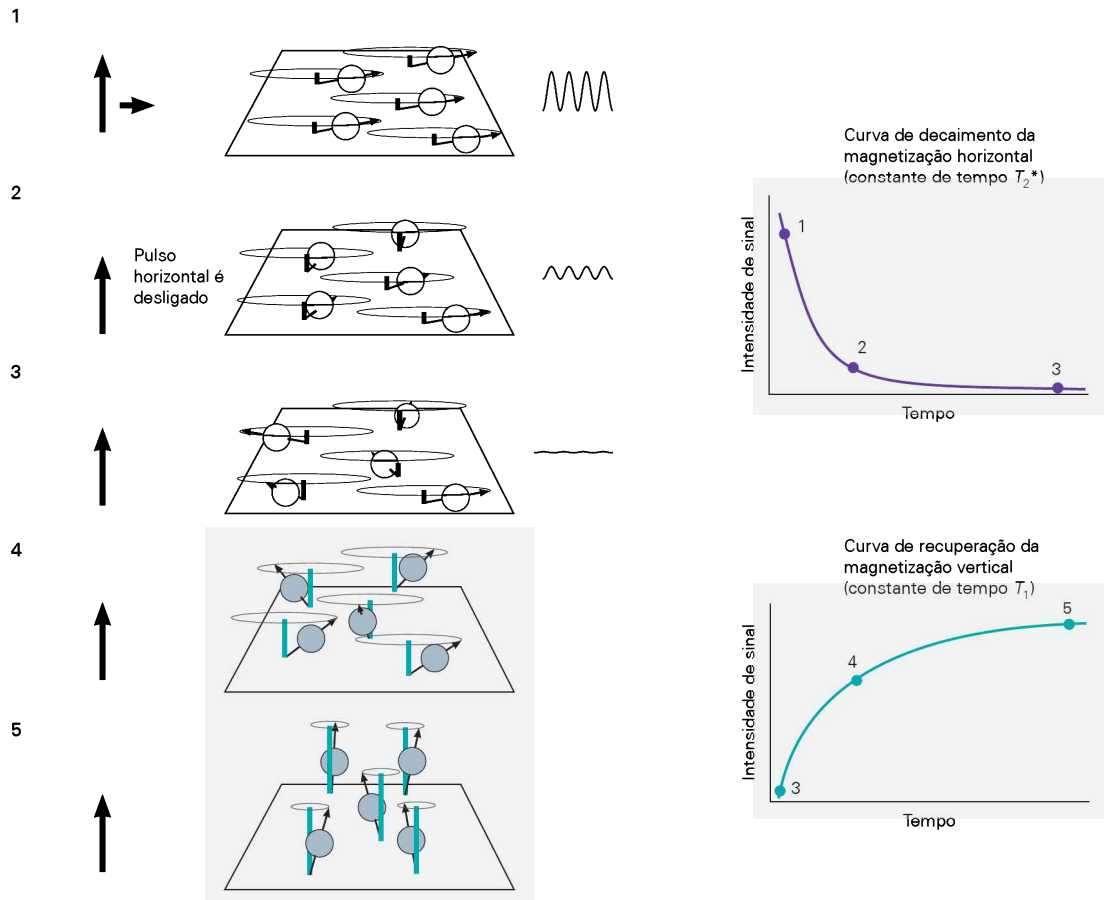
A explicação, em detalhes, de como as imagens bidimensionais (ou volumes tridimensionais) são adquiridas na RM vai além do escopo deste capítulo. No entanto, a ideia básica é que o controle dos gradientes magnéticos permite a mensuração do sinal de RM (a corrente elétrica na bobina RF) em um grande número de localizações adjacentes, cada uma correspondendo a um pequeno volume (ou *voxel*) de tecido.

A fMRI mede basicamente mudanças na quantidade relativa de desoxiemoglobina dentro de cada *voxel* (Figura 20-4). Quando os neurônios estão ativos, o suprimento de sangue oxigenado para a região ativa aumenta. Por razões que ainda não foram esclarecidas, a chegada de hemoglobina oxigenada é maior que o consumo local de oxigênio, resultando em uma maior proporção de hemoglobina oxigenada para hemoglobina desoxigenada.

As hemoglobinas oxigenada e desoxigenada apresentam diferentes propriedades magnéticas. A hemoglobina contém ferro, que fica exposto quando o oxigênio é removido da molécula de hemoglobina. A presença de desoxiemoglobina introduz uma heterogeneidade no campo magnético próximo. Alguns prótons de água (aqueles que estão próximos à molécula de desoxiemoglobina) experimentam agora uma força de campo magnético ligeiramente diferente daquela dos outros prótons de água.

Figura 20-3 (Página ao lado) Imagem por ressonância magnética.

A. Prótons de água giram ao redor de seus eixos, criando campos magnéticos individuais em direções aleatórias (**1**). Quando um campo magnético vertical é aplicado ao tecido, os prótons alinham-se com ele, criando um campo magnético resultante que também é vertical, mas muito menor e difícil de se detectar (**2**). Um pulso de radiofrequência aplicado em uma segunda direção (horizontal) faz os prótons oscilarem ao longo de seus eixos verticais, em um movimento de precessão (**3**). A soma dessa oscilação dos prótons de água individuais cria, assim, um campo magnético líquido que muda ao longo do tempo e origina uma corrente elétrica que é, por fim, medida na RM (**4**).

B. Uma medida de RM inicia colocando-se o indivíduo em um campo magnético vertical. Com os prótons alinhados verticalmente, é aplicado um pulso de radiofrequência horizontal para alinhar os prótons, de modo que eles giram sincronicamente no plano horizontal, ou "em fase" um com o outro (**1**). O pulso horizontal é então desligado (**2**), e os prótons que estão girando começam a se mover "fora de fase" um com o outro – eles passam para o estado fora de fase (relaxamento transversal). Esse relaxamento transversal ocorre de forma relativamente rápida e leva a um decréscimo ou decaimento na corrente medida. A constante de tempo desse decaimento é denominada T_2* (aproximadamente 30 ms). Após a retirada do pulso horizontal, os prótons realinham-se com o campo magnético vertical (**3 a 5**). Esse "relaxamento longitudinal", ou recuperação da magnetização vertical, ocorre mais lentamente que o relaxamento transversal. A constante de tempo da recuperação é denominada T_1 (diversos segundos). Todo o processo pode ser repetido muitas vezes, produzindo uma série sequencial de medidas que reflete as alterações nas taxas de decaimento e de recuperação.

Quadro 20-3 *Continuação*

Maior heterogeneidade faz os prótons dessincronizarem mais rapidamente, resultando em um tempo de decaimento menor (T_2*). Quando há um aumento no sangue oxigenado em áreas com maior atividade neuronal e, assim, um campo magnético mais homogêneo, o resultado é um maior tempo de decaimento T_2* e uma intensidade mais brilhante da imagem.

Como no caso do esquadrinhamento por PET, a fMRI é sensível ao aumento no fluxo sanguíneo associado com atividade neural. Essa técnica, contudo, tem diversas vantagens sobre o esquadrinhamento por PET. Ela não requer a injeção de substâncias exógenas na corrente sanguínea (a fMRI utiliza hemoglobina endógena como substância marcadora). Essa técnica também oferece maior resolução espacial e temporal em relação à PET.

Por exemplo, a fMRI tem sido utilizada para visualizar colunas de dominância ocular em V1 de seres humanos, o que requer uma resolução espacial de menos de 1 mm, e também tem sido utilizada para estimar diferenças nos tempos de atividade neural, com uma resolução temporal de cerca de 100 ms. Resoluções em escalas menores que 1 mm ou que 1 ms ainda não são prática de rotina, mas têm sido convincentemente demonstradas. A imagem obtida por fMRI na Figura 20-4 foi adquirida com uma resolução espacial de 1 mm.

Tecido não estimulado
Fluxo sanguíneo
Desoxiemoglobina
Oxiemoglobina
Tecido estimulado
T_2*
1 Ativação neuronal
2 Aumento no fluxo sanguíneo
3 Aumento no volume sanguíneo
4 Redução na desoxiemoglobina
5 Menor relaxamento da magnetização transversal
6 Maior T_2*, aumento na amplitude do sinal
7 Atividade no córtex occipital evocada por estimulação visual

Figura 20-4 Imagem por ressonância magnética funcional. Um aumento na atividade neuronal resulta em um aumento no suprimento de sangue oxigenado. Isso diminui a concentração de desoxiemoglobina, de modo que o relaxamento transversal ocorre mais lentamente, reduzindo, assim, o decaimento da corrente elétrica medida. O resultado é uma fMRI das localizações de atividade metabólica, mostrada pelas mudanças na concentração de desoxiemoglobina. As cores na imagem indicam regiões do córtex visual que respondem a estímulos visuais colocados em determinadas localizações no campo visual. (fMRI reproduzida, com permissão, de Souheil Inati e David Heeger.)

rentes estágios do sono. Embora os sonhos não sejam recordações fiéis do mundo externo, eles são notavelmente vívidos, comparáveis à memória consciente. Estudos de imagem funcional do sono paradoxal (com movimentos rápidos dos olhos), durante o qual ocorrem os sonhos, e do sono de ondas lentas, caracterizado pela ausência de sonhos, observaram que os sonhos estão associados com atividade em áreas corticais sensoriais de alta ordem. Assim como no experimento de Buckner, o córtex sensorial primário não é ativado durante o sonho.

Outros estudos de imagem observaram que, quando um estímulo induz apenas um sentido de familiaridade, não uma evocação completa, a atividade encefálica tende a ser confinada a regiões sensoriais específicas, representando uma ou, no máximo, algumas poucas modalidades. Tomados em conjunto, esses estudos demonstram que, assim como no caso da percepção consciente, a atividade simultânea em diversas regiões sensoriais de alta ordem forma a base das lembranças (a evocação consciente do estímulo, junto com detalhes associados ao contexto, quando e onde o estímulo foi inicialmente percebido, o que mais aconteceu ao mesmo tempo, etc.).

Realização da imagem da modulação da percepção consciente pela atenção

O encéfalo humano é constantemente bombardeado por estímulos externos e internos; no entanto, a qualquer momento, há consciência apenas de uma pequena fração des-

Quadro 20-4 Imagem por tensão difusional

A imagem por tensão difusional (ITD) é outra aplicação da RM, complementar à fMRI, para a visualização de propriedades anatômicas do encéfalo. A ITD inicia com medidas de quão longe moléculas de água se difundem no encéfalo. O deslocamento ao acaso das moléculas, que resulta da agitação térmica (movimento browniano), obedece a uma lei estatística descrita por Einstein em 1905.

Em um meio homogêneo, a distância média em que moléculas de água se movem aumenta linearmente com a raiz quadrada do tempo. Para a água à temperatura corporal, 68% das moléculas mover-se-ão menos que 17 μm durante 50 ms. A difusão da água é impedida na presença de moléculas grandes ou de membranas celulares.

Sabe-se há décadas que a RM pode ser utilizada para medir diferenças no grau de difusão da água, denominada IRM da difusão, que depende da anatomia encefálica. Uma das mais bem-sucedidas aplicações clínicas da RM da difusão tem sido o manejo de acidentes vasculares encefálicos. Michael Moseley descobriu, em 1990, que a difusão da água diminui consideravelmente em tecido encefálico isquêmico, dentro de minutos de uma redução do fluxo sanguíneo. A RM da difusão tornou-se, desde então, um procedimento diagnóstico padrão para a avaliação e o manejo dos pacientes com acidentes vasculares encefálicos.

Peter Basser percebeu, em 1994, que a RM podia ser utilizada para caracterizar a anisotropia da difusão da água (diferenças na difusão em diferentes direções), o que levou ao desenvolvimento da ITD. A ITD pode ser utilizada para caracterizar a orientação local de feixes de fibras em cada localização da substância branca do encéfalo. Isso ocorre porque a substância branca é constituída por feixes de axônios (fascículos), e a difusão da água é cerca de 3 a 6 vezes mais rápida na direção dos feixes de fibras de substância branca que na direção perpendicular a eles.

Uma medida de ITD inicia de modo semelhante a todas as medidas de RM, colocando-se o indivíduo em um forte campo magnético. Um pulso de radiofrequência é aplicado de modo que os prótons de água oscilem em fase um com o outro (ver Quadro 20-3). A seguir, por um breve período, é introduzido um gradiente no campo magnético ao longo de um eixo. Imaginando-se, no momento, que esse gradiente é aplicado inicialmente na direção rostrocaudal, de modo que o campo magnético seja mais forte na parte frontal do encéfalo que na parte de trás, percebe-se que cada uma das diversas direções do gradiente será utilizada em sequência.

Em função do gradiente, a taxa de precessão é mais rápida para os prótons de água na parte da frente do encéfalo do que para aqueles na parte de trás do encéfalo. De fato, a taxa é ligeiramente mais rápida para os prótons de água na parte frontal de cada *voxel* do que para aqueles na parte de trás de cada *voxel*. Assim, quando o gradiente é desligado, os prótons da água sofrem relaxamento transversal, cada um em uma quantidade fixa, dependendo de sua localização ser mais na parte frontal ou na parte de trás.

Um gradiente reverso é então introduzido, com a mesma amplitude e duração, mas com direção oposta (caudal-rostral, nesse exemplo). Se nada tiver se movido na direção da parte frontal para a parte de trás, então esse gradiente reverso irá realinhar perfeitamente todos os prótons de água, de modo que eles estejam novamente em precessão em perfeita sincronia.

Em função da difusão, no entanto, cada uma das moléculas de água terá se movido certa distância durante o período entre a aplicação do primeiro gradiente e a do gradiente reverso. Se a difusão (na direção da frente para trás) for menor em um *voxel* que em outro, o resultado será uma melhor ressincronização e uma intensidade de RM mais brilhante no *voxel* com menor difusão. Neste exemplo, com gradientes rostral e caudal, importa apenas a difusão na direção da frente para trás. Se uma molécula de água se difundir para a direita ou para a esquerda, então o relaxamento e o realinhamento causados pelos dois gradientes serão canceladas perfeitamente.

A medida é repetida para cada uma das diversas direções para caracterizar a anisotropia de difusão. Uma imagem separada do encéfalo é reconstruída para cada direção. Um *voxel* na substância branca em geral exibirá maior difusão na direção do trato de fibras (intensidade mais tênue na imagem correspondente) e menor difusão nas outras direções (intensidades mais brilhantes de imagem). Essas imagens separadas podem ser combinadas para mostrar o grau de anisotropia e a direção dominante da anisotropia (Figura 20-5A).

A aplicação mais avançada para a ITD é o mapeamento de fibras, o único método não invasivo atualmente disponível para caracterizar conectividade anatômica no encéfalo humano vivo. O mapeamento de fibras é uma análise computacional de medidas de ITD, cuja ideia básica é seguir o caminho da anisotropia (e assim do trato de fibras) de uma localização do encéfalo para outra (Figura 20-5B).

Contudo, há importantes limitações referentes à acurácia e à precisão com que se pode fazer o mapeamento de fibras utilizando a ITD. Diferentemente da utilização de traçadores anterógrados ou retrógrados, que marcam conexões estabelecidas por axônios individuais, a ITD reflete a média estatística das trajetórias axonais através de cada *voxel* de substância branca. Especificamente, a intensidade em cada *voxel* de cada imagem de RM da difusão depende da difusão média de todas as moléculas de água dentro daquele *voxel*.

Sendo assim, apenas feixes de substância branca compostos de grande número de axônios são visíveis (os métodos atuais não são capazes de detectar tratos com menos de 5 mm de secção transversal). Os muitos segmentos finos de substância branca, que conectam áreas corticais próximas, não são detectados de forma confiável, assim como não são detectadas conexões intracorticais que ficam inteiramente dentro da substância branca.

Em algumas regiões contendo substância branca, o mapeamento de fibras é difícil, pois diferentes feixes de fibras intercruzam, de modo que não há uma única direção dominante de difusão. Em outras regiões, diferentes feixes de fibras seguem juntos ao longo de certa distância e então se separam, o que pode fazer o *software* de mapeamento de fibras cometer erros.

Apesar disso, a ITD está sendo utilizada em conjunto com a fMRI para caracterizar o desenvolvimento normal da conectividade encefálica humana e para identificar anomalias sutis na função e na conectividade encefálicas em várias doenças neurológicas (p. ex., esclerose múltipla, doença de Alzheimer), incapacidades durante o desenvolvimento (p. ex., dislexias) e doenças mentais (p. ex., esquizofrenia).

Continua

Quadro 20-4 *Continuação*

A

Direção da difusão da água

(Superior-inferior)

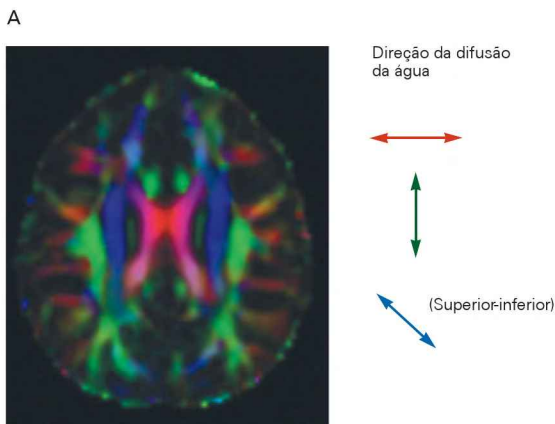



Figura 20-5A Medida por RM da anisotropia da difusão. A difusão da água na substância branca é anisotrópica, e a anisotropia pode ser medida por RM. A cor e o brilho em cada localização na imagem representam a difusão de um pequeno volume (ou *voxel*) de tecido. O brilho corresponde ao grau da anisotropia da difusão. A substância branca aparece principalmente brilhante (difusão altamente anisotrópica), enquanto a substância cinzenta e os ventrículos são escuros (difusão isotrópica). As cores representam a orientação dominante das fibras de substância branca: **vermelho** indica que a difusão é maior na direção direita-esquerda, **verde** indica que a difusão é maior na direção facial-dorsal, e **azul** indica que a difusão é maior na direção superior-inferior. (Reproduzida, com permissão, de Ben-Shachar, Dougherty e Wandall, 2007.)

B

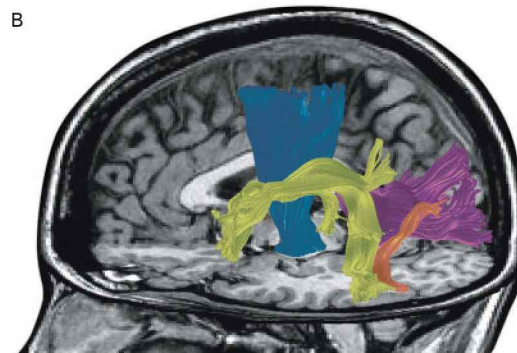



Figura 20-5B Tratos de fibras da substância branca reconstruídos com o uso de ITD. Cada "feixe virtual de fibras" foi computado a partir de medidas de ITD iniciando em uma localização no encéfalo e seguindo a via de maior anisotropia. Estão mostrados quatro tratos de fibras que se acredita serem importantes para a leitura. As fibras **amarelas** mostram o fascículo longitudinal superior que conecta o córtex temporoparietal (incluindo a área de Wernicke, crucial para a compreensão da linguagem) com o córtex frontal lateral (incluindo a área de Broca, implicada na produção da linguagem). As fibras **roxas** passam pelo corpo caloso, conectando regiões dos dois lobos occipitais e regiões dos dois lobos temporais. As fibras **azuis** são fibras da corona radiata que passam através do ramo posterior da cápsula interna. Por fim, as fibras **cor de laranja** conectam o córtex occipitotemporal posterior (incluindo a região que se acredita ser crucial para o reconhecimento de letras) com a superfície cortical lateral, na borda entre os lobos occipital e temporal.

ses sinais de entrada. A atenção é um fator que influencia o foco e o escopo da percepção consciente. Como mencionado anteriormente no Capítulo 17, o psicólogo americano William James definiu atenção como "...a tomada de posse da mente, de forma clara e vívida, de um entre aparentemente diversos objetos ou sequências de ideias simultaneamente possíveis". James compreendeu o elemento-chave da atenção – quando confrontado com mais de um sinal de entrada, o encéfalo não processa igualmente todos eles.

O desempenho em uma ampla variedade de tarefas de percepção com discriminação e identificação é mais rápido e mais preciso quando os participantes estão com a atenção voltada para o lugar certo no momento certo. Diversos investigadores desenvolveram protocolos experimentais para caracterizar as consequências comportamentais da atenção. Por exemplo, em um experimento de atenção visual, pede-se ao participante que fixe um ponto no centro de um monitor de computador enquanto estímulos visuais são mostrados em um dos lados. O participante é instruído a deslocar a atenção para um lado do monitor sem mover os olhos quando uma dica visual, como uma seta, indicar a chegada de um estímulo naquele lado da tela. O desempenho comportamental (velocidade e exatidão) em uma tarefa de discriminação visual é aumentado quando os participantes deslocam a atenção para o lado da tela contendo o estímulo.

Com base em estudos de pacientes com déficits de atenção como consequência de uma síndrome de negligência após um acidente vascular encefálico, os lobos parietal e frontal têm sido implicados há muito no controle da atenção visual (Capítulo 17). Utilizando imagem por PET, Michael Posner e colaboradores confirmaram que regiões dos lobos frontal e parietal contribuem para o controle da atenção. De modo similar, como visto no Capítulo 17, estudos eletrofisiológicos da atenção, realizados por Michael Goldberg, identificaram neurônios em áreas do lobo parietal que respondem mais fortemente a estímulos para os quais a atenção está voltada do que a estímulos para os quais não se está dando atenção.

William James descreveu dois tipos diferentes de atenção. Um é passivo, automático, determinado pelo estímulo e transitório, enquanto o outro é ativo, voluntário, conceitualmente estimulado e sustentado. "Na atenção sensorial imediata e passiva, o estímulo é uma impressão dos sentidos, ou muito intenso, volumoso, ou súbito... coisas grandes, coisas luminosas, coisas em movimento... sangue." A atenção passiva, não voluntária, é agora referida como atenção exógena, enquanto a atenção ativa e voluntária é denominada atenção endógena.

A imagem funcional revelou que os dois tipos de atenção recrutam diferentes sub-regiões do encéfalo. Du-

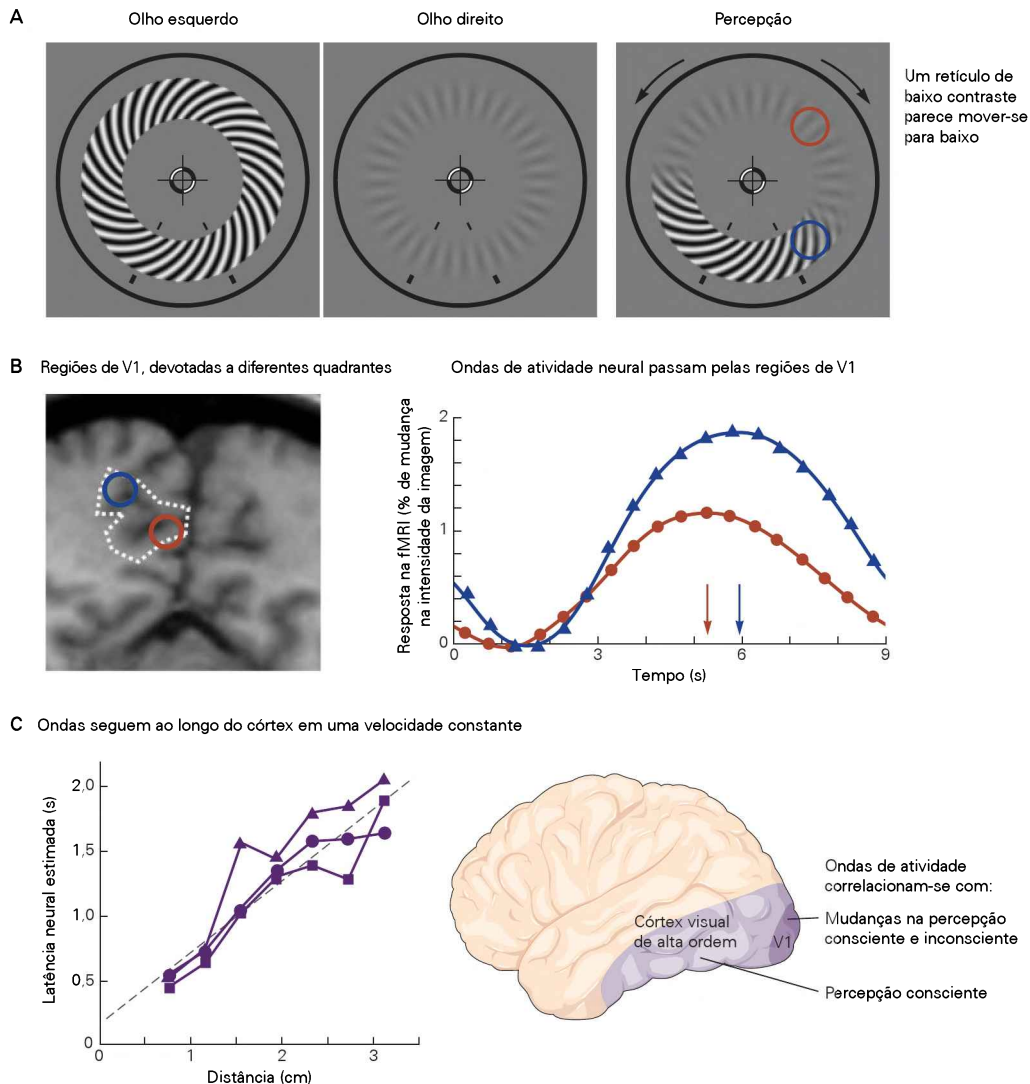



Figura 20-6 Correlatos neurais da percepção visual consciente. (Reproduzida, com permissão, de Lee, Blake e Heeger, 2005.)

A. Um retículo espiral de alto contraste é apresentado ao olho esquerdo de um indivíduo, um retículo radial de baixo contraste é apresentado ao olho direito, e cada imagem é restrita à região anular do campo visual. O indivíduo percebe uma onda que se desloca, na qual o padrão de baixo contraste é percebido se propagando ao redor do ânulo, começando na parte superior e progressivamente apagando a outra imagem da percepção. (Ver parte B para a explicação acerca dos círculos vermelho e azul.)

B. Uma imagem anatômica de um corte através do lobo occipital posterior, perpendicular ao sulco calcarino. O **círculo vermelho** identifica uma sub-região do córtex visual primário onde as células representam o quadrante superior direito da região anular do campo visual (mostrado na parte A). O **círculo azul** identifica uma sub-região onde as células representam o quadrante inferior direito. O gráfico compara medidas de fMRI dessas duas sub-regiões. As curvas em vermelho e azul correspondem às sub-regiões delimitadas em vermelho e azul. As **setas** indicam o momento em que essas curvas atingem seus picos. A curva azul tem atraso e maior amplitude, na medida em que o padrão de alto contraste permanece visível por um período maior.

C. Velocidade de propagação da atividade neural subjacente, calculada a partir de medidas de fMRI de três indivíduos. A latência temporal da atividade neural é colocada no gráfico em função da distância cortical medida ao longo da superfície dobrada do córtex cerebral. A **linha tracejada** no gráfico corresponde a uma velocidade de propagação de cerca de 2 cm/s ao longo da superfície cortical.

rante a atenção voluntária, certas áreas parietais (dentro do sulco intraparietal) e frontais (campos oculares frontais) estão ativas quando os participantes são instruídos a deslocar ou manter a atenção. Deslocamentos na atenção são mediados por respostas transitórias em regiões frontais e parietais imediatamente após a apresentação de uma dica. A manutenção da atenção, fundamental para a capacidade de focalizar uma região específica do campo visual ao longo de determinado período, é mediada por atividade sustentada no córtex visual, assim como em algumas das mesmas regiões parietais e frontais do encéfalo. Áreas encefálicas adicionais tornam-se ativas quando a atenção é redirecionada por determinado estímulo significativo ou inesperado. Por exemplo, a amígdala está envolvida no redirecionamento da atenção para estímulos emocionalmente salientes (em especial estímulos rela-

cionados ao medo), como a face amedrontadora de uma serpente (ver Capítulo 48).

Acredita-se que a atenção seja controlada por uma rede particular de áreas corticais e subcorticais. Contudo, como isso origina a melhora no desempenho comportamental discutida anteriormente? Uma ideia é que sinais de áreas corticais de alta ordem fluem de volta para áreas corticais sensoriais, de modo a facilitar a representação sensorial de um estímulo para o qual a atenção está voltada. Experimentos de imagem funcional indicaram que, desse modo, a representação neural de um estímulo para o qual se presta atenção é amplificada. Essa amplificação correlaciona-se com (e acredita-se que cause) a melhora no desempenho comportamental que acompanha a atenção (Figura 20-7).

A imagem funcional tem limitações

A despeito de suas notáveis capacidades, a imagem funcional, como qualquer outra ferramenta, tem limitações técnicas e conceituais. Quatro variáveis que se correlacionam com o metabolismo encefálico podem ser utilizadas na imagem funcional: captação de glicose, fluxo sanguíneo cerebral, volume sanguíneo cerebral e conteúdo de desoxiemoglobina. A última variável é a base da resposta BOLD, na qual se fundamenta a maioria das medidas de fMRI (ver Quadro 20-3).

O conteúdo de desoxiemoglobina é o único que não pode ser medido em termos absolutos, sendo, de fato, dependente de uma interação complexa e pouco compreendida entre o fluxo sanguíneo cerebral, o volume sanguíneo cerebral e o estado basal (ou "de repouso") da região encefálica sob investigação. Assim, duas regiões do encéfalo com estados basais diferentes podem levar a respostas BOLD distintas, mesmo que um estímulo induz a alterações idênticas no metabolismo do oxigênio em cada região.

Desse modo, a inferência de que diferenças nas respostas BOLD refletem necessariamente diferenças subjacentes no metabolismo do oxigênio e na atividade neural pode levar a conclusões falsas. Por exemplo, a amplitude da resposta BOLD a estímulos visuais medida no córtex visual primário costuma ser maior que a da resposta BOLD a estímulos motores medida no córtex motor primário. A conclusão poderia ser de que o córtex visual é metabolicamente mais responsivo que o córtex motor, contudo é mais provável que essa diferença entre as regiões reflita diferenças na concentração basal de desoxiemoglobina. A resposta BOLD, portanto, pode ser semelhante em diversas áreas do encéfalo estimuladas por determinado estímulo, mas essa similaridade não indica qual área do encéfalo está metabolicamente mais ativa que outra.

Além disso, uma vez que a maioria das doenças encefálicas afeta o estado basal e a desoxiemoglobina das regiões-alvo no encéfalo, pode-se chegar a conclusões igualmente falsas quando se comparam as respostas BOLD de pacientes e controles saudáveis (Figura 20-8). Essa limitação tem dificultado a utilidade da fMRI BOLD em populações clínicas, mas pode ser superada pela calibração das medidas BOLD. Além disso, novas técnicas de fMRI medem o fluxo sanguíneo cerebral ou o volume sanguíneo cerebral em termos absolutos.

Qual componente da atividade neuronal está mais fortemente correlacionado com essas medidas de metabolismo encefálico? Embora se saiba que a resposta BOLD (e as outras medidas de imagem funcional) é disparada pela demanda metabólica causada pela atividade neural aumentada, os detalhes desse processo não são bem compreendidos. Evidências consideráveis sugerem que o fluxo sanguíneo aumentado se segue ao aumento na atividade sináptica. Assim, respostas na fMRI podem ser mais fortemente relacionadas a sinais de entrada sinápticos e a processamento intracortical dentro de uma área cortical e não a sinais de saída disparos de saída, e há algumas demonstrações claras de que mudanças no fluxo sanguíneo podem ser dissociadas da atividade de disparos.

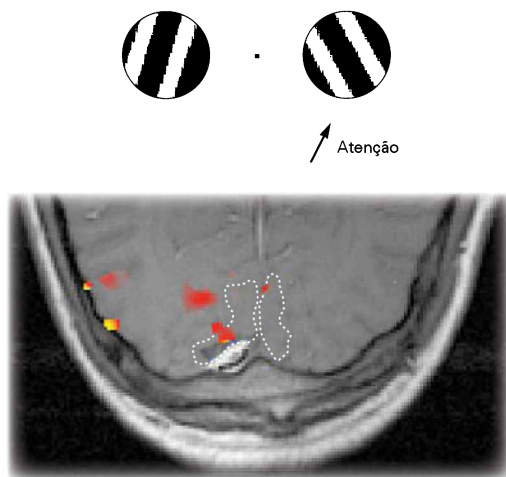
Os circuitos corticais são, no entanto, dominados por conexões locais maciças; a maior parte dos sinais de entrada sinápticos origina-se de neurônios próximos, enquanto apenas uma minoria origina-se de locais distantes, como o tálamo ou outras áreas corticais. Desse modo, os sinais de entrada sinápticos para o córtex cerebral são produzidos principalmente por neurônios vizinhos, levando, em geral, a um forte acoplamento de atividade sináptica e de disparos, assim como de respostas metabólicas (incluindo fMRI BOLD). Não é de surpreender, portanto, que as respostas de fMRI com frequência tenham apresentado alta correlação com os disparos neurais. O grau de desacoplamento da atividade sináptica e de disparos depende da natureza dos circuitos corticais, ou seja, se a atividade cortical é dominada pelos circuitos locais recorrentes ou por sinais de entrada sinápticos (sejam proativos ou de retroalimentação) vindos de outras áreas encefálicas. Medidas de fMRI podem estar altamente correlacionadas com a atividade de

Atenção

Figura 20-7 Correlato neural da atenção. Os participantes eram solicitados a fixar o olhar no centro de uma tela (acima) e a prestar atenção a um ou a outro lado, sem mover os olhos. Aqui, uma secção axial (horizontal) através do lobo occipital do encéfalo (abaixo) mostra atividade funcional (**vermelho** e **cor de laranja**) sobreposta à anatomia encefálica. As **linhas tracejadas** demarcam os limites do córtex visual primário. A atividade no hemisfério esquerdo aumentava quando o participante prestava atenção ao lado direito e vice-versa (estímulos no lado direito são processados por neurônios no hemisfério esquerdo e vice-versa). (Adaptada, com permissão, de Gandhi, Heeger e Boynton, 1999.)

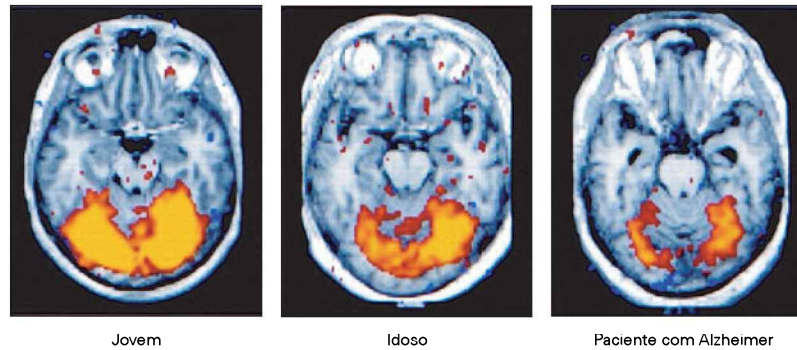



Figura 20-8 Uma potencial armadilha da imagem por ressonância magnética funcional. O conteúdo de desoxiemoglobina, que é a base da fMRI dependente do nível de oxigênio sanguíneo (BOLD), é o resultado de uma complexa interação entre o fluxo sanguíneo, o volume sanguíneo e o metabolismo do oxigênio. Por essa razão, é um correlato do metabolismo encefálico, para o qual medidas absolutas não podem ser feitas. O conteúdo de desoxiemoglobina na imagem, portanto, deve ser interpretado com cautela. Por exemplo, como mostrado aqui, um simples experimento de estimulação visual resulta em diferentes sinais BOLD no córtex visual de um indivíduo jovem, um idoso e um paciente com Alzheimer, todos aparentemente sem deficiências visuais. Esses resultados podem refletir diferenças associadas ao envelhecimento e à doença na fisiologia vascular, mais que diferenças subjacentes da função encefálica. (Adaptada, com permissão, de Buckner et al., 2000.)

disparos em uma área encefálica em algumas circunstâncias, mas com sinais de entrada moduladores abaixo do limiar em outras circunstâncias. Uma implicação desse fato é que as medidas de fMRI devem ser interpretadas com cautela (Quadro 20-5).

Visão geral

A imagem funcional fornece uma ligação extremamente importante entre estudos comportamentais da cognição humana e estudos eletrofisiológicos da função neural em animais experimentais intactos, como macacos ou camundongos geneticamente modificados. Na medida em que a cognição emerge de uma interação complexa entre muitas regiões do encéfalo, a capacidade de registrar a atividade encefálica simultaneamente em múltiplas áreas dá à imagem funcional poderes singulares de investigação.

A imagem funcional está se expandindo em três fronteiras. Primeiro, embora esteja claro que a imagem funcional pode registrar sinais significativos do encéfalo em funcionamento, também está claro que ainda não se tem uma compreensão completa do que está causando essas alterações nos sinais, como elas são geradas e o que exatamente elas indicam acerca dos processos neurais subjacentes. Para se chegar a um entendimento completo, necessita-se do acoplamento da imagem funcional a técnicas invasivas. As-

Quadro 20-5 Limitações da imagem funcional

Outra potencial armadilha relacionada à imagem funcional é a lógica pela qual os resultados são interpretados. Pesquisas utilizando imagem funcional com frequência iniciam estabelecendo uma hipótese acerca de determinado processo cognitivo ocorrer em uma área encefálica funcionalmente especializada. Um experimento é então desenhado, com dois ou mais estímulos ou tarefas que diferem em termos das demandas que exercem sobre tal processo cognitivo. Se esse processo cognitivo existe e se está funcionalmente localizado no encéfalo, então seria esperado que essa determinada área encefálica se tornasse mais ativa com o aumento da demanda relativa a tal processo cognitivo.

Se a região encefálica de interesse for ativada durante o experimento, tende-se a concluir que a hipótese foi confirmada. Esse tipo de raciocínio tem falhas e levou a uma frenologia mais recente, na qual é atribuída uma função a cada calombo na anatomia encefálica.

Se for solicitado aos participantes de uma pesquisa que observem dois ou mais estímulos diferentes ou que realizem duas ou mais tarefas distintas, o encéfalo certamente responderá de modo distinto aos estímulos ou às tarefas diferentes. Se não houver diferença na atividade encefálica com o experimento, pode ser em função de uma falha na técnica de avaliação (p. ex., resolução espacial ou temporal insuficiente, muito ruído ou artefatos nas medidas, etc.).

De fato, encontrar uma diferença na atividade encefálica meramente confirma que o participante experimentou dois ou mais estímulos diferentes ou realizou duas ou mais tarefas distintas. Esse único experimento não pode confirmar ou refutar a ideia de que um processo cognitivo esteja localizado em uma área do encéfalo, mas pode ser um ponto de partida valioso para pesquisas futuras. Experimentos posteriores podem determinar se a atividade em certa área encefálica muda sistematicamente em estudos celulares ou fisiológicos paralelos da área homóloga em macacos ou em predições teóricas com base em um modelo computacional do processo cognitivo hipotético.

Também é importante excluir teorias alternativas. Mostrar uma correlação com as predições de uma teoria fornece apenas fracas evidências de apoio a tal teoria. Mostrar uma correlação positiva com as predições de uma teoria e correlações negativas com as predições de hipóteses alternativas fornece um apoio muito mais forte.

sim, um dos desenvolvimentos importantes nesse campo é a utilização de macacos e de camundongos transgênicos para investigar os mecanismos fisiológicos e moleculares subjacentes à imagem funcional.

Em segundo lugar, os estudos utilizando imagem funcional estão indo além do estabelecimento de um catálogo das partes componentes da cognição, seguindo em direção a uma compreensão de como essas partes interagem dentro de redes de larga escala. Por exemplo, os investigadores estão começando a estudar como áreas sensoriais de alta e de baixa ordem interagem com os lobos temporais mediais e os córtices parietal e pré-frontal para originar a cognição ou a consciência.

Em terceiro lugar, os estudos estão reduzindo suas escalas, de análises de larga escala de todo o encéfalo para uma investigação mais focalizada de áreas encefálicas delimitadas, como numerosas áreas corticais visuais, o bulbo olfatório e a formação hipocampal. Esses estudos são desenhados não para o mapeamento do encéfalo humano, mas para o teste de teorias computacionais da função e da organização funcional de áreas encefálicas predefinidas.

Scott A. Small
David J. Heeger

Leituras selecionadas

Blake R, Logothetis NK. 2002. Visual competition. Nat Rev Neurosci 3:13–21.

Heeger DJ, Ress D. 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? Nat Rev Neurosci 3:142–151.

Logothetis NK, Wandell BA. 2004. Interpreting the BOLD signal. Annu Rev Physiol 66:735–769.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 87:9868–9872.

Pauling L, Coryell CD. 1936. The magnetic properties of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci U S A 22:210–216.

Small SA. 2004. Quantifying cerebral blood flow; regional regulation with global implications. J Clin Invest 114:1046–1048.

Referências

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J 66:259–267.

Ben-Shachar M, Dougherty RF, Wandall BA. 2007. White matter pathways in reading. Curr Opin Neurobiol 17:258–270.

Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. J Neurosci 16:4207–4221.

Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, Rosen BR. 1996. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci U S A 93:14878–14883.

Buckner BL, Snyder AZ, Raichle ME, Morris JC. 2000. Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. J Cogn Neurosci 12(Suppl 2): 24–34.

Buxton RB, Wong EC, Frank LR. 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. Magn Reson Med 39:855–864.

Cheng K, Waggoner RA, Tanaka K. 2001. Human ocular dominance columns as revealed by high-field functional magnetic resonance imaging. Neuron 32:359–374.

Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci 3:201–215.

Crick F. 1995. *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Touchstone/Simon & Schuster.

Crick F, Koch C. 1995. Are we aware of neural activity in primary visual cortex? Nature 375:121–123.

Fox PT, Raichle ME. 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 83:1140–1144.

Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 241:462–464.

Friston KJ, Jezzard P, Turner R. 1994. Analysis of functional MRI time-series. Hum Brain Mapp 1:153–171.

Gandhi SP, Heeger DJ, Boynton GM. 1999. Spatial attention affects brain activity in human primary visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 96:3314–3319.

Kastner S, Ungerleider LG. 2000. Mechanisms of visual attention in the human cortex. Annu Rev Neurosci 23:315–341.

LeBihan D. 2003. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci 4:469–480.

Lee SH, Blake R, Heeger DJ. 2005. Traveling waves of activity in primary visual cortex during binocular rivalry. Nat Neurosci 8:22–23.

Lee SH, Blake R, Heeger DJ. 2007. Hierarchy of cortical responses underlying binocular rivalry. Nat Neurosci 10:1048–1054.

Lennie P. 2003. The cost of cortical computation. Curr Biol 13:493–497.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412:150–157.

Lumer ED, Friston KJ, Rees G. 1998. Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. Science 280:1930–1934.

Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. 1990. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. AJNR Am J Neuroradiol 11:423–429.

Oldendorf WH. 1980. *The Quest for an Image of the Brain: Computerized Tomography in the Perspective of Past and Future Imaging Methods*. New York: Raven.

Posner MI. 1980. Orienting of attention. Q J Exp Psychol 32:3–25.

Posner M. 1994. Attention: the mechanisms of consciousness. Proc Natl Acad Sci U S A 91:7398–7403.

Rees G, Kreiman G, Koch C. 2002. Neural correlates of consciousness in humans. Nat Rev Neurosci 3:261–270.

Ress D, Backus BT, Heeger DJ. 2000. Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. Nat Neurosci 3:940–945.

Schwartz WJ, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink DJ, Gainer H. 1979. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. Science 205:723–725.

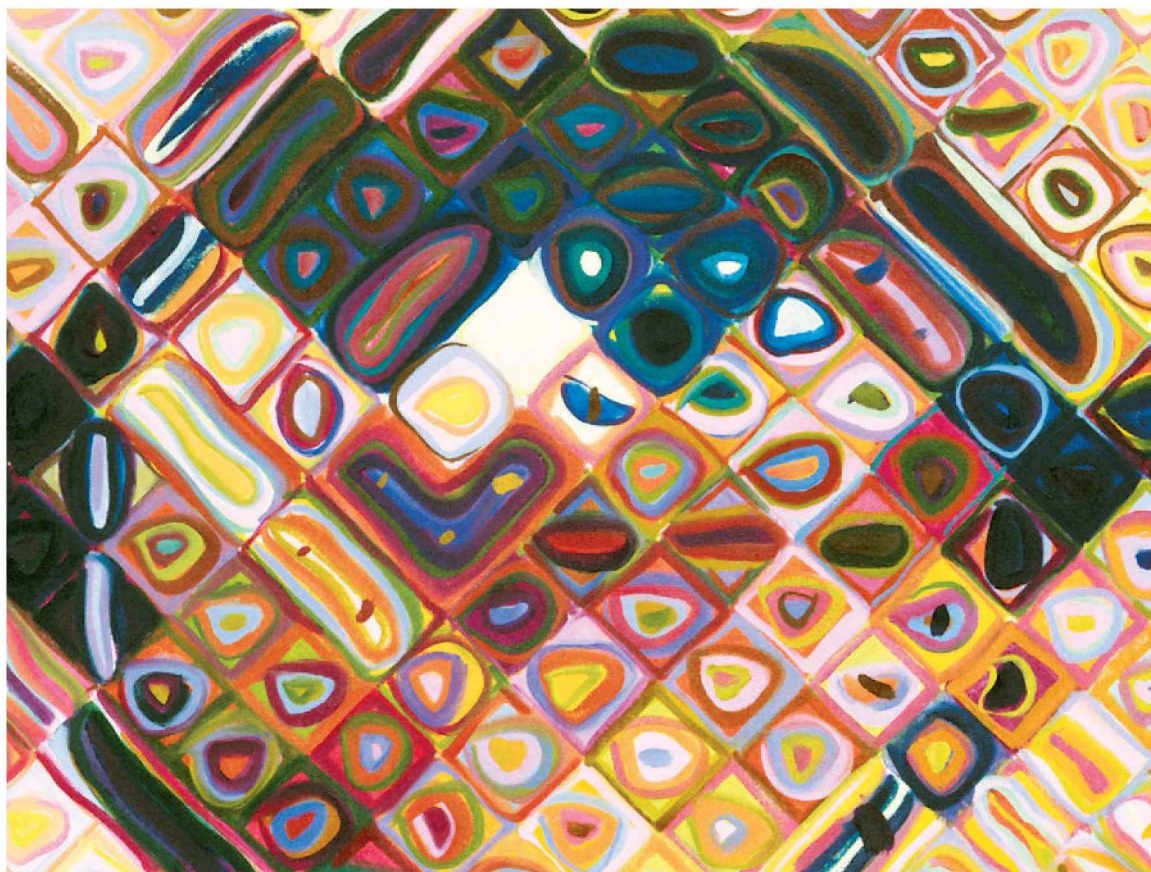
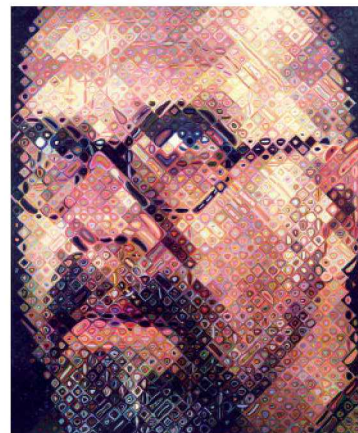
Tong F. 2003. Primary visual cortex and visual awareness. Nat Rev Neurosci 4:219–229.

Treisman AM, Gelade G. 1980. A feature-integration theory of attention. Cogn Psychol 12:97–136.

Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. 1998. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. Science 281:1188–1191.

Wheatstone C. 1838. Contributions to the physiology of vision. Part the first: On some remarkable and unobserved phenomena of binocular vision. Phil Trans R Soc Lond 128:371–394.

Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. J Neurosci 11:641–649.

Parte V

Página anterior
Detalhe de um autorretrato de Chuck Close. Vista de uma curta distância, essa pintura parece ser uma grade abstrata de formas quadradas ou ovais em cores vivas. Quando vista de uma distância maior, as cores mesclam-se e pode-se perceber um olho emoldurado por óculos. A interação entre essas características locais e globais, que são transmitidas por vias visuais específicas, dá ao retrato seu dinamismo especial.

Chuck Close tem prosopagnosia, ou dificuldade no reconhecimento de faces. Sua técnica de achatar e subdividir uma imagem em elementos manejáveis aumenta sua capacidade de perceber e de retratar um rosto. A pintura completa é mostrada acima. (Reproduzida, com permissão, de imagem digital: direitos reservados ao Museum of Modern Art/autorizado por SCALA/Art Resource, Nova York; direitos autorais de Chuck Close, cortesia de The Pace Gallery.)

Percepção

V

...um dia de inverno, ao voltar para casa, vendo minha mãe que eu tinha frio, ofereceu-me chá, coisa que era contra os meus hábitos. A princípio recusei, mas não sei por quê, terminei aceitando. Ela mandou buscar um desses bolinhos pequenos e cheios chamados *madaleines*, e que parecem moldados na valva estriada de uma concha de São Tiago. Em breve, maquinalmente, acabrunhado com aquele triste dia e a perspectiva de mais um dia tão sombrio como o primeiro, levei aos lábios uma colherada de chá onde deixara amolecer um pedaço do bolo. Mas, no mesmo instante em que aquele gole, de envolta com as migalhas do bolo, tocou o meu paladar, estremeci, atento ao que se passava de extraordinário em mim. Invadira-me um prazer delicioso, isolado, sem noção de sua causa. Esse prazer logo me tornara indiferentes as vicissitudes da vida, inofensivos os seus desastres, ilusória a sua brevidade, tal como o faz o amor, enchendo-me de uma essência preciosa; ou, antes, essa essência não estava em mim, era eu mesmo.[1]

O SABOR DA *MADELEINE* mergulhada no chá é uma das evocações mais famosas da experiência sensorial na literatura. A descrição de Proust da natureza consciente da sensação e da memória fornece uma compreensão da natureza de alguns dos temas que serão estudados nos próximos capítulos. Sua descrição do formato das massinhas na bandeja, o calor do chá, os sabores mesclados do chá e da tortinha lembra que o conhecimento do mundo chega pelos sentidos.

A percepção inicia em células receptoras, sensíveis a um a ou a outro tipo de energia de estímulo. A maioria das sensações é identificada com determinado tipo de estímulo. Assim, uma luz de comprimentos de onda curtos atingindo os olhos parece azul e o açúcar na língua tem sabor doce. A forma como os aspectos quantitativos de estímulos físicos se correlacionam com as sensações que evocam é o tema da psicofísica. Informações adicionais acerca da percepção podem ser obtidas estudando-se os vários receptores sensoriais e os estímulos aos quais eles respondem, assim como as vias sensoriais que transmitem informações desses receptores ao córtex cerebral. Células específicas no sistema sensorial, tanto receptores periféricos quanto neurônios centrais, codificam certos atributos críticos das sensações, como localização e intensidade. Outros atributos das sensações são representados pelo padrão de atividade em uma população de neurônios sensoriais. Sabe-se, por exemplo, que o sabor depende em grande parte da especificidade do receptor. Em contrapartida, a diferenciação dos sons depende, em grande parte, da codificação do padrão. A determinação do grau em que a especificidade dos receptores e os padrões de atividade neural são utilizados nos diferentes sistemas sensoriais para codificar a informação é uma das principais tarefas da pesquisa atual acerca da fisiologia sensorial.

Cada modalidade sensorial é mediada por um sistema neural distinto, com múltiplos componentes que contribuem para a percepção. As vias sensoriais incluem neurônios que ligam os receptores na periferia com a medula espinal, o tronco encefálico, o tálamo e o córtex cerebral. A percepção de um toque na mão inicia quando mecanorre-

[1] Proust, M. [1913] *Em busca do tempo perdido. Volume 1: No Caminho de Swann.* Edição traduzida para o português por Mario Quintana. Porto Alegre: Editora Globo, 1948, p. 45.

ceptores cutâneos estimulam uma população de fibras aferentes a dispararem potenciais de ação, estabelecendo, assim, uma resposta que se propaga nos núcleos da coluna dorsal e, então, no tálamo. Do tálamo, a informação sensorial flui a diversas áreas do córtex cerebral, cada uma das quais analisa determinados aspectos do estímulo original. Essa representação cortical está bastante correlacionada com a percepção consciente humana. Por exemplo, uma ilusão de sensação na mão, embora ligeiramente embotada, pode ser determinada pela estimulação elétrica da área cortical que representa a mão.

Nesta parte do livro, são examinados os princípios essenciais para a compreensão de como ocorre a percepção no encéfalo. Ao contrário do entendimento intuitivo, com base na experiência pessoal, as percepções não são cópias diretas do mundo que cerca o indivíduo. A informação disponível aos sistemas sensoriais a um dado instante no tempo é imperfeita e incompleta. Assim, os sistemas de percepção não são construídos como instrumentos físicos para tomar medidas, mas são construídos para realizar inferências acerca do mundo. Os dados sensoriais não devem ser vistos como respostas prontas, mas como dicas fornecidas.

No encéfalo, por exemplo, é onde ocorre a visão; é o encéfalo que descobre o que significam as dicas percebidas. Assim, a percepção visual é uma criação do encéfalo. Ela tem como base os sinais de entrada extraídos da imagem sobre a retina. No entanto, aquilo que é visto com "o olho da mente" vai muito além do que está presente nos sinais de entrada. O encéfalo utiliza a informação que extraiu previamente como base para conjecturas fundamentadas em dados – inferências da percepção acerca do estado do mundo.

Os sistemas sensoriais contêm muitas representações, cada uma especializada em diferentes tipos de processamento da informação sensorial. Ao longo de cada sistema sensorial, dos receptores periféricos ao córtex cerebral, a informação acerca dos estímulos físicos é transformada em estágios, de acordo com regras computacionais que refletem as propriedades funcionais dos neurônios e suas interconexões em cada estágio.

O sistema visual, por exemplo, transforma a energia do estímulo que alcança os receptores na retina em um código neural de potenciais de ação, como os pontos e os traços de um código Morse. O encéfalo soluciona o problema dessa computação realizando operações relativamente simples em paralelo, em um grande número de neurônios, e repetindo essas operações em múltiplos estágios hierárquicos. O grande mistério da visão é como se responde a trens de potenciais de ação em diferentes neurônios do sistema visual vendo uma imagem – como uma face.

Um dos principais objetivos das neurociências cognitivas é a determinação de como a informação que alcança o córtex cerebral através de vias aferentes paralelas é unida para formar uma percepção consciente única. De fato, uma das esperanças que impulsionam as neurociências cognitivas é que o progresso na compreensão desse problema propicie os primeiros vislumbres acerca da base biológica da atenção e, por fim, da consciência.

Parte V

21

A codificação sensorial

A psicofísica relaciona as propriedades físicas dos estímulos com as sensações

- As leis da psicofísica governam a percepção da intensidade do estímulo
- As medidas psicofísicas da magnitude das sensações empregam protocolos padronizados
- As sensações são quantificadas utilizando-se estatística de probabilidades
- Os tempos para decisão se correlacionam com os processos cognitivos

Os estímulos físicos são representados no sistema nervoso por meio do código sensorial

- Os receptores sensoriais respondem a um único tipo de energia do estímulo
- Múltiplas subclasses de receptores sensoriais são encontradas em cada órgão dos sentidos
- Padrões neurais de disparo transmitem informação sensorial para o encéfalo
- O campo receptivo de um neurônio sensorial transmite informação espacial

As vias modalidade-específicas estendem-se até o sistema nervoso central

- A superfície receptora é representada topograficamente nos núcleos centrais
- A retroalimentação regula a codificação sensorial
- Os mecanismos de aprendizado de cima para baixo influenciam o processamento sensorial

Visão geral

DESDE OS TEMPOS ANTIGOS, OS SERES HUMANOS são fascinados pela natureza da experiência sensorial. O filósofo grego Aristóteles definiu cinco sentidos – visão, audição, tato, gustação e olfato – cada um ligado a um órgão sensorial específico no corpo: olhos, orelhas, pele, língua e nariz (Figura 21-1). A dor não era considerada uma modalidade sensorial, mas sim uma aflição da alma. A intuição, com frequência denominada coloquialmente como o "sexto sentido", era algo além da experiência dos sistemas sensoriais clássicos. Atualmente, é mais provável que os neurobiólogos descrevam a intuição como inferências derivadas de experiências prévias e, como tal, resultado de processos cognitivos, e não sensoriais.

Neste capítulo, serão considerados os princípios da organização e dos mecanismos de codificação, universais a todos os sistemas sensoriais. A informação *sensorial* é definida como a atividade neural originada da estimulação de células receptoras em partes específicas do corpo. Esses sentidos incluem os cinco sentidos clássicos mais uma variedade de modalidades não reconhecidas pelos antigos, mas essenciais às funções do organismo: as sensações *somáticas* da propriocepção (postura e movimento do próprio corpo), dor, prurido e temperatura; as sensações *viscerais* (conscientes e inconscientes) necessárias para a homeostase; e os sentidos *vestibulares* de equilíbrio (a posição do corpo no campo gravitacional) e os movimentos da cabeça.

O grau de conservação das características do processamento sensorial no curso da evolução humana parece nada menos que surpreendente. Em cada um dos sistemas sensoriais, receptores fornecem a primeira representação neural do mundo externo. Essa informação flui centralmente para regiões do encéfalo envolvidas na cognição. As vias sensoriais têm componentes tanto seriais quanto paralelos, consistindo em tratos de fibras com milhares ou milhões de axônios, interrompidos por estações de retransmissão sinápticas que compreendem milhões de neurônios. Ao longo dessa via, a informação é transformada, de formas relativamente simples em formas complexas, que são a base da cognição. As vias sensoriais são também recursivas. Os centros superiores no encéfalo modificam e estruturam o fluxo dos sinais sensoriais que chegam, retroalimentando informações aos estágios iniciais do processamento; assim, aquilo que é percebido é determinado por fatores internos e ambientais.

Visão

Olfato

Gustação

Tato

Sentidos térmicos

Dor

Audição

Equilíbrio

Propriocepção

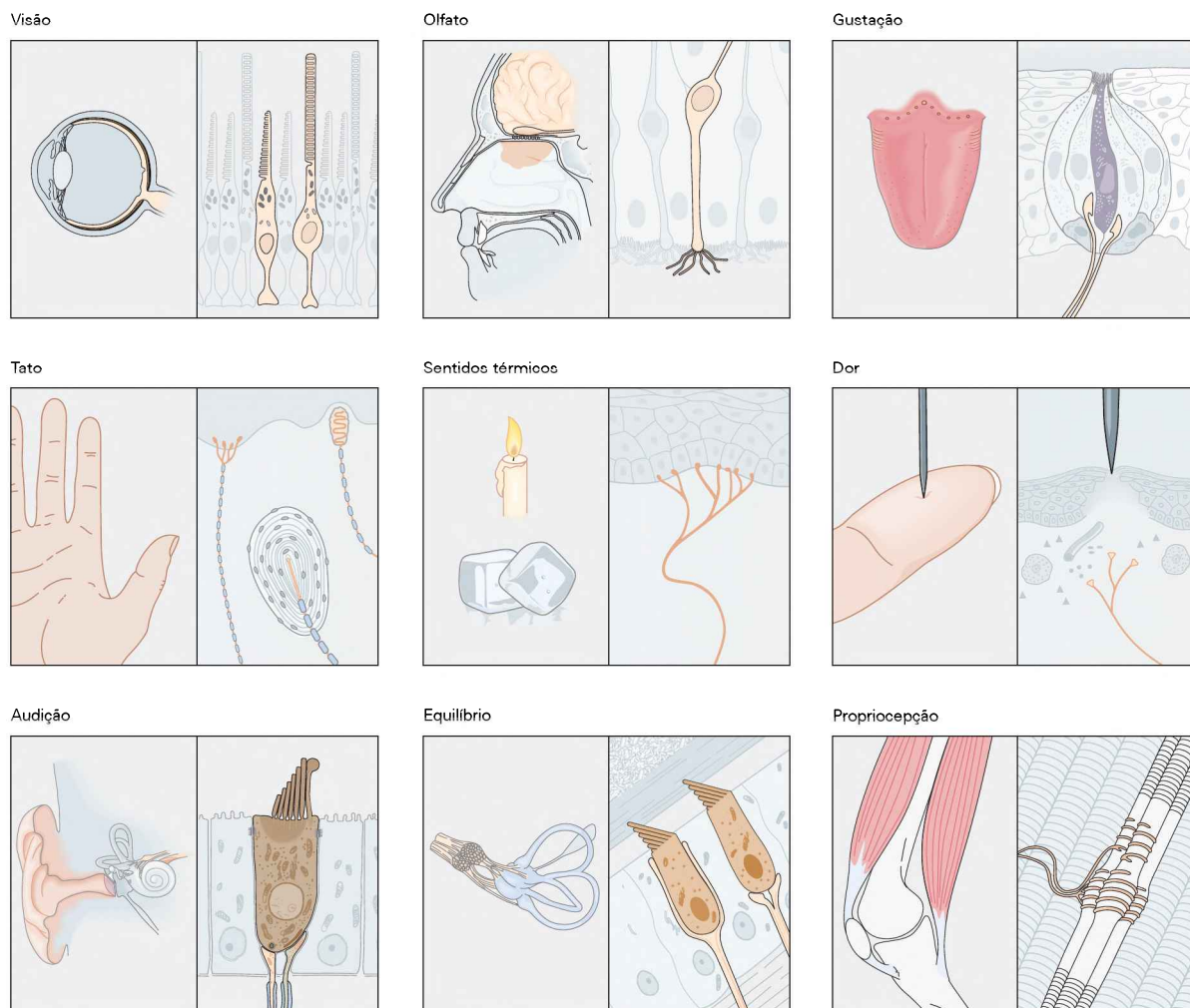



Figura 21-1 As principais modalidades sensoriais em seres humanos são mediadas por classes distintas de neurônios receptores localizados em órgãos específicos dos sentidos. Cada classe de células receptoras transforma um tipo de energia de estímulo em sinais elétricos, que são codificados como trens de potenciais de ação. As principais células receptoras incluem fotorreceptores (visão), quimiorreceptores (olfato, gustação e dor), receptores térmicos e mecanorreceptores (tato, audição, equilíbrio e propriocepção). Os cinco sentidos clássicos – visão, olfato, gustação, tato e audição – e o sentido do equilíbrio são mediados por receptores nos olhos, no nariz, na boca, na pele e na orelha interna respectivamente. As demais modalidades somatossensoriais – sentido térmico, dor e propriocepção – são mediadas por receptores distribuídos em todo o corpo.

Em cada modalidade sensorial, um tipo específico de energia representa o estímulo, e essa energia é transformada em sinais elétricos via receptores especializados. A informação sensorial é transmitida ao sistema nervoso central por trens de potenciais de ação que representam determinados aspectos do estímulo. Uma questão tem intrigado tanto filósofos quanto cientistas: as sensações experimentadas refletem acuradamente os estímulos que as produzem, ou o conhecimento do mundo é inerentemente subjetivo e impreciso?

O entendimento moderno acerca de como o conhecimento é representado no encéfalo teve início com os filósofos europeus dos séculos XVII, XVIII e XIX, cujo interesse nas sensações e na percepção estava relacionado à questão da própria natureza humana. A principal discordância dava-se entre os empiricistas, representados por John Locke, George Berkeley e David Hume, e os idealistas, incluindo René Descartes, Immanuel Kant e Georg Wilhelm Friedrich Hegel. Locke, o eminente empiricista, levantou a ideia de que a mente é, ao nascimento, uma lousa em branco, ou *tabula rasa*, despida de quaisquer ideias. O conhecimento seria obtido pela experiência sensorial – o que é visto, ouvido, percebido pelo tato, pelo paladar ou pelo odor. De fato, Berkeley questinou se haveria qualquer realidade sensorial além das experiências e do conhecimento adquirido por meio dos sentidos. Ele levantou a agora famosa questão: uma árvore ao cair faz um som se não houver alguma pessoa suficientemente próxima para ouvi-lo?

Os idealistas responderam que a mente humana possui certas capacidades inatas, incluindo o próprio raciocínio lógico. O filósofo alemão do século XVIII Immanuel Kant classificou os cinco sentidos como categorias da compreensão humana. Ele argumentou que as percepções não são registros diretos do mundo que cerca o indivíduo, mas

sim produtos do encéfalo, e que, como tal, dependem da arquitetura do sistema nervoso. Kant referiu-se a essas propriedades do encéfalo como conhecimento *a priori*.

Assim, na visão de Kant, a mente não é o receptor passivo das impressões dos sentidos como imaginado pelos empiricistas; ao contrário, a mente humana teria evoluído para se adaptar a certas condições universais, como o espaço, o tempo e a causalidade. Essas condições seriam independentes de quaisquer estímulos físicos detectados pelo organismo. Para Kant e os idealistas, isso significava que o conhecimento teria como base não apenas a estimulação sensorial, mas também as propriedades do encéfalo de organizar a experiência sensorial. Se essa experiência é inerentemente subjetiva e pessoal, eles diziam, ela pode não estar sujeita à análise científica.

A psicofísica relaciona as propriedades físicas dos estímulos com as sensações

O estudo moderno da sensação e da percepção iniciou-se no século XIX, com o surgimento da psicologia experimental como uma disciplina científica. Os primeiros psicólogos – Ernst Weber, Gustav Fechner, Hermann Helmholtz e Wilhelm Wundt – enfocaram seus estudos experimentais dos processos mentais nas sensações, que eles acreditavam ser a chave para a compreensão da mente. Seus achados originaram os campos da psicofísica e da fisiologia sensorial.

A *psicofísica* descreve as relações entre as características físicas de um estímulo e os atributos da experiência sensorial. A *fisiologia sensorial* examina as consequências neurais de um estímulo – como o estímulo é transduzido por receptores sensoriais e processado no encéfalo. Alguns dos mais empolgantes avanços na compreensão da percepção originaram-se da fusão dessas duas abordagens, em estudos tanto em seres humanos quanto em animais experimentais. Por exemplo, a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) têm sido utilizadas em experimentos controlados para identificar regiões do encéfalo humano envolvidas na percepção da dor.

As leis da psicofísica governam a percepção da intensidade do estímulo

Estudos científicos iniciais acerca da mente não focalizaram a percepção de qualidades complexas, como a cor ou o sabor, mas sim fenômenos que podiam ser isolados e medidos de modo preciso: tamanho, forma, amplitude, velocidade e duração dos estímulos. Weber e Fechner desenvolveram paradigmas experimentais simples para estudar como e sob quais condições os seres humanos são capazes de distinguir entre dois estímulos de diferentes amplitudes. Eles quantificaram a intensidade das sensações na forma de leis matemáticas que lhes permitiram predizer as relações entre a magnitude do estímulo e a discriminação sensorial.

Por exemplo, em 1834, Weber demonstrou que a sensibilidade de um sistema sensorial a diferenças na intensidade depende da intensidade absoluta dos estímulos. Pode-se perceber facilmente que 1 kg é diferente de 2 kg, mas é difícil distinguir entre 50 e 51 kg. Ainda assim, ambos os pares diferem em 1 kg. Essa relação é expressa pela equação agora conhecida como lei de Weber:

$$\Delta S = K \cdot S$$

em que ΔS é a diferença mínima na intensidade ou força entre um estímulo de referência S e um segundo estímulo que pode ser discriminado, e K é uma constante. Isso é denominado a *menor diferença observável* ou diferença limiar. Segue-se que a diferença na magnitude necessária para discriminar entre um estímulo de referência e um segundo estímulo aumenta com a intensidade do estímulo de referência.

Fechner ampliou a lei de Weber para descrever a relação entre a intensidade do estímulo (S) e a intensidade da sensação (I) experimentada por um indivíduo:

$$I = K \log (S/S_0)$$

em que S_0 é a amplitude limiar do estímulo, e K é uma constante. Embora a lei de Fechner tenha sido amplamente aceita durante cerca de um século após sua publicação em 1860, sua hipótese, de que a intensidade da sensação poderia ser equacionada com a soma de incrementos iguais nas "menores diferenças observáveis", mostrou-se incorreta.

Em 1953, S. S. Stevens demonstrou que, ao longo de um amplo espectro de estimulações, a experiência subjetiva da intensidade da sensação é mais bem descrita por uma função de potência do que por uma relação logarítmica. A lei de Stevens estabelece que:

$$I = K (S - S_0)^n$$

Para algumas experiências sensoriais, como a sensação de pressão sobre a mão, a relação entre a magnitude do estímulo e a intensidade percebida é linear, ou seja, uma função de potência com um expoente igual à unidade ($n = 1$).

A força de estímulo mais baixa que um indivíduo pode detectar é o *limiar sensorial*. Os limiares normalmente são determinados de forma estatística, apresentando-se a um participante uma série de estímulos com amplitudes ao acaso. A porcentagem de vezes que o participante relata ter detectado o estímulo é colocada em um gráfico em função da amplitude do estímulo, formando uma relação denominada *função psicométrica* (Figura 21-2). Por convenção, o limiar é definido como a amplitude de estímulo detectada em metade das tentativas. Os limiares também podem ser determinados pelo método dos limites, no qual o participante informa a intensidade em que um estímulo que diminui progressivamente não mais é detectado, ou a intensidade em que um estímulo crescente é detectado. Essa técnica é amplamente utilizada em audiologia, para medir limiares de audição.

A medida de limiares sensoriais é uma técnica diagnóstica útil para a determinação da função sensorial em modalidades individuais. Um limiar elevado pode sinalizar uma anormalidade nos receptores sensoriais (como a perda de células ciliadas na orelha interna em função de envelhecimento ou de exposição a ruídos muito intensos), deficiências nas propriedades de condução nervosa (como na esclerose múltipla) ou uma lesão em áreas de processamento sensorial do encéfalo. Os limiares sensoriais podem também estar alterados por fatores emocionais ou psicológicos relacionados às condições nas quais é realizada a detecção do estímulo.

A

100
75
50
25
0
Detecção do estímulo (%)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Intensidade do estímulo (unidades arbitrárias)

B

1,0
0,5
0
Probabilidade de detecção
a b c
Baixa Ideal Alta
Intensidade do estímulo

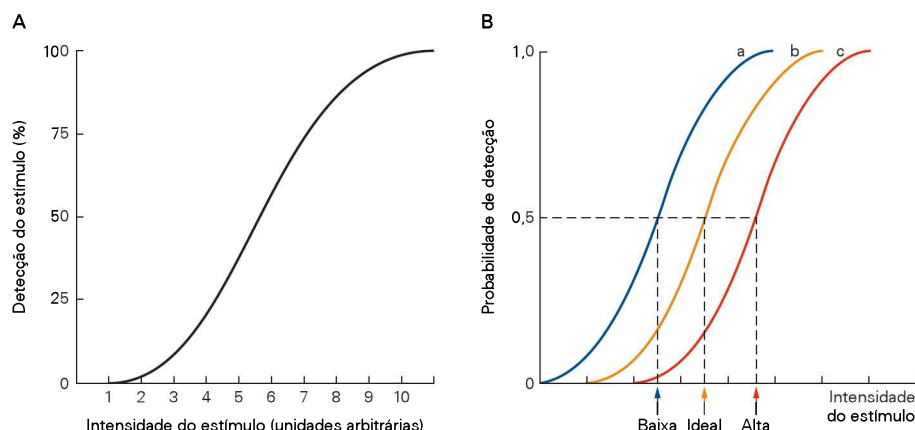



Figura 21-2 A função psicométrica define a relação matemática entre a amplitude de um estímulo e a intensidade da sensação sentida pelo indivíduo.

A. A função psicométrica no gráfico mostra a porcentagem de detecção do estímulo por um observador humano em função da magnitude do estímulo. Limiares são definidos como intensidades do estímulo detectadas em 50% das tentativas. Funções psicométricas também são utilizadas para medir a menor diferença observável entre estímulos que diferem em intensidade, frequência ou outras propriedades paramétricas.

B. Os limiares de detecção e discriminação dependem dos critérios utilizados nas tarefas psicofísicas pelo participante individualmente. Um observador ideal detecta corretamente, com igual probabilidade, a presença e a ausência de estímulos (**curva b**). Um observador ao qual se pede que responda à mais leve indicação de um estímulo relata muitos falso-positivos quando nenhum estímulo ocorre e tem baixos limiares sensoriais (**curva a**). Um observador ao qual é dito que responda apenas quando estiver muito seguro de que o estímulo ocorreu relata mais acertos que falso-positivos e tem limiares sensoriais altos (**curva c**).

As medidas psicofísicas da magnitude das sensações empregam protocolos padronizados

A importância duradoura do trabalho de Fechner foi o desenvolvimento de métodos quantitativos formais para a mensuração do desempenho sensorial e de técnicas matemáticas para analisá-lo. Três desses métodos ainda são amplamente utilizados, seja do modo exato como foram formulados ou em uma forma modificada: (1) o método dos estímulos constantes, no qual um conjunto fixo de estímulos é apresentado repetidamente para se obter uma caracterização estatística do comportamento associado a cada estímulo; (2) o método dos limites, descrito anteriormente; e (3) o método do ajuste ou da reprodução, no qual um indivíduo ajusta um segundo estímulo de modo a equipará-lo ou reproduzir a intensidade do primeiro estímulo.

O próximo grande avanço metodológico e conceitual em psicofísica surgiu quase um século após, quando S. S. Stevens introduziu a técnica de *estimação de magnitude*, em que os participantes utilizam uma escala numérica para atribuir um valor à intensidade de sensações experimentadas sob estímulos de diferentes amplitudes (Figura 21-3). Relatos verbais de experiências subjetivas são amplamente utilizados, pois costumam ser confiáveis e reprodutíveis. A *confiabilidade* é avaliada por correlações entre os observadores atribuindo graus ao mesmo estímulo; a *reprodutibilidade* é medida por correlações entre as respostas do mesmo indivíduo a estímulos semelhantes.

Stevens generalizou o método de relato verbal direto, definindo quatro escalas de mensuração – escalas nominal, ordinal, intervalar e de razão – e especificando métodos apropriados para a análise dos dados em cada um desses tipos. Nas *escalas nominais*, os itens têm nomes, mas não graus atribuídos; exemplos são nomes de cores, sabores ou odores. Nas *escalas ordinais*, os itens são ordenados de acordo com uma sequência lógica e relacionados de forma ordenada um ao outro, mas os intervalos entre eles não podem ser comparados de modo significativo. Descrições verbais da intensidade da dor são um exemplo de escala ordinal. Quando um médico diz: "em uma escala de 1 a 10, em que 10 é a pior dor imaginável, como você graduaria sua dor?", não há sugestão de que a dor associada a um 8 seja duas vezes mais intensa que a dor associada a um 4, ou que a diferença entre 5 e 6 seja igual à diferença entre 1 e 2.

Nas *escalas intervalares*, são as distâncias, mas não as razões entre os valores, que têm significado. Contagens do número de estímulos emitidos em uma sessão ou estimativas da posição de um objeto em uma grade de um mapa são exemplos de escalas intervalares. Nas *escalas de razão*, os conceitos de ordenamento, intervalos e razões têm significados válidos. Estimativas da intensidade percebida de um estímulo são tratadas como escalas de razão. Os participantes são instruídos a designar um número proporcional à intensidade percebida quando um estímulo for detectado e a relatar "zero" quando não perceberem um estímulo. Os participantes em geral escolhem sua própria escala numérica dentro de uma sessão. Os valores medidos durante um experimento são então normalizados para permitir a comparação entre participantes dessas atribuições de valores aos estímulos. Essas escalas permeiam a estatística moderna, sendo amplamente utilizadas além do campo da psicologia experimental para o qual foram desenvolvidas.

As sensações são quantificadas utilizando-se estatística de probabilidades

A teoria das decisões oferece outra abordagem para a mensuração das sensações pelo uso de métodos estatísticos para explicar a variabilidade das respostas dos participantes ou falsos relatos. Quando os participantes são

A Código neural da magnitude do estímulo

B Intensidade da sensação percebida

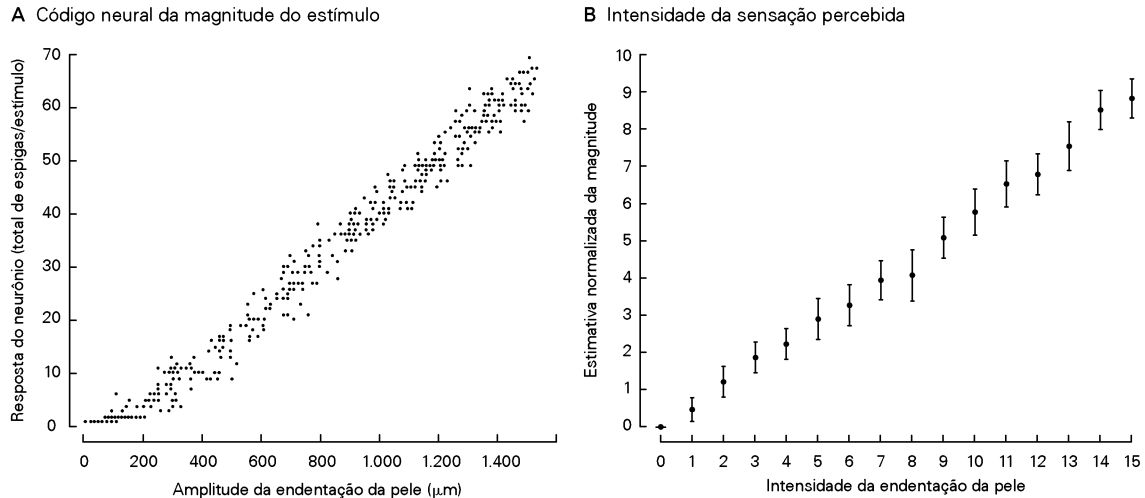



Figura 21-3 As taxas de disparo dos neurônios sensoriais codificam a magnitude do estímulo. Os dados nos dois gráficos sugerem que a codificação neural da intensidade do estímulo seja transmitida fielmente dos receptores periféricos para os centros corticais que medeiam a sensação consciente. (Adaptada, com permissão, de Mountcastle, Talbot e Kornhuber, 1966.)

A. O número de potenciais de ação por segundo, registrado em um receptor do tato na mão, é proporcional à amplitude da endentação da pele. Cada ponto representa a resposta do receptor à pressão aplicada por uma pequena sonda. A relação entre a taxa de disparos neurais e a pressão do estímulo é linear. Esse receptor não responde a estímulos mais fracos que 200 μm, seu limiar para o tato.

B. As estimativas feitas por seres humanos da magnitude da sensação produzida pela pressão sobre a mão aumentam linearmente em função da endentação da pele. A relação entre a estimativa da intensidade do estímulo feita pelo indivíduo e sua força física assemelha-se à relação entre a frequência de descarga do neurônio sensorial e a amplitude do estímulo.

pressionados a detectar os mais fracos estímulos possíveis, eles fornecem muitas respostas falso-positivas, isto é, eles respondem afirmativamente em testes em que não houve apresentação de estímulos. Como resultado, os limiares psicofísicos medidos são muito baixos (Figura 21-2B, curva azul). Por sua vez, se é pedido aos participantes que evitem falso-positivos, seus limiares de percepção tornam-se bastante elevados. Tentativas em que se utilizam critérios estritos fornecem valores limiares mais altos que o normal (Figura 21-2B, curva vermelha).

Em 1927, L. L. Thurstone propôs que a variabilidade das sensações evocadas por um estímulo poderia ser representada como uma função de probabilidade normal ou gaussiana, com uma média (m_s) e um desvio-padrão (σ_s):

$$F(x) = (2\pi\sigma_s^2)^{-1/2} \exp\left[-(x - m_s)^2/2\sigma_s^2\right].$$

Isso permitiu a Thurstone a utilização da matemática da teoria das probabilidades e de tabelas estatísticas para prever a possibilidade de discriminação entre pares de estímulos que diferiam em uma dimensão física, como a intensidade. Ele propôs equacionar a distância física entre as amplitudes de dois estímulos com um valor de uma escala psicológica de ruído inferido, denominado *índice de discriminação*, ou *d'*. Ele equacionou o número de respostas corretas e de tentativas com erro (falso-positivos, quando um estímulo é confundido com outro) com a sobreposição sensorial de dois estímulos. Isso lhe permitiu a utilização de tabelas estatísticas da função de probabilidade normal para calcular os valores de *d'* (Quadro 21-1).

Os métodos da teoria das decisões foram inicialmente aplicados a estudos psicofísicos em 1954, pelos psicólogos Wilson Tanner e John Swets. Eles desenvolveram uma série de protocolos experimentais para a detecção de estímulos, que permitia o cálculo acurado de *d'*, assim como técnicas para a mensuração do viés subjetivo durante o teste sensorial. Seus métodos foram inicialmente desenvolvidos por engenheiros que estudavam a detecção de pulsos muito fracos de radar, refletidos por aeronaves distantes. À medida que os engenheiros diminuíram o limiar de detecção, eles detectaram mais pulsos de radar, mas, nesse caso, seus aparelhos mostravam mais resultados falso-positivos, pois eram disparados por ruído com mais frequência. Tanner e Swets estabeleceram a hipótese de que indivíduos dão respostas falso-positivas quando o ruído sensorial excede seus limiares de resposta.

A teoria da detecção de sinal tem sido amplamente aplicada em testes de discriminação sensorial que requerem que o participante faça uma escolha binária. Medidas de limiar são um bom exemplo. Em um experimento do tipo "sim-não", o início e o final de um intervalo de observação são marcados, e o participante deve dizer se um sinal, como um tom, estava ou não presente. Podem-se representar, a cada tentativa, as flutuações da intensidade do estímulo percebido e do período de "ruído" silencioso como duas curvas gaussianas que se sobrepõem. O participante diz "sim" quando um sinal excede um critério (chamado de fronteira de decisão) que foi estabelecido pelo participante, e diz "não" quando o sinal não chega a esse critério. Quando o estímulo é muito fraco, o sinal neural que ele evoca é muito pequeno, e há considerável sobreposição entre o ruído puro e o sinal do estímulo mais o ruído. Desse modo, não há uma fronteira de decisão que permita uma resposta livre de erros. Ainda assim, a formulação matemática da função da densidade de probabilidades per-

mite ao pesquisador compensar diferenças subjetivas nos critérios de resposta nos cálculos de *d′* (Quadro 21-1).

Limiares sensoriais também podem ser medidos usando-se um protocolo de *escolha forçada com duas alternativas*, no qual há dois intervalos de observação. Pergunta-se ao participante se o estímulo ocorreu no primeiro ou no segundo intervalo. Esse procedimento com dois intervalos é amplamente utilizado para avaliação de intensidade relativa ou qualidade sensorial, pois os resultados obtidos são mais acurados que julgamentos verbais, e as respostas necessárias são simples. Os participantes também podem fornecer respostas não verbais em tais testes, utilizando alavancas, botões ou outras manipulações que permitam uma medida acurada dos tempos de decisão. Esses comportamentos instrumentalizados permitem aos neurocientistas medir processos sensoriais em animais experimentais, treinando-os no uso dessas ferramentas para fazer julgamentos sensoriais fáceis. Tais técnicas podem ser usadas para sondar as capacidades sensoriais de animais, à medida que as tarefas discriminatórias se tornam mais difíceis, e para investigar os mecanismos neurais subjacentes quando estudos eletrofisiológicos e comportamentais são combinados no mesmo experimento.

Os tempos para decisão se correlacionam com os processos cognitivos

Outra medida quantitativa importante do comportamento psicofísico é o *tempo de reação*, que é o tempo utilizado para se executar uma tarefa de percepção. Franciscus Donders foi o primeiro, em 1865, a medir o tempo necessário para se

Quadro 21-1 Teoria da detecção de sinal

A teoria da detecção de sinal é útil para a análise quantitativa de sensações, tanto em seres humanos quanto em animais. Tais estudos são delineados para avaliar julgamentos comparativos de uma propriedade física de um estímulo, como intensidade, tamanho, frequência temporal ou limiar de detecção. Eles geralmente empregam um protocolo de *escolha forçada de duas alternativas*, com dois intervalos de observação e um par de estímulos.

Pede-se aos participantes que relatem se o segundo estímulo é mais forte ou mais fraco, mais alto ou mais baixo, maior ou menor, igual ou diferente em relação ao primeiro estímulo. Em estudos de limiares sensoriais, pede-se aos participantes que relatem se o estímulo ocorreu durante o primeiro ou o segundo intervalo. As respostas para cada tentativa são tabuladas em uma matriz de quatro células de estímulo-resposta, na qual uma das escolhas é designada um acerto (Figura 21-4A).

Estímulo	Resposta: Sim (Cor de laranja)	Resposta: Não (Azul)	Total de estímulos
Cor de laranja	Acertos (65)	Falhas (35)	100
Azul	Falso-positivos (20)	Rejeições corretas (80)	100
Total de respostas	85	115	200

Figura 21-4A Matriz estímulo-resposta para uma tarefa de detecção de um estímulo (sim-não) ou uma tarefa de julgamento categórico (cor de laranja-azul). Embora haja dois estímulos possíveis e duas respostas possíveis, os dados representam possibilidades condicionadas, nas quais o experimentador controla os estímulos e mede as respostas do indivíduo. Os números fornecem exemplos de dados comportamentais obtidos de um observador estrito, que responde "sim" menos frequentemente que a frequência real de ocorrência do estímulo. (Adaptada, com permissão, de Green e Swets, 1966.)

Por exemplo, quando se medem limiares sensoriais, a hipótese estatística testada é a de que o estímulo ocorre no primeiro intervalo. Tentativas nas quais o estímulo ocorre no primeiro intervalo são marcadas como *acertos* se o sujeito responder "intervalo 1" e *falhas* se o sujeito responder "intervalo 2". Tentativas nas quais o estímulo ocorre no segundo intervalo são marcadas como *rejeições corretas* se o sujeito responder "intervalo 2" e *falso-positivos* se o sujeito responder "intervalo 1".

Considera-se o participante um observador ideal – sem qualquer viés – se a taxa de acertos é igual à taxa de rejeições corretas (i.e., os dados na matriz são simétricos ao longo das diagonais). Na maioria dos casos, os participantes têm uma preferência inata ou viés por uma ou outra escolha, de modo que as taxas de acertos e de rejeições corretas diferem (Figura 21-4B).

Pode-se obter uma aproximação razoável do verdadeiro desempenho discriminativo fazendo-se a média desses dois valores. A estimativa mais acurada, contudo, é obtida utilizando-se tabelas de distribuição normal para medir a distância entre as médias do estímulo e as distribuições de ruído (*d′*). Foi utilizada a intersecção das taxas de acertos e de falso-positivos para definir a quantidade de sobreposição das curvas e para ajustar os limites de decisão (Figura 21-4B); a soma dos escores z que se equiparam fornece o valor de *d′*.

No exemplo mostrado na Figura 21-4B, o participante tem um critério de detecção muito estrito e uma baixa taxa de acertos (65%). No entanto, ele raramente respondeu que o estímulo havia ocorrido nas tentativas em que o estímulo não era apresentado, tendo uma taxa baixa de falso-positivos (20%). Como resultado, o desempenho real é melhor que 65% de escolhas corretas. A porcentagem equiparada de escolhas corretas calculada utilizando-se o método de detecção de sinal ($PC_{\text{máx}}$) é 73%.

Os critérios de resposta do participante podem ser manipulados experimentalmente, alterando-se as recompensas e penalidades pelas escolhas corretas e incorretas. A teoria de detecção de sinal prevê um deslocamento progressivo na taxa de acertos e respostas falso-positivas à medida que as compensações aumentam. Do mesmo modo, a alteração na frequência de apresentação de um ou outro estímulo em um dado intervalo também pode alterar as probabilidades de resposta.

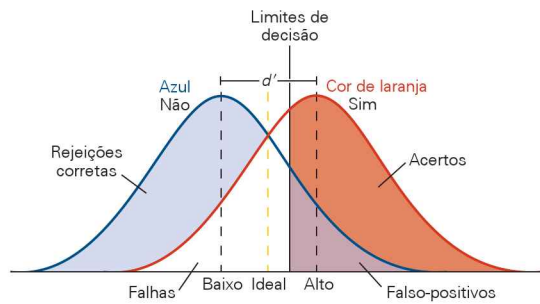



Figura 21-4B Os estímulos testados em uma tarefa de discriminação são representados por curvas gaussianas, com desvios-padrão que medem a flutuação nas sensações, de tentativa a tentativa. A possibilidade de discriminar entre um par de estímulos está correlacionada com a distância entre os picos das duas curvas (*d′*) e o grau de sobreposição entre elas. Quando dois estímulos são similares em magnitude, as duas curvas gaussianas se sobrepõem, e não há um critério único que permita respostas livres de erros. A frequência de acertos e de falso-positivos (e de seus complementos, falhas e rejeições corretas) é determinada pelo critério utilizado na tarefa de decisão. Um observador ideal maximiza o número de respostas corretas e minimiza o total de erros, ajustando os limites de decisão na intersecção das duas curvas (**linha tracejada em amarelo**). Um observador estrito minimiza o número de falso-positivos, mas também reduz o total de acertos, ajustando os limites de decisão à direita (**linha contínua**). Um observador indulgente maximiza o número de acertos, mas também aumenta o total de falso-positivos, ajustando os limites de decisão à esquerda do sujeito ideal. Os julgamentos nem sempre são ideais, pois o observador deve equilibrar os benefícios de escolhas corretas (acertos e rejeições corretas) e as consequências dos erros (falhas e respostas falso-positivas). (Adaptada, com permissão, de Green e Swets, 1966.)

As técnicas de detecção de sinal também são utilizadas em estudos de julgamentos categóricos, nos quais uma série de estímulos é classificada em grupos com nomes definidos. Julgamentos categóricos são feitos acerca de atributos espaciais (esquerda/direita, horizontal/vertical), cores (azul/verde, preto/branco), formas (círculo/retângulo, A/B) ou características físicas (macho/fêmea, planta/animal, casa/objeto). Julgamentos categóricos frequentemente são mais difíceis que julgamentos comparativos, pois o participante deve identificar e designar cada amostra antes de tomar uma decisão.

Métodos de detecção de sinal têm sido aplicados recentemente em estudos de respostas neurais a estímulos visuais que diferem em orientação, frequência espacial ou coerência de movimento, a fim de correlacionar as alterações nas taxas de disparos neurais com o processamento sensorial. A capacidade de discriminação (*d′*) é medida com análise da *característica de operação do receptor* (COR), que compara as taxas de disparos neurais evocadas por pares de estímulos que diferem em alguma propriedade. A premissa é que um dos dois estímulos evoca taxas mais altas de disparos que o outro; *d′* correlaciona-se com a diferença nas taxas médias evocadas e na sobreposição entre as duas distribuições de atividade.

Curvas COR de dados neurais descrevem as proporções de tentativas julgadas de modo correto (acertos) e incorreto (falso-positivos) quando o critério de decisão é ajustado em vários níveis de disparos. A área sob a curva COR fornece uma estimativa acurada de *d′* para cada par de estímulos. A função neurométrica, obtida confeccionando-se um gráfico da capacidade de discriminação neural em função das diferenças nos estímulos, corresponde com bastante proximidade à função psicométrica, obtida em paradigmas de escolhas forçadas testando os mesmos estímulos, fornecendo, assim, uma base fisiológica para as respostas comportamentais observadas.

responder a estímulos. Ele e outros estudiosos descobriram que os tempos de reação determinados por estímulos fortes são mais curtos que aqueles determinados por estímulos fracos. De modo similar, em tarefas de escolha forçada, o tempo necessário para uma decisão é mais curto quando os estímulos são claramente distintos em intensidade ou qualidade do que quando eles estão próximos ao limiar de discriminação. Os tempos de reação são amplamente utilizados como medidas de certeza de respostas em seres humanos e animais. Eles com frequência são correlacionados com atividade neural em áreas sensoriais do encéfalo e em estudos de comportamentos motores disparados por percepções sensoriais.

Os tempos de reação também são usados para a avaliação de funções cognitivas. As tarefas ilustradas na Figura 21-5 foram planejadas por Anne Treisman para investigar os mecanismos de reconhecimento de padrões visuais. Era pedido aos participantes que localizassem uma cruz azul dentro de um conjunto de símbolos. Com alguns padrões, a cruz azul parecia "saltar" da tela, mas, com outros, o conjunto devia ser cuidadosamente examinado para que a cruz azul fosse encontrada.

Uma explicação para isso é que, quando o item que se está buscando difere dos demais elementos do conjunto em apenas uma propriedade, pode-se esquadrinhar rapidamente todo o conjunto (uma busca paralela), mas quando ele compartilha duas ou mais propriedades, precisam-se examinar todos os elementos um a um (uma busca em série). Se essa hipótese for verdadeira, o tempo de reação não deve depender do número de elementos no conjunto quando o elemento buscado diferir em apenas uma propriedade, mas esse tempo deve aumentar em proporção ao número de elementos se for necessário examiná-los individualmente. Esse é exatamente o resultado obtido nesse tipo de experimento. A mesma hipótese também prediz que se deve levar o dobro do tempo para determinar que um item está *ausente*, pois se precisam examinar todos os elementos de um conjunto antes de se concluir que determinado item está ausente.

Os participantes geralmente localizam um item procurado na metade da busca. A inclinação da curva que relaciona o tempo de busca ao número de elementos no conjunto mostra quanto demora o exame de cada elemento. Tais experimentos indicam que 30 a 50 ms são necessários para comparar cada elemento com o item-alvo (Figura 21-5C). Conhecer que tipos de características visuais permitem uma busca paralela e o tempo de reação para detectar características em uma busca serial fornece informações importantes para os mecanismos neurais subjacentes.

A

B Busca paralela

C Busca em série

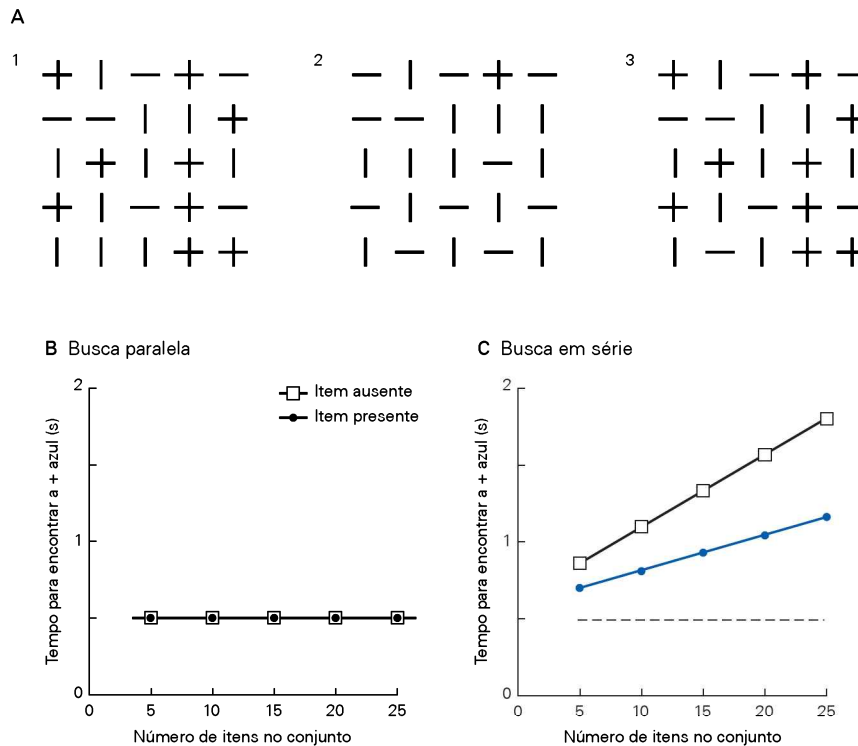



Figura 21-5 Tempos de reação são usados para investigar mecanismos de reconhecimento de padrões. (Modificada, com permissão, de Treisman, 1991.)

A. Estímulos visuais utilizados para investigar os mecanismos de reconhecimento de padrões em seres humanos. Pede-se aos participantes que encontrem a cruz azul em cada sequência de símbolos. A tarefa é fácil com o conjunto à esquerda, pois a cruz azul é o único item azul e, assim, parece "pular" do conjunto. A detecção é menos fácil com o conjunto do meio, pois todos os itens são da mesma cor, mas apenas um tem dois segmentos de linha. No conjunto à direita, a detecção é mais difícil, pois a cruz azul tem a mesma forma que oito dos itens e a mesma cor que outros oito. Cada um dos itens deve ser examinado individualmente para se encontrar o item certo.

B. O tempo necessário (tempo de reação) para se detectar a cruz azul nos conjuntos 1 e 2 é independente do número total de objetos, pois os itens são semelhantes em cor ou forma, permitindo que todos os objetos sejam esquadrinhados em conjunto (busca paralela).

C. O tempo necessário para se detectar a cruz azul em um conjunto de itens que varia em forma ou cor (como no conjunto 3) aumenta em proporção ao número de itens quando eles compartilham pelo menos uma propriedade (cor ou forma neste exemplo), pois a busca deve examinar cada item (busca serial). Em média, o item-alvo é encontrado no meio da busca. A determinação de que um item está *ausente* leva duas vezes mais tempo, pois todos os objetos devem ser examinados.

Os estímulos físicos são representados no sistema nervoso por meio do código sensorial

Os métodos psicofísicos descritos na seção anterior fornecem técnicas objetivas para a análise das sensações evocadas por determinados estímulos. Esses métodos quantitativos foram combinados com técnicas neurofisiológicas para o estudo dos mecanismos neurais que transformam sinais sensoriais em percepções específicas.

Essa abordagem do problema da codificação neural teve como pioneiro Vernon Mountcastle, na década de 1960. Ele mostrou que registros neurofisiológicos de neurônios sensoriais individuais no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico fornecem uma descrição estatística da atividade neural evocada por um estímulo físico. Ele então testou hipóteses para determinar quais aspectos quantitativos da resposta neural poderiam corresponder a medidas psicofísicas em tarefas sensoriais e, igualmente importante, quais aspectos não correspondem.

O estudo da codificação neural da informação é fundamental para a compreensão de como funciona o encéfalo. Um código neural descreve a relação entre a atividade em uma população neural específica e suas consequências funcionais para as operações que seguem. Os sistemas sensoriais fornecem uma via útil para o estudo da codificação neural no encéfalo, pois tanto os sinais de entrada quanto os sinais de saída desses sistemas podem ser definidos e quantificados precisamente. Os pesquisadores podem controlar os estímulos físicos aplicados aos receptores sensoriais e medir as sensações resultantes por eles evocadas utilizando uma variedade de técnicas psicofísicas. Por meio do registro da atividade neuronal em vários estágios do processamento sensorial, neurocientistas tentam decifrar os códigos que transmitem informação nos nervos periféricos e no encéfalo e analisar a transformação de sinais ao longo de vias no córtex cerebral. De fato, o estudo dos detalhes da codificação neural pode levar a uma melhor compreensão dos princípios da codificação necessária à cognição.

Ao analisar-se a experiência sensorial, é importante perceber que as sensações conscientes humanas diferem

qualitativamente das propriedades físicas dos estímulos, pois, como previram Kant e os idealistas, o sistema nervoso extrai apenas certos fragmentos de informação de cada estímulo, ao mesmo tempo em que ignora outros. Ele então interpreta a informação, dentro de limites impostos pela estrutura intrínseca do encéfalo e da experiência prévia. Assim, são *recebidas* ondas eletromagnéticas de diferentes frequências, mas são *vistas* como cores. Recebem-se ondas de pressão de objetos que vibram em diferentes frequências, mas se ouvem sons, palavras e música. Compostos químicos são encontrados flutuando no ar ou na água, mas são experimentados como odores e sabores. Cores, tons, odores e sabores são criações mentais, construídas pelo encéfalo a partir da experiência sensorial. Eles não existem como tal fora do encéfalo.

A estratégia dominante na pesquisa nas neurociências sensoriais é seguir o fluxo da informação sensorial, dos receptores até os centros cognitivos do encéfalo, tentando compreender os mecanismos do processamento que ocorre em cada estação sináptica e como eles definem a representação interna do mundo externo. A codificação neural da informação sensorial é mais bem compreendida nos estágios iniciais do processamento que nos estágios posteriores.

Os receptores sensoriais respondem a um único tipo de energia do estímulo

É dito frequentemente que o poder do encéfalo está nos milhões de neurônios processando informações em paralelo. Essa formulação, no entanto, não apreende a diferença essencial entre o encéfalo e todos os demais órgãos do corpo. O poder de um rim ou de um músculo está na ação paralela de muitas células, cada uma delas fazendo a mesma coisa; se é compreendida uma célula muscular, compreende-se essencialmente como funciona todo o músculo. O poder do encéfalo situa-se na ação paralela de milhões de células, cada uma delas fazendo algo *diferente*; para compreender o encéfalo, é necessário compreender como suas tarefas são organizadas e como neurônios individuais desempenham essas tarefas.

As diferenças funcionais entre sistemas sensoriais surgem das diferentes energias dos estímulos que os acionam e das distintas vias que compreendem cada sistema. Em função dessas características, cada neurônio desempenha uma função específica, e o trem de potenciais de ação que produz tem um significado funcional específico para todos os neurônios pós-sinápticos. Essa ideia básica foi expressa na teoria da especificidade dos sistemas, proposta por Charles Bell e Johannes Müller no século XIX, e continua sendo um dos fundamentos das neurociências sensoriais.

A riqueza da experiência sensorial inicia com milhões de receptores sensoriais altamente específicos. Cada receptor responde a um tipo específico de energia em localizações específicas do corpo e, às vezes, responde apenas à energia com determinado padrão espacial ou temporal. O receptor transforma a energia do estímulo em energia elétrica, estabelecendo, assim, um mecanismo comum de sinalização em todos os sistemas sensoriais. A amplitude e a duração do sinal elétrico produzido pelo receptor, chamado de *potencial de receptor*, estão relacionadas à intensidade e ao curso temporal da estimulação do receptor. O processo pelo qual a energia de um estímulo específico é convertida em um sinal elétrico é chamado de *transdução do estímulo*.

Os receptores sensoriais são morfologicamente especializados para fazer a transdução de formas específicas de energia, e cada receptor tem uma região anatômica especializada onde ocorre a transdução do estímulo. A maioria dos receptores é seletiva, respondendo otimamente a um único tipo de energia que funciona como estímulo, uma propriedade denominada *especificidade de receptor*. O ser humano vê determinadas cores, por exemplo, porque tem receptores seletivamente sensíveis a fótons com comprimentos de onda específicos, e percebe determinados odores porque tem receptores que ligam moléculas odoríferas específicas (Figura 21-6).

Os receptores sensoriais humanos são classificados como mecanorreceptores, quimiorreceptores, fotorreceptores ou termorreceptores (Tabela 21-1). Os mecanorreceptores e os quimiorreceptores são os mais amplamente distribuídos e os que apresentam maior variabilidade de forma e função.

Seis tipos diferentes de mecanorreceptores que percebem deformação na pele, movimento, estiramento e vibração são responsáveis pelo sentido do tato. Os músculos contêm três tipos de mecanorreceptores, que sinalizam alongamento muscular, velocidade e força, enquanto outros mecanorreceptores nas cápsulas articulares sinalizam o ângulo da articulação. A audição baseia-se em dois tipos de mecanorreceptores, células ciliadas internas e externas, que fazem a transdução do movimento na membrana basilar na orelha interna. Outras células ciliadas no labirinto vestibular percebem o movimento e a aceleração dos fluidos da orelha interna para sinalizar movimento e orientação da cabeça. Mecanorreceptores viscerais detectam a distensão de órgãos internos como os intestinos e a bexiga. Osmorreceptores no encéfalo, que percebem o estado de hidratação, são ativados quando uma célula incha. Certos mecanorreceptores relatam distorções extremas, que ameaçam danificar o tecido; seus sinais atingem centros da dor no encéfalo.

Quimiorreceptores são responsáveis pelo olfato, pela gustação, pela sensação de prurido, pela dor e por muitas sensações viscerais. Uma parte significativa da dor é devida a quimiorreceptores que detectam moléculas que vazaram para o fluido extracelular, devido a lesão tecidual, e moléculas que são parte da resposta inflamatória. Diversos tipos de termorreceptores na pele percebem o aquecimento e o resfriamento da pele. Outro termorreceptor, que monitora a temperatura do sangue no hipotálamo, é o principal responsável pelo sentimento de aquecimento ou frio.

A visão é mediada por quatro tipos de fotorreceptores na retina. As sensibilidades desses receptores à luz definem o espectro visível. Os fotopigmentos nos bastonetes e nos cones detectam energia eletromagnética em comprimentos de onda que vão de 390 a 670 nm (Figura 21-7A). Diferentemente de outras espécies, como pássaros ou répteis, os seres humanos não detectam luz ultravioleta ou radiação no infravermelho, pois não têm receptores que detectem comprimentos de onda curtos ou longos. Do mesmo modo, as bandas de energia das ondas de rádio e das micro-ondas não são percebidas, pois receptores para essas frequências não evoluíram nos seres humanos.

A Quimiorreceptor B Fotorreceptor C Mecanorreceptor

Pressão

Luz

Substância odorífera

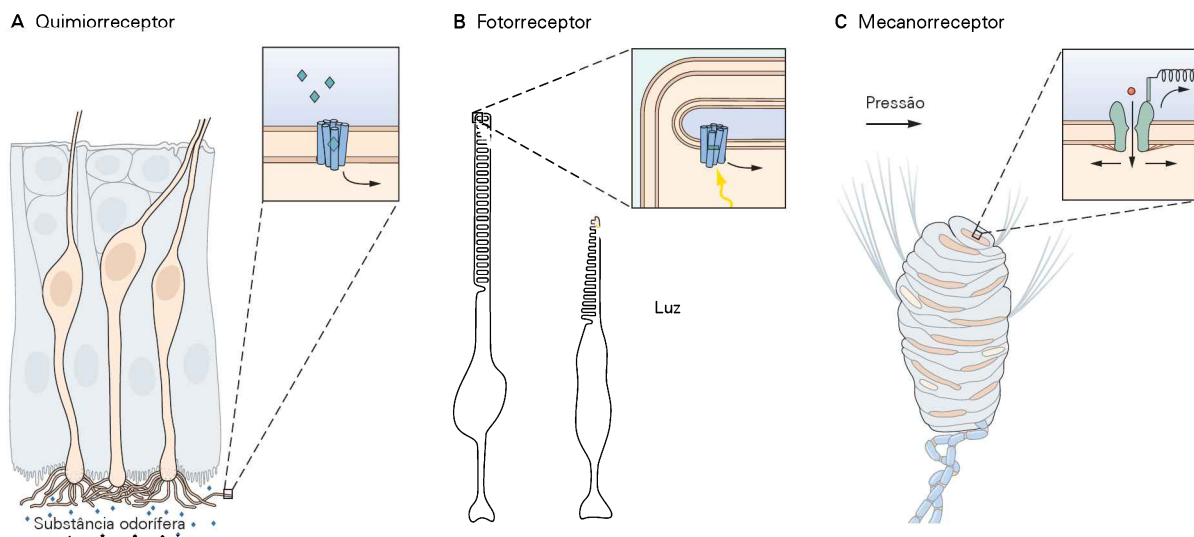



Figura 21-6 Receptores sensoriais são especializados na transdução de determinado tipo de energia de estímulo em sinais elétricos. Receptores sensoriais são classificados como quimiorreceptores, fotorreceptores ou mecanorreceptores, dependendo da classe de energia do estímulo que os excita. Eles transformam essa energia em um sinal elétrico, que é transmitido ao longo de vias que atendem uma modalidade sensorial. Os insertos em cada painel ilustram a localização dos canais iônicos que são ativados pelos estímulos.

A. As células ciliares olfativas respondem a moléculas químicas no ar. Os cílios olfatórios na superfície da mucosa ligam moléculas odoríferas específicas e despolarizam o nervo sensorial por meio de um sistema de segundos mensageiros. A taxa de disparos sinaliza a concentração da substância odorífera no ar inspirado.

B. As células dos tipos bastonete e cone na retina respondem à luz. O segmento externo de ambos os receptores contém o fotopigmento rodopsina, que muda sua configuração quando absorve luz em determinados comprimentos de onda. A estimulação do cromóforo pela luz reduz a concentração de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc, de *cyclic guanosine 3′,5′-monophosphate*) no citoplasma, fechando canais de cátions hiperpolarizando, assim, o fotorreceptor. (Adaptada, com permissão, de Shepherd, 1994.)

C. Os corpúsculos de Meissner respondem à pressão mecânica. A cápsula preenchida com fluido (**azul**) que envolve os terminais nervosos sensoriais (**cor-de-rosa**) está ligada às papilas digitais por fibras de colágeno. Pressão ou movimento sobre a pele abrem canais iônicos sensíveis ao estiramento nos terminais das fibras nervosas, despolarizando-os. (Adaptada, com permissão, de Andres e von Düring, 1973.)

Múltiplas subclasses de receptores sensoriais são encontradas em cada órgão dos sentidos

Os receptores sensoriais são encontrados em epitélios especializados, chamados de órgãos dos sentidos, principalmente no olho, na orelha, no nariz, na língua e na pele. O arranjo de receptores em uma estrutura organizada permite posterior especialização da função dentro de cada sistema sensorial.

Cada sistema sensorial principal tem diversas qualidades constituintes, ou *submodalidades*. Por exemplo, a gustação pode ser doce, azeda, salgada ou amarga; os objetos vistos diferem em suas cores; e o tato tem as qualidades de temperatura, textura e rigidez. Submodalidades existem, pois cada classe de receptores contém uma variedade de receptores especializados, que respondem a variações limitadas de energia do estímulo.

O receptor comporta-se como um filtro em um espectro estreito, ou largura de banda, de energia. Por exemplo, dado fotorreceptor não é sensível a todos os comprimentos de onda da luz, mas apenas a uma pequena parte do espectro. Diz-se que um receptor está *afinado* para responder otimamente ou melhor a certo estímulo, o único estímulo que ativa o receptor com baixa energia e que evoca a resposta mais forte. Como resultado, pode-se elaborar uma curva de afinação de cada receptor com base em experimentos fisiológicos (as curvas branca e preta na Figura 21-7A). As curvas de afinação mostram o espectro de sensibilidade do receptor, incluindo seu limiar, a intensidade mínima de estímulo para ativar o receptor. Por exemplo, os cones azuis na retina são mais sensíveis à luz a 437 nm; por essa razão, são também chamados de receptores S ou de comprimentos de onda curtos (do inglês, *short*). Os cones verdes, denominados receptores M em função de sua sensibilidade a comprimentos de onda médios, respondem melhor a 533 nm; os cones vermelhos, os receptores L ou de comprimentos de onda longos, respondem mais vigorosamente a comprimentos de onda de 564 nm. Os cones azuis, verdes e vermelhos respondem a outros comprimentos de onda da luz, mas essas respostas são mais fracas (ver Capítulo 26).

A sensibilidade graduada dos fotorreceptores significa que cada bastonete e cone responde a um amplo espectro de cores, mas ainda assim sinaliza um comprimento de onda específico pela amplitude do potencial de receptor evocado. No entanto, como a curva de afinação é simétrica ao redor da melhor frequência, comprimentos de onda de valores maiores ou menores podem evocar respostas idênticas. Por exemplo, os cones vermelhos respondem igualmente bem à luz a 520 e 600 nm. Como o encéfalo interpreta esses sinais? A resposta está nos cones verdes e azuis. Os cones verdes respondem mais fortemente à luz a 520 nm,

Tabela 21-1 Classificação dos receptores sensoriais

Sistema sensorial	Modalidade	Estímulo	Classe de receptor	Células receptoras
Visual	Visão	Luz (fótons)	Fotorreceptor	Bastonetes e cones
Auditivo	Audição	Som (ondas de pressão)	Mecanorreceptor	Células ciliadas na cóclea
Vestibular	Movimentos da cabeça	Gravidade, aceleração e movimento da cabeça	Mecanorreceptor	Células ciliadas no labirinto vestibular
Somatossensorial				Gânglios das raízes dorsais e craniais com receptores em:
	Tato	Deformação e movimento da pele	Mecanorreceptor	Pele
	Propriocepção	Comprimento e força muscular e ângulo da articulação	Mecanorreceptor	Fusos musculares e cápsulas das articulações
	Dor	Estímulos nocivos (estímulos térmicos, mecânicos e químicos)	Termorreceptor, mecanorreceptor e quimiorreceptor	Todos os tecidos, exceto o sistema nervoso central
	Prurido	Histamina	Quimiorreceptor	Pele
	Visceral (não doloroso)	Amplo espectro (estímulos térmicos, mecânicos e químicos)	Termorreceptor, mecanorreceptor e quimiorreceptor	Trato gastrintestinal, bexiga e pulmões
Gustatório	Gustação	Substâncias químicas	Quimiorreceptor	Botões gustatórios
Olfatório	Olfato	Substâncias odoríferas	Quimiorreceptor	Neurônios sensoriais olfatórios

pois está próximo de seu comprimento de onda preferido, mas respondem fracamente à luz a 600 nm. Os cones azuis não respondem à luz a 600 nm e são muito pouco ativados a 520 nm. Como resultado, a luz a 520 nm é percebida como verde, enquanto a 600 nm é vista como laranja. Assim, pode-se perceber um espectro de cores utilizando combinações variadas de fotorreceptores.

Do mesmo modo, os odores e sabores complexos percebidos quando se está comendo são o resultado das combinações de quimiorreceptores com variadas afinidades por ligantes naturais. As amplas curvas de afinação de um grande número de receptores olfatórios e gustatórios distintos permitem infinitas possibilidades combinatórias.

Padrões neurais de disparo transmitem informação sensorial para o encéfalo

O potencial de receptor gerado por um estímulo adequado produz uma despolarização ou hiperpolarização local da célula receptora sensorial. No entanto, os órgãos dos sentidos estão localizados a uma distância grande do sistema nervoso central, de modo que a propagação passiva não é suficiente para retransmitir informações. Para comunicar a informação sensorial ao encéfalo, um segundo passo na codificação neural deve ocorrer. A alteração no potencial de membrana produzida pelo estímulo sensorial é transformada em potenciais de ação, que podem ser propagados ao longo de grandes distâncias.

Os potenciais de ação são gerados em neurônios sensoriais olfatórios e nos neurônios dos gânglios das raízes dorsais do sistema somatossensorial, cujos axônios se projetam diretamente para o sistema nervoso central. Nos sistemas auditivo, vestibular e gustatório, as células receptoras estabelecem contato sináptico com os ramos periféricos dos axônios sensoriais dos nervos cranianos VIII, VII e IX. A retina apresenta a rede neural mais elaborada para o processamento da informação sensorial. Fotorreceptores enviam sinais por uma série de interneurônios locais para células ganglionares da retina, que transformam a informação visual em salvas de potenciais de ação, que seguem para o encéfalo através do nervo óptico.

Receptores sensoriais codificam a intensidade do estímulo na amplitude do potencial de receptor. Esse sinal analógico de intensidade é transformado em um código de pulso digital, no qual a frequência dos potenciais de ação é proporcional à intensidade do estímulo (ver Figura 21-3A). A noção de uma transformação analógica-digital data de 1925, quando Edgar Adrian e Yngve Zotterman descobriram as propriedades tudo-ou-nada dos potenciais de ação nos neurônios sensoriais. Zotterman mais tarde escreveria:

> O dia 2 de novembro de 1925 foi um dia muito especial para nós. [...] Estávamos empolgados, ambos bastante conscientes de que aquilo que então víamos nunca havia sido observado anteriormente, e de que estávamos descobrindo um grande segredo da vida, como os nervos sensoriais transmitem sua informação para o encéfalo. [...] Havíamos descoberto que a transmissão, na fibra nervosa, ocorre de acordo com a modulação da frequência dos impulsos vinte anos antes da modulação da frequência ter sido introduzida em teletécnicas.

A despeito dos instrumentos de registro bastante rudimentares disponíveis na época, Adrian e Zotterman descobriram que a frequência dos disparos – o número de potenciais de ação por segundo – varia com a força do estímulo e com o tempo em que ele esteve atuando; estímulos mais fortes evocam potenciais de receptor maiores, que geram maior número e maior frequência de potenciais de ação.

Nos anos que se seguiram, na medida em que a tecnologia de registro foi aprimorada e os computadores digitais permitiram a quantificação precisa das frequências dos potenciais de ação, Mountcastle e colaboradores demons-

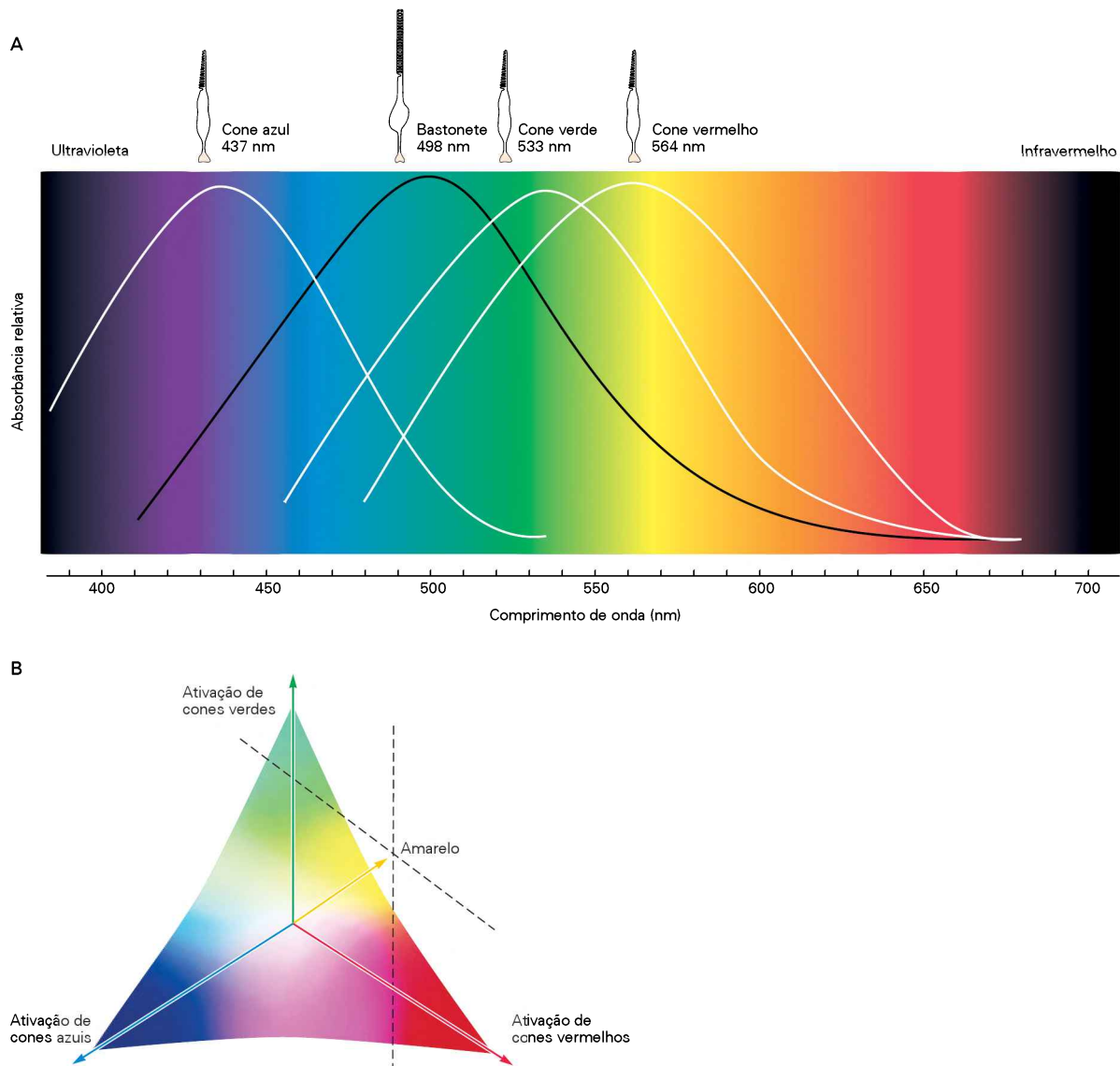



Figura 21-7 A percepção humana das cores resulta da ativação simultânea de três diferentes classes de fotorreceptores na retina.

A. O espectro da luz visível abrange comprimentos de onda de 390 a 670 nm. Fotorreceptores individuais, dos tipos cone ou bastonete, são sensíveis a uma ampla faixa de comprimentos de onda (**curvas em preto e em branco**), mas cada um deles responde mais fortemente à luz em determinada banda espectral. Como resultado, fotorreceptores cones são classificados nos tipos vermelho, verde e azul. As cores específicas percebidas resultam da ativação relativa dos três tipos de cones. (Adaptada, com permissão, de Dowling, 1987.)

B. A codificação neural das cores e do brilho na retina pode ser retratada como um vetor tridimensional no qual a força da ativação de cada tipo de cone é colocada ao longo de um dos três eixos. Cada ponto nesse espaço tridimensional representa um padrão único de ativação dos três tipos de cones. A direção do vetor representa a ativação relativa dos três tipos de cones e a cor observada. No exemplo aqui mostrado, forte ativação dos cones vermelhos, estimulação moderada dos cones verdes e ativação fraca dos cones azuis produzem a percepção de amarelo. O comprimento do vetor da origem ao ponto representa a intensidade do brilho da luz naquela região da retina.

traram uma correlação precisa entre limiares sensoriais e respostas neurais, assim como a relação paramétrica entre as taxas de disparos neurais e autorrelatos da intensidade de sensações (ver Figura 21-3). Eles também descobriram que a dinâmica dos trens de potenciais de ação transmite informações importantes acerca de flutuações do estímulo, como a frequência da vibração ou uma mudança na taxa do movimento. Seres humanos podem relatar alterações na experiência sensorial que correspondem a alterações nos padrões de disparo dos neurônios sensoriais no período de uns poucos milissegundos.

As propriedades temporais de um estímulo que varia são codificadas como mudanças no padrão de atividade de neurônios sensoriais. Muitos neurônios sensoriais sinalizam a taxa na qual a intensidade do estímulo varia alterando rapidamente suas taxas de disparos. Por exemplo, em mecanorreceptores de adaptação lenta, a descarga inicial de potenciais de ação quando uma sonda toca a

pele é proporcional à velocidade com que a pele é pressionada e à quantidade total de pressão (Figura 21-8A). Durante uma pressão constante, a taxa de disparos diminui a um nível proporcional à depressão causada na pele. Os disparos cessam quando a sonda é removida. Assim, os neurônios sinalizam propriedades importantes do estímulo, não apenas quando disparam, mas também quando param de disparar.

Os padrões instantâneos de disparos dos neurônios sensoriais são tão importantes para a percepção sensorial quanto o número total de potenciais de ação disparados ao longo de grandes períodos. Disparos rítmicos estáveis em nervos que inervam a pele são percebidos como vibração ou pressão constante. Padrões em salvas podem ser percebidos como movimento. Se um estímulo persiste sem alteração na posição ou na amplitude durante diversos minutos, a resposta neural diminui e a sensação é perdida, uma condição denominada *adaptação de receptor*.

Acredita-se que a adaptação de receptor seja uma importante base neural da adaptação das percepções, por meio da qual um estímulo constante se desvanece, desaparecendo da consciência. Receptores que respondem à estimulação prolongada e constante, conhecidos como receptores de adaptação lenta, codificam a duração do estímulo pela geração de potenciais de ação durante todo o período da estimulação. Em contrapartida, receptores de adaptação rápida respondem apenas no início ou no final de um estímulo; eles *cessam* seus disparos em resposta a estimulações de amplitude constante e são ativos apenas quando a intensidade do estímulo aumenta ou diminui (Figura 21-8B).

A existência de dois tipos de receptores – sensores de adaptação rápida e de adaptação lenta – ilustra outro princípio importante da codificação sensorial. Sistemas sensoriais detectam *contrastes* em estímulos discretos, mudanças nos padrões temporais e espaciais da estimulação.

A intensidade de um estímulo também é representada no encéfalo pelo número total de neurônios ativos na população de receptores. Esse tipo de *código populacional* depende do fato de que receptores individuais em um sistema sensorial diferem em seus limiares sensoriais ou em suas afinidades por determinadas moléculas. A maioria dos sistemas sensoriais tem receptores de alto e de baixo limiar. Quando a intensidade do estímulo muda de fraca para forte, receptores de baixo limiar são recrutados inicial-

A Receptor de adaptação lenta
μm
270
570
690
990
1.290

B Receptor de adaptação rápida
mm/s
26
5
0,97
0,36

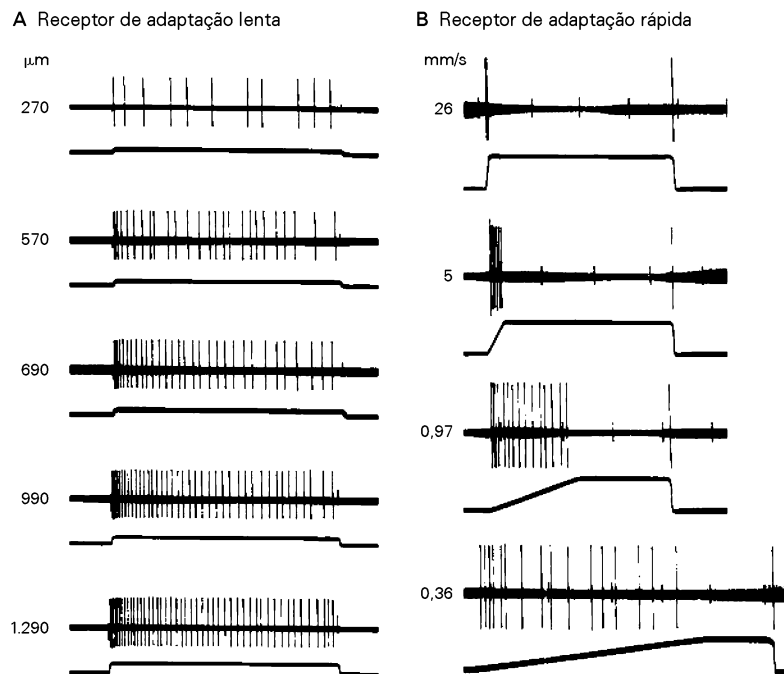



Figura 21-8 A taxa de disparos de neurônios sensoriais transmite informação acerca da intensidade do estímulo e do curso temporal. Esses registros ilustram respostas de duas classes diferentes de receptores do tato a uma sonda pressionada sobre a pele. A amplitude do estímulo e o curso temporal são mostrados no traçado inferior de cada par; o traçado superior mostra os potenciais de ação registrados na fibra nervosa sensorial em resposta ao estímulo.

A. Um mecanorreceptor de adaptação lenta responde enquanto for aplicada pressão à pele. O número total de potenciais de ação descarregados durante o estímulo é proporcional à quantidade de pressão aplicada à pele. A taxa de disparos é maior no início do contato com a pele que durante uma pressão constante, pois esse receptor também detecta quão rapidamente a pressão é aplicada à pele. Quando a sonda é removida da pele, a atividade de espigas* cessa. (Adaptada, com permissão, de Mountcastle, Talbot e Kornhuber, 1966.)

B. Um mecanorreceptor de adaptação rápida responde no início e no final da estimulação, sinalizando a taxa em que é aplicada e removida a sonda; esse receptor está silencioso quando a pressão é mantida em uma amplitude fixa. Um movimento rápido evoca uma breve salva de espigas de alta frequência, enquanto um movimento lento evoca um trem de espigas duradouro e de baixa frequência. (Adaptada, com permissão, de Talbot et al., 1968.)

* N. de R.T. Potenciais em ponta, às vezes chamados de espigas (*spikes*), ou picos de potencial, referem-se aos potenciais de ação no traçado eletrofisiológico.

mente, seguidos pelos receptores de alto limiar. O processamento paralelo em vias de baixo e de alto limiar amplia o espectro dinâmico de um sistema sensorial, superando a taxa máxima de disparos de 1.000 espigas por segundo, imposta pelo período refratário absoluto. Por exemplo, células do tipo bastonetes na retina são ativadas em intensidades muito tênues de luz, mas alcançam seus potenciais de receptor máximos sob a luz do dia. Células do tipo cone não respondem a intensidades tênues de luz, mas percebem diferenças no brilho sob a luz do dia. A combinação dos dois tipos de fotorreceptores permite perceber a intensidade da luz ao longo de diversas ordens de magnitude.

Como ilustrado nesta discussão, são enormes as possibilidades para a codificação da informação por um padrão temporal dentro e entre neurônios em uma população. Por exemplo, os tempos em que são produzidos potenciais de ação na célula pré-sináptica podem determinar se a célula pós-sináptica disparará. Dois potenciais de ação que chegam sincronicamente ou quase impulsionarão o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico muito mais em direção ao limiar de disparo de um potencial de ação ou para longe dele do que ocorreria com potenciais de ação assincrônicos. O momento de ocorrência de potenciais de ação entre neurônios também tem um efeito profundo na potenciação de longa duração e na depressão de longa duração em sinapses (ver Capítulo 67).

O campo receptivo de um neurônio sensorial transmite informação espacial

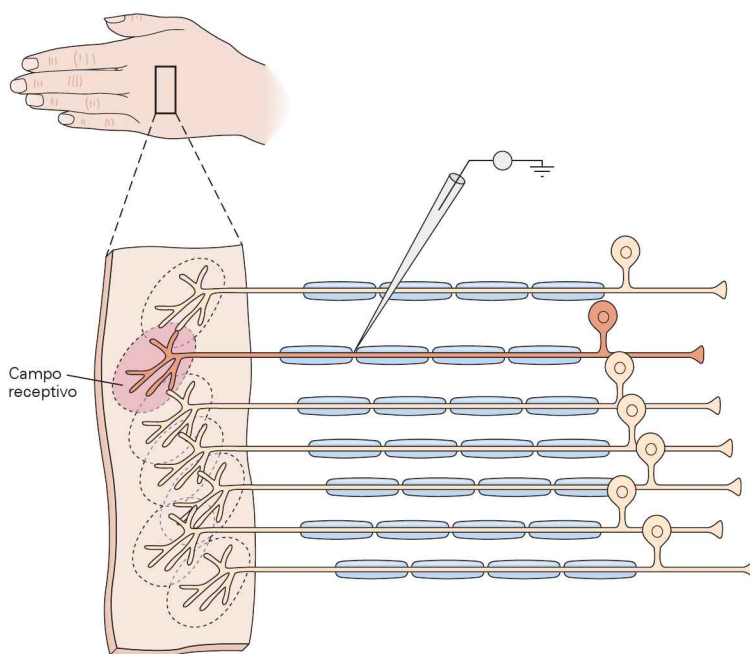
Populações de neurônios também são importantes para a retransmissão das propriedades espaciais dos estímulos em uma variedade de modalidades. Os atributos espaciais de estímulos visuais, táteis e auditivos incluem a localização, as dimensões, a forma e a frequência tonal dos estímulos. Os atributos espaciais de estímulos proprioceptivos incluem o comprimento dos músculos, as posturas das articulações e a orientação do corpo no campo gravitacional. Essas propriedades estão ligadas ao arranjo anatômico dos receptores dentro de cada órgão dos sentidos.

A posição do neurônio sensorial em determinado órgão dos sentidos é um elemento importante da informação específica transmitida por aquele neurônio (Figura 21-9). A área da pele ou região do espaço ou domínio tonal no qual um estímulo pode ativar um neurônio sensorial é chamada de *campo receptivo* desse neurônio. A área da pele ou região do espaço a partir de onde parece surgir uma sensação é chamada de *campo perceptivo* do neurônio. Os dois geralmente coincidem.

As dimensões dos campos receptivos desempenham um papel importante na capacidade de um sistema sensorial codificar informação espacial. Os objetos vistos pelos olhos ou segurados pelas mãos são muito maiores que o campo receptivo de um neurônio sensorial individual, de modo que há a estimulação de grupos de receptores adjacentes. O tamanho do estímulo, portanto, influencia o número total de receptores que são ativados. Dessa maneira, a distribuição espacial de receptores ativos e silenciosos fornece uma imagem neural do tamanho e dos contornos do estímulo. Esse padrão é denominado *representação isomórfica* do estímulo.

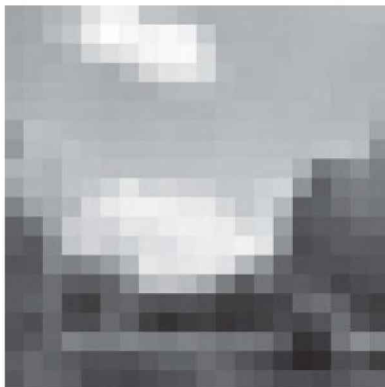
Cada receptor na população ativa codifica o tipo de energia aplicado ao campo receptivo, a magnitude do estímulo local e suas propriedades temporais. Por exemplo, códigos auditivos descrevem a frequência tonal, o volume do som e a duração das ondas de pressão do som que atingem a orelha, enquanto códigos visuais descrevem a cor, o brilho e o curso temporal da luz que atinge a retina. A representação neural de um objeto, ou cena, é assim composta por um mosaico de receptores individuais que, coletivamente, sinalizam seu tamanho, contornos, textura, cor e temperatura.

Uma boa forma de visualizar a atividade neural de uma população de neurônios e apreender o espectro de possibilidades para a codificação da população é pensar

Figura 21-9 O campo receptivo de um neurônio sensorial é o domínio espacial no órgão dos sentidos onde a estimulação excita ou inibe o neurônio. O campo receptivo de um neurônio sensível ao tato denota a região da pele onde leves estímulos táteis evocam potenciais de ação naquele neurônio. Ele engloba todos os terminais receptivos e ramificações terminais da fibra nervosa sensorial. Se a fibra for estimulada eletricamente com um microeletrodo, o indivíduo experimenta tato localizado no campo receptivo sobre a pele. A área de onde surge a sensação é denominada *campo perceptivo*. Um fragmento de pele contém muitos campos receptivos sobrepostos, permitindo que as sensações se desloquem suavemente de um neurônio sensorial para o próximo, em uma varredura contínua. Os terminais axonais dos neurônios sensoriais são arranjados somatotopicamente no sistema nervoso central, fornecendo um mapa ordenado da região do corpo inervada.

nos neurônios como pontos em um mostrador visual, que brilham rapidamente sempre que ocorre um potencial de ação. Se o potencial de ação ocorre em tempos variáveis, seria percebido um padrão desorganizado de pontos como centelhas, como o ruído nas telas de televisão antigas quando não havia sinal. No entanto, se grupos de *pixels* são acionados e desligados sincronicamente, padrões espaciais coerentes aparecem. Do mesmo modo, quando uma barra de luz horizontal estimula uma coluna de fotorreceptores adjacentes na retina, potenciais de ação são gerados em células ganglionares vizinhas. Embora cada fotorreceptor simplesmente registre a luz em seu campo receptivo, o padrão de uma barra emerge a partir da população de células ganglionares ativas. Neurônios no sistema nervoso central decifram a imagem de uma barra, respondendo preferencialmente a um conjunto específico de receptores ativos.

Padrões sincrônicos de atividade em populações de neurônios sensoriais transmitem as dimensões espaciais do estímulo, mas não sinalizam eles próprios a sua intensidade. O brilho e os contornos de uma imagem em vídeo são criados pela modulação da luminância de cada *pixel*. Do mesmo modo, nos códigos neurais, a força do sinal é transmitida pela taxa de impulsos dos neurônios individuais. Isso é chamado de *taxa de codificação*. A integração temporal dos potenciais de ação, que ocorre nas sinapses, suaviza o *staccato* do "acionar e desligar" dos padrões de disparo em um sinal modulado contínuo, análogo à escala de tons de cinza de um monitor de vídeo. Nesse modelo, taxas altas de disparo produzem zonas brancas, taxas intermediárias produzem zonas cinza, e silêncio origina regiões negras. A taxa de codificação, portanto, permite à população de neurônios transmitir simultaneamente as propriedades espaciais e a intensidade dos estímulos.

A resolução espacial de um sistema sensorial é proporcional ao número total de neurônios receptores e ao modo como seus campos receptivos estão distribuídos dentro da população (Figura 21-10). Regiões de um órgão dos sentidos com uma alta densidade de receptores, como o centro da retina (a fóvea), têm campos receptivos pequenos, pois os terminais de cada neurônio sensorial estão confinados a um agrupamento local de receptores. Cada célula ganglionar da retina na fóvea mede a intensidade média de luz em um pequeno ponto do campo visual; no entanto, como há muitos deles, a população de células na fóvea transmite uma representação muito detalhada da cena visual. Células ganglionares na periferia da retina têm campos receptivos maiores, pois a densidade de receptores é muito menor. Os dendritos de cada célula ganglionar recebem informação de uma ampla área da retina, integrando, assim, a intensidade da luz ao longo de uma porção maior do campo visual. Esse arranjo leva a uma imagem menos detalhada da cena (Figura 21-10A). Do mesmo modo, a região do corpo mais frequentemente utilizada para tocar objetos é a mão. Assim, não é surpreendente que mecanorreceptores para o tato estejam concentrados nas pontas dos dedos, e os campos receptivos na mão sejam menores que aqueles no braço ou no tronco.

A codificação espacial é ubíqua por duas razões. Primeiro, ela aproveita a arquitetura paralela do sistema nervoso. O número de neurônios em cada área unimodal do córtex sensorial é de cerca de 100 milhões. Assim, o número possível de padrões espaciais de atividade neural excede em muito o número de átomos no universo. Em segundo lugar, cada neurônio é um decodificador espacial, assim como um decodificador temporal: ele dispara apenas quando muitas de suas sinapses excitatórias recebem potenciais de ação e a maioria de suas sinapses inibitórias não recebe potenciais de ação. Ou seja, esse neurônio dispara em resposta a alguns padrões de estimulação e não em resposta a outros. O fato de que, em média, cada neurônio cortical tem 10 mil sinapses torna enorme o número de possibilidades de codificação espacial.

A 20 × 20 *pixels* **B** 60 × 60 *pixels* **C** 400 × 400 *pixels*

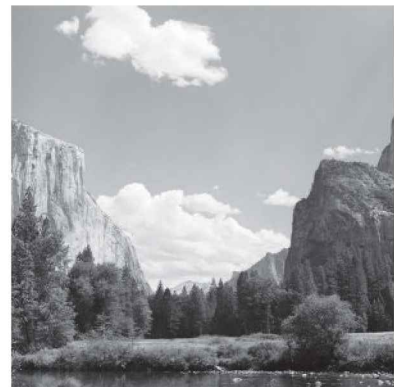



Figura 21-10 As propriedades espaciais das cenas e dos objetos são transmitidas por populações de neurônios, cada qual representando um pequeno componente da imagem. A resolução de detalhes correlaciona-se inversamente com a área do campo receptivo dos neurônios individuais. Cada quadrado ou *pixel* nessas imagens representa um campo receptivo. A escala em cinza em cada *pixel* é proporcional à intensidade média da luz no campo receptivo correspondente. Se houver um pequeno número de neurônios, e cada um abrange uma grande área da imagem, o resultado é uma representação muito esquemática da cena (**A**). À medida que a densidade dos neurônios aumenta, o tamanho de cada campo receptivo diminui e o detalhamento espacial torna-se mais claro (**B**, **C**). O aumento na resolução espacial é obtido à custa de maiores populações de neurônios, necessárias para transmitir a informação. (Fotografias reproduzidas, com permissão, de Daniel Gardner.)

Os códigos espaciais são às vezes chamados de códigos vetoriais, a partir da ideia matemática de espaços vetoriais. A taxa de disparos de cada neurônio em uma população pode ser colocada em um gráfico em um sistema de coordenadas com eixos múltiplos, como modalidade, localização, intensidade e tempo. Os componentes neurais ao longo desses eixos combinam-se para formar um vetor que representa a atividade da população (ver Figura 21-7B). A interpretação vetorial é útil, pois disponibiliza poderosas técnicas matemáticas.

A fragmentação de um estímulo em componentes, cada um codificado por um neurônio individual, é o passo inicial no processamento sensorial. A reunião dos componentes na representação interna de um objeto ocorre dentro das redes neurais no encéfalo. Esse processo permite ao encéfalo abstrair certas características de um objeto, pessoa, cena ou evento externo dos sinais de entrada detalhados do receptor. Como resultado, a representação interna formada pode exagerar algumas características que são importantes no momento, enquanto ignora outras. Nesse sentido, as coisas percebidas não são espelhos perfeitos dos estímulos que as evocam, mas sim uma criação da mente.

As vias modalidade-específicas estendem-se até o sistema nervoso central

Bell e Müller perceberam que a riqueza fornecida pela especificidade dos receptores humanos seria perdida sem as conexões com os centros encefálicos, tão ricas e variadas como os próprios receptores. Os potenciais de ação de um neurônio sensorial têm um efeito específico na experiência sensorial em função das conexões centrais dos neurônios, e não devido ao estímulo que o potencial de ação evoca. Os potenciais de ação nas fibras nervosas da cóclea, por exemplo, evocam a sensação de um tom, seja ativada por ondas de som ou por estimulação elétrica com uma prótese neural.

Cada classe de receptores sensoriais estabelece conexões com estruturas no sistema nervoso central que são dedicadas a uma modalidade sensorial, pelo menos nos estágios iniciais do processamento da informação. Assim, a visão ou o tato são experimentados porque são ativadas estruturas específicas do sistema nervoso central. Cada modalidade sensorial é, portanto, representada pela reunião de neurônios centrais conectados a uma classe específica de receptores. Tais agrupamentos de neurônios são chamados de *sistemas sensoriais*, incluindo os sistemas somatossensorial, visual, auditivo, vestibular, olfatório e gustatório (ver Tabela 21-1).

A informação sensorial flui através de vias dedicadas a retransmitir a informação do estímulo, até chegar a regiões encefálicas que estão mais claramente envolvidas com a cognição e a ação do que com o processamento sensorial. A retransmissão sináptica em vias sensoriais, contudo, realiza mais do que simplesmente passar adiante os sinais recebidos. Cada neurônio de retransmissão recebe sinais sinápticos excitatórios convergentes oriundos de muitos neurônios na via pré-sináptica. Do mesmo modo, cada neurônio receptor excita um grande número de neurônios pós-sinápticos. Além disso, interneurônios inibitórios no núcleo de retransmissão modulam a excitabilidade dos neurônios que funcionam como estações de retransmissão, regulando, assim, a quantidade de informação sensorial transmitida centralmente para níveis superiores da rede (Figura 21-11).

Do mesmo modo que os neurônios sensoriais primários na periferia, os neurônios nas vias sensoriais centrais têm campos receptivos e perceptivos específicos. A especificidade de um neurônio central é determinada pelos campos receptivos dos neurônios que o excitam ou inibem. O neurônio responde otimamente a estímulos que ativam de modo simultâneo determinado conjunto de neurônios excitatórios pré-sinápticos. O campo receptivo do neurônio também é delineado pelos sinais de entrada inibitórios. A região inibitória de um campo receptivo fornece um mecanismo importante para acentuar o contraste entre os estímulos, fornecendo, assim, aos sistemas sensoriais poder adicional para a resolução de detalhes espaciais.

A atividade dos neurônios sensoriais no encéfalo é mais variável de uma avaliação para outra do que a atividade dos neurônios sensoriais na periferia. Neurônios sensoriais centrais também disparam irregularmente antes e após a estimulação e durante períodos em que não há apresentação de estímulos. A variabilidade das respostas centrais evocadas é o resultado de diversos fatores: o estado de alerta do indivíduo, se sua atenção está engajada, a experiência prévia daquele estímulo e a ativação recente da via por estímulos similares. Do mesmo modo, condições comportamentais durante a apresentação do estímulo, intenções subjetivas, planos motores que possam evocar respostas de retroalimentação ou oscilações intrínsecas do potencial de membrana do neurônio, todos esses fatores podem modificar a informação sensorial que está entrando. Por tais razões, as respostas neurais à estimulação sensorial ou durante comportamentos motores costumam ser ilustradas tanto por meio de imagens *raster*, que descrevem a variabilidade dos disparos a cada medição (ver Figura 21-15), quanto por histogramas, que mostram as médias da atividade neural ao longo das medições.

A superfície receptora é representada topograficamente nos núcleos centrais

Como visto no Capítulo 17, os axônios dos receptores terminam no encéfalo, de uma maneira ordenada, formando mapas da superfície receptora. Em todos os níveis de um sistema sensorial, a sensibilidade de neurônios individuais ao estímulo varia de forma ordenada ao longo de um núcleo. Mapas de especificidade primária – as qualidades para as quais os neurônios estão mais estreitamente ajustados – fornecem dicas acerca da organização funcional de um núcleo.

Nos primeiros núcleos de retransmissão dos sistemas somatossensorial, visual e auditivo, neurônios adjacentes representam áreas adjacentes do corpo, da retina e da cóclea respectivamente. Assim, a organização desses núcleos é dita somatotópica, retinotópica ou tonotópica. Núcleos do sistema auditivo são denominados tonotópicos, pois os sinais de entrada oriundos das células ciliadas da cóclea estão arranjados de modo a criar uma variação ordenada de acordo com a sensibilidade à frequência, de célula a célula, refletindo a organização funcional das células ciliadas da cóclea (Figura 21-12). Em outras palavras, o disparo de determinado neurônio em uma população sinaliza a localização de um estímulo na superfície receptora.

A Circuitos neurais para o processamento sensorial

B Distribuição espacial de excitação e inibição

C Tipos de inibição nos núcleos de retransmissão

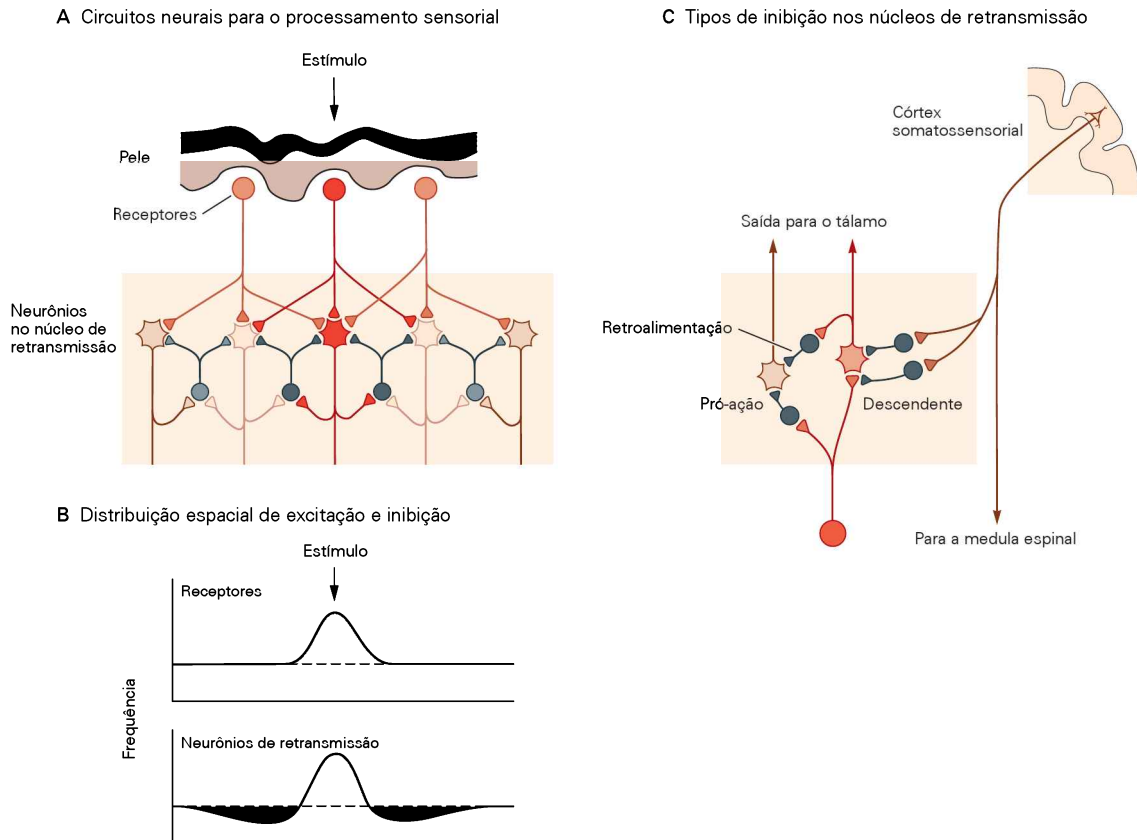



Figura 21-11 Redes neurais em núcleos de retransmissão integram a informação sensorial originária de múltiplos receptores.

A. A informação sensorial é transmitida no sistema nervoso central por redes hierárquicas de processamento. Um estímulo sobre a pele é registrado por um grande grupo de neurônios pós-sinápticos em núcleos de retransmissão no tronco encefálico e no tálamo, mas mais fortemente por neurônios no centro do conjunto (**neurônio vermelho**). O campo receptivo de um neurônio individual de retransmissão é maior que aquele de qualquer dos neurônios sensoriais pré-sinápticos em função de conexões convergentes. (Adaptada, com permissão, de Dudel, 1983.)

B. A inibição (**áreas em cinza**) mediada por interneurônios locais confina a excitação (**área em cor de laranja**) à zona central, onde a estimulação é mais forte, aumentando o contraste entre neurônios de retransmissão estimulados forte e fracamente.

C. Interneurônios inibitórios em um núcleo de retransmissão são ativados por três vias excitatórias distintas. Inibição por pró-ação é produzida por fibras aferentes de receptores, que terminam em interneurônios inibitórios. Inibição por retroalimentação é produzida por axônios colaterais recorrentes de neurônios na via de saída do núcleo. Os interneurônios, por sua vez, inibem neurônios próximos da via de saída, criando áreas bem definidas de atividade excitatória e inibitória no núcleo. Desse modo, os neurônios de retransmissão mais ativos reduzem os sinais de saída dos neurônios adjacentes menos ativos, permitindo uma estratégia do tipo "o vencedor leva tudo", que assegura que apenas uma resposta competitiva, de duas ou mais, seja expressa. Interneurônios inibitórios também são ativados por neurônios em outras regiões encefálicas, como o córtex cerebral. As vias descendentes permitem que neurônios corticais controlem a retransmissão da informação sensorial centralmente, fornecendo um mecanismo pelo qual a atenção pode selecionar sinais de entrada sensoriais.

Neurônios nas áreas sensoriais primárias do córtex cerebral continuam a representar características específicas de localização do estímulo, e os mapas funcionais dessas áreas também são somatotópicos, retinotópicos ou tonotópicos. No entanto, nos níveis superiores dentro de cada sistema sensorial, os neurônios são mais agudamente seletivos a outras características do estímulo. Assim, neurônios auditivos centrais são menos seletivos à frequência e mais seletivos a certos tipos de som. Por exemplo, alguns neurônios são mais específicos para vocalizações emitidas por membros da mesma espécie. Em cada núcleo sucessivo, a organização espacial é progressivamente perdida à medida que os neurônios se tornam menos envolvidos com características descritivas dos estímulos e mais envolvidos com propriedades de importância comportamental para aquela modalidade (Figura 21-13).

Uma das sugestões mais importantes para o estudo da detecção de características no córtex surgiu da combinação de estudos fisiológicos e anatômicos das vias visuais corticais, realizados por Mortimer Mishkin e Leslie Ungerleider. Eles descobriram que a informação sensorial que chega a áreas visuais primárias se divide em duas vias paralelas. Uma via transmite a informação necessária para a ação imediata, e a outra, a informação necessária para a classificação de imagens. Características visuais que identificam *o que* um objeto é são transmitidas para o lobo temporal em uma via *ventral*, chegando por fim ao hipocampo e ao córtex entorrinal. Informações visuais acerca de *onde* o ob-

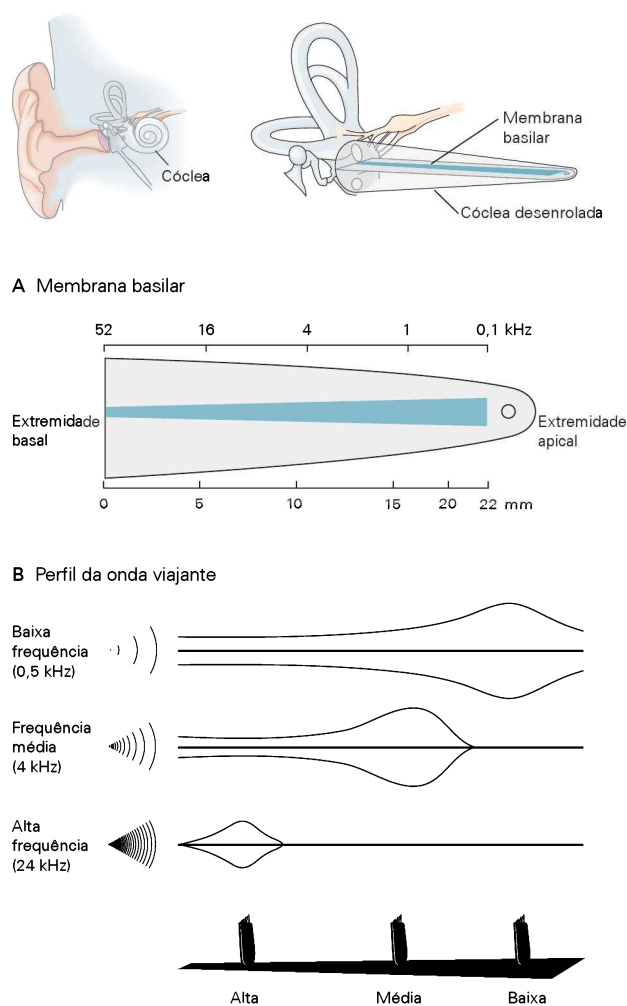



Figura 21-12 Os receptores estão arranjados tonotopicamente na cóclea, o órgão do sentido da orelha interna. (Adaptada, com permissão, de Shepherd, 1994.)

A. A seletividade para frequências dos receptores das células ciliadas na cóclea se deve, em parte, à mudança nas dimensões ao longo do comprimento da membrana basilar onde estão embebidas as células ciliadas.

B. Quando o som é recebido na cóclea, uma onda viajante move-se ao longo da membrana basilar. O aumento na espessura da membrana basilar altera a amplitude da vibração: altas frequências evocam deslocamentos maiores em direção à extremidade basal, enquanto baixas frequências são mais fortes na extremidade apical.

Figura 21-13 Conexões convergentes permitem que neurônios corticais abstraiam informações complexas a partir de padrões simples. Neurônios individuais no córtex visual primário (V1) e secundário (V2) respondem de modo excelente a barras com orientações e localizações específicas no campo visual. Sinais de entrada convergentes a partir de diferentes conjuntos de neurônios em V2 permitem que células V4 sinalizem um ângulo. Os sinais de saída de neurônios V4, por sua vez, convergem sobre neurônios no córtex temporal inferior (TI), que respondem de modo excelente a formas mais complexas, como um triângulo. Assim, a estimulação da retina cria representações fragmentadas de um objeto, que são integradas em uma forma reconhecível em áreas corticais superiores. (Adaptada, com permissão, de Brincat e Connor, 2004.)

jeto está localizado e seu tamanho e forma são transmitidas para o lobo parietal em uma via mais *dorsal* e, finalmente, para as áreas motoras do córtex frontal (Figura 21-14).

As correntes ventral e dorsal de informação sensorial são utilizadas como base para as duas principais formas de memória: memória semântica, que permite ao indivíduo falar acerca de objetos ou pessoas, e memória de procedimentos, que o indivíduo usa para interagir com objetos ou pessoas.

As correntes ventral e dorsal também são evidenciadas em outros sistemas sensoriais. No sistema auditivo, a informação acústica da fala é transmitida para a área de Wernicke no lobo temporal, que tem um importante papel na compreensão da linguagem, e para a área de Broca no córtex frontal, que está envolvida na produção da fala. No sistema somatossensorial, a informação acerca das características de um objeto, como tamanho e forma, é transmitida para áreas ventrais do córtex parietal para o reconhecimento do objeto. Informações táteis acerca do tamanho, do peso e da textura do objeto também são comunicadas a áreas motoras frontais e parietais posteriores, para o planejamento da manipulação do objeto.

A retroalimentação regula a codificação sensorial

Os sistemas sensoriais não são simplesmente grupos de linhas que reúnem representações neurais iniciais em algo mais apropriado para a cognição. Essa visão estaria em desacordo com a própria experiência humana de sensações e percepção. O indivíduo tem enorme controle sobre a percepção e a consciência, em níveis superiores e inferiores. Em um nível superior, por exemplo, pode-se desviar a atenção do tema de uma pintura para a utilização da forma, cor e textura pelo pintor.

Em um nível bem mais baixo, podem-se, em certo grau, controlar as sensações que chegam à consciência.

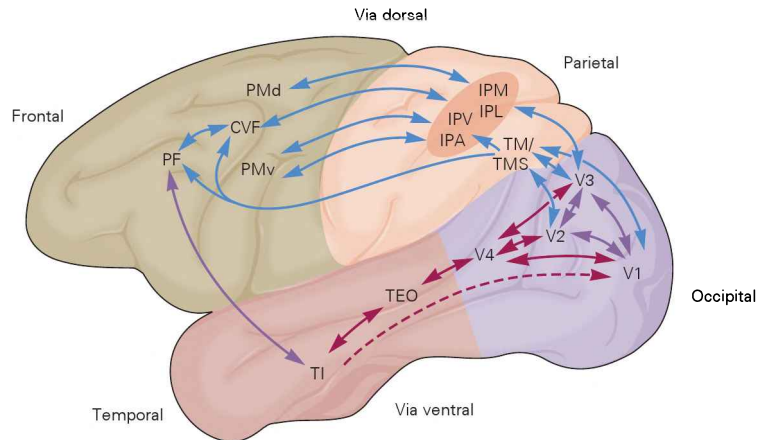



Figura 21-14 Estímulos visuais são processados por redes seriais e paralelas no córtex cerebral. Quando você lê este texto, o padrão espacial das letras é enviado ao córtex cerebral por sucessivos elos sinápticos, compreendendo fotorreceptores, células bipolares da retina, células ganglionares da retina, células do núcleo geniculado lateral do tálamo e neurônios da camada IV do córtex visual primário (V1). Dentro do córtex, há uma divergência gradual para sucessivas áreas de processamento, denominadas correntes ventral e dorsal, que não são completamente seriais ou paralelas. A corrente ventral no lobo temporal (**setas na cor bordô**) analisa e codifica a informação acerca da forma e da estrutura da cena visual e dos objetos dentro dela, enviando essa informação ao córtex para-hipocampal (não mostrado) e ao córtex pré-frontal (PF). A corrente dorsal no lobo parietal (**setas azuis**) analisa e representa a informação acerca da localização e do movimento do estímulo e envia essa informação às áreas motoras do córtex frontal, que controlam os movimentos dos olhos, da mão e do braço. As conexões anatômicas entre essas áreas são recíprocas, envolvendo circuitos de pró-ação e de retroalimentação. (**V1**, **V2**, **V3** e **V4**, áreas visuais occipitais; **TM**, temporal médio; **TMS**, temporal medial superior; **IPA**, **IPV**, **IPL** e **IPM**, intraparietal anterior, ventral, lateral e medial; **TEO**, temporal-occipital; **TI**, temporal inferior; **PMd** e **PMv**, pré-motor dorsal e ventral; **CVF**, campos visuais frontais.) (Adaptada, com permissão, de Albright e Stoner, 2002.)

Pode-se, por exemplo, ver televisão para desviar a mente da dor de um tornozelo luxado. O controle direto e voluntário da informação sensorial que atinge a consciência pode ser facilmente demonstrado pelo direcionamento súbito da atenção para uma parte do corpo, como os dedos de sua mão esquerda, aos quais você não estava atento enquanto prestava atenção a este texto. Sensações dos dedos fluem para a consciência, até a atenção ser redirecionada para o texto. Registros neurais nos córtices somatossensorial e visual indicam que neurônios mudam sua sensibilidade, o que é refletido por suas taxas de disparo, mas não sua seletividade aos estímulos (Figura 21-15).

Cada um dos sistemas sensoriais também tem projeções de retroalimentação. Cada córtex sensorial primário tem projeções extensas que retornam a seu principal núcleo de retransmissão no tálamo. De fato, o número de axônios de retroalimentação excede o número de axônios aferentes do tálamo ao córtex. Essas projeções têm uma importante função, que ainda não está bem esclarecida. Uma possibilidade seria a modulação da capacidade de resposta de certos neurônios, quando a atenção e a vigilância mudam, ou durante tarefas motoras.

Centros superiores no encéfalo também são capazes de modular as respostas de receptores sensoriais. Por exemplo, neurônios no córtex motor podem alterar a sensibilidade de receptores sensoriais que sinalizam o comprimento muscular no músculo esquelético. A ativação de neurônios motores gama por vias corticospinais aumenta as respostas sensoriais dos aferentes dos fusos musculares ao estiramento. Neurônios no tronco encefálico podem modular diretamente a sensibilidade à frequência nas células ciliares na cóclea. Assim, mesmo no nível dos receptores sensoriais individuais, a informação enviada ao encéfalo sinaliza propriedades de ambos, o estímulo e o indivíduo que recebe a informação.

Os mecanismos de aprendizado de cima para baixo influenciam o processamento sensorial

Aquilo que é percebido é sempre alguma combinação do próprio estímulo sensorial e da memória que ele evoca. Um ex-treinador do Boston Celtics*, Red Auerbach, uma vez refletiu que, ao motivar um time, "o que importa não é aquilo que você lhes diz, mas aquilo que eles ouvem".

A relação entre a percepção e a memória foi originalmente considerada pelos empiricistas, em especial os filósofos associacionistas James Mill e seu filho John Stuart Mill. A ideia que propuseram era que experiências sensoriais e de percepção que ocorrem juntas ou em sucessão, em especial aquelas que o fazem repetidamente, tornam-se associadas, de modo que posteriormente uma desencadeará a outra. É fácil perceber como o associacionismo está próximo de uma teoria de conhecimento, pensamento, inteligência e mesmo consciência. Associações são mecanismos poderosos, e muito do aprendizado consiste em envolver associações com a memória, por meio da exposição repetida.

Entende-se, a princípio, como uma rede de neurônios pode "reconhecer" um padrão específico de sinais de entrada a partir de uma população de neurônios pré-sinápti-

* N. de T. Time de basquete da Associação Nacional de Basquete (NBA) dos Estados Unidos, da cidade de Boston, em Massachusetts.

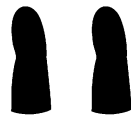
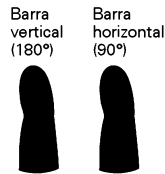
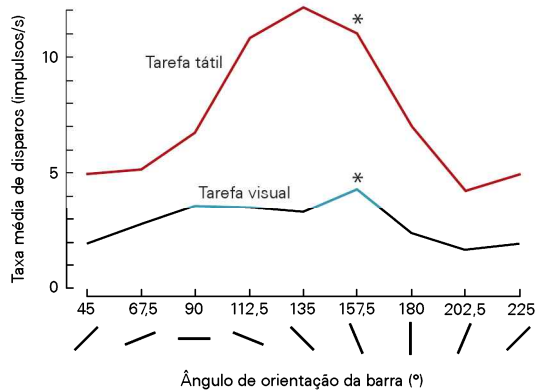



Figura 21-15 A atenção dada a um estímulo aumenta as respostas de um neurônio no córtex somatossensorial secundário. Quando um indivíduo presta atenção a um estímulo, está selecionando certos sinais sensoriais para o processamento cognitivo e ignorando ou suprimindo outra informação. (Adaptada, com permissão, de Hsiao, Lane e Fitzgerald, 2002.)

A. Um par de barras foi pressionado sucessivamente contra a pele nas pontas dos dedos de um macaco enquanto o animal desempenhava uma tarefa tátil ou visual. Na tarefa tátil, o animal devia indicar se a orientação das barras era igual ou diferente. Na tarefa visual, o animal devia detectar uma mudança no brilho de um quadrado mostrado no monitor de um computador, enquanto as barras eram pressionadas contra as pontas de seus dedos.

B. A taxa média de disparos do neurônio foi significativamente mais alta para todas as orientações das barras quando o animal prestava atenção ao estímulo tátil (tarefa tátil) em comparação com a situação em que o estímulo era ignorado (tarefa visual). Os asteriscos marcam as taxas de disparos evocados pelo estímulo 1 (mostrado na parte C).

C. Gráficos do tipo *raster* dos trens de espigas do neurônio em resposta a uma barra orientada segundo a orientação mais preferida de 157,5°. Cada marca vertical no gráfico indica um potencial de ação. Cada coluna representa uma única tentativa. Linhas verticais indicam o início e o fim de cada estímulo. As respostas ao estímulo 1 foram mais fortes na tarefa tátil, quando o animal prestava atenção ao estímulo. O estímulo 2 evocou respostas mais fracas que o estímulo 1, sendo seguido por um período de inibição após o animal ter feito sua escolha.

cos. O mecanismo é chamado de *comparação com base em um modelo* (*template matching*). Cada neurônio na população-alvo tem um padrão de conexões pré-sinápticas excitatórias e inibitórias. Se o padrão dos potenciais de ação que chegam se ajusta, mesmo aproximadamente, ao padrão de conexões sinápticas do neurônio pós-sináptico – ativa muitas de suas sinapses excitatórias, mas evita ativar muitas de suas sinapses inibitórias –, o neurônio-alvo, então, dispara.

Esse mecanismo também contém os elementos essenciais da associação. Supondo-se que o padrão dos sinais de entrada seja uma representação da letra A, e o padrão dos potenciais de ação evocados na população-alvo seja a representação da letra B, B então se torna associada com A. A exposição à letra A evoca a representação interna de B. Se a representação de B é retroalimentada a essa mesma população-alvo e ela evoca a representação de um C, uma cadeia associativa foi estabelecida. Não se sabe se o encéfalo utiliza um mecanismo como esse, mas a velocidade de reconhecimento e associação, junto com a arquitetura em paralelo do encéfalo, sugere que algo desse tipo deva ocorrer.

Esse mecanismo de comparação com base em um modelo é muito poderoso e fundamenta praticamente todos os esquemas de reconhecimento de padrões com base em

computador. Ainda assim, não há um esquema artificial que se aproxime da capacidade humana de reconhecer muitos tipos de padrões, pois os sistemas artificiais não podem manipular a extrema variabilidade dos estímulos sensoriais no mundo real. Em geral, tentativas de reconhecer estímulos usando como referência registros armazenados de estímulos anteriores falham devido a essa variabilidade; ocorrências posteriores do mesmo estímulo ou de estímulos semelhantes raramente se equiparam a eventos anteriores. A abordagem geral entre cientistas computacionais é buscar um modo de separar a informação acerca da forma e da estrutura de um estímulo da informação acerca das propriedades, que variam de uma exposição para a seguinte.

Ainda não se sabe se essa é a forma pela qual o encéfalo soluciona o problema do reconhecimento. Há, atualmente, muitas evidências de que a representação neural de um estímulo, transmitida por uma grande população de neurônios sensoriais nas vias iniciais dos sistemas sensoriais, seja uma representação isomórfica do estímulo. Regiões sinápticas sucessivas transformam essas representações neurais iniciais em representações abstratas do ambiente, que estão começando a ser decifradas. Em contraste, são mal entendidos os mecanismos de cima para baixo pelos quais a informação sensorial que chega evoca memórias de ocorrências passadas e ativa os preconceitos e as opiniões subjetivas. Esses tópicos são difíceis de serem analisados experimentalmente, em especial em modelos animais. Quando esses códigos neurais forem de fato entendidos, provavelmente estará próxima a compreensão da cognição, o modo pelo qual a informação é codificada na memória. Isso é o que torna o estudo da codificação neural tão desafiador e excitante.

Visão geral

Os sistemas sensoriais humanos fornecem os meios pelos quais o indivíduo percebe o mundo externo, permanece em alerta, forma uma imagem corporal e regula os movimentos. As sensações surgem quando os estímulos externos interagem com alguns dos bilhões de receptores sensoriais que inervam cada órgão do corpo. A informação detectada por esses receptores é transmitida para o encéfalo como trens de potenciais de ação, viajando ao longo de axônios sensoriais individuais.

Essas mensagens são analisadas centralmente por diversos milhões de neurônios sensoriais, desempenhando funções diferentes e específicas em paralelo. Cada neurônio sensorial extrai informação altamente específica e localizada acerca do ambiente externo ou interno e, em troca, tem um efeito específico sobre a sensação e a cognição, pois projeta para lugares específicos do encéfalo, que têm funções sensoriais específicas.

Todos os sistemas sensoriais respondem a quatro características elementares dos estímulos – modalidade, localização, intensidade e duração. As diversas sensações experimentadas – as modalidades sensoriais – refletem diferentes formas de energia que são transformadas por receptores em sinais elétricos que despolarizam ou hiperpolarizam, chamados de potenciais de receptor. Receptores especializados para determinadas formas de energia e sensíveis a determinadas larguras de banda de energia permitem aos seres humanos sentir muitos tipos de eventos mecânicos, térmicos, químicos e eletromagnéticos. Para manter a especificidade de cada modalidade dentro do sistema nervoso, axônios dos receptores são segregados em vias anatômicas discretas, que terminam em núcleos unimodais. Após cerca de uma dúzia de passos sinápticos em cada sistema sensorial, a atividade neural converge sobre grupos de neurônios cuja função é polimodal e mais diretamente cognitiva.

A localização e as dimensões espaciais de um estímulo são transmitidas por cada campo receptivo de receptor, a área precisa no domínio sensorial em que a estimulação ativa o receptor. As identidades dos neurônios sensoriais ativos sinalizam não apenas a modalidade de um estímulo, mas também o local onde ele ocorre. A intensidade e a duração da estimulação são representadas pela amplitude e pelo curso temporal do potencial de receptor e pelo número total de receptores ativados. No encéfalo, a intensidade é codificada pela frequência de disparos, que é proporcional à força do estímulo. As características temporais de um estímulo, como duração e mudanças na magnitude, são sinalizadas pela dinâmica do trem de espigas.

O padrão dos potenciais de ação nos nervos periféricos e no encéfalo origina as sensações, cujas qualidades podem ser diretamente medidas utilizando-se uma variedade de paradigmas psicofísicos, como tarefas de estimação da magnitude e detecção de sinal e tarefas de discriminação. Os tempos de reação ao estímulo também fornecem um meio de medir a intensidade da estimulação e a facilidade da discriminação sensorial, tanto em seres humanos quanto em animais.

A riqueza da experiência sensorial – a complexidade dos sons em uma sinfonia de Mahler, os sutis estratos de cor e textura em uma visão do Grand Canyon, ou os múltiplos aromas de um molho – requer a ativação de grandes conjuntos de receptores atuando em paralelo, cada um sinalizando determinado aspecto de um estímulo. A atividade neural em um conjunto de milhares ou milhões de neurônios deveria ser pensada como atividade coordenada, que transmite uma "imagem neural" de propriedades específicas do mundo externo.

A informação sensorial é processada em estágios no sistema nervoso central, em núcleos de retransmissão sequenciais da medula espinal, do tronco encefálico, do tálamo e do córtex cerebral. Cada núcleo integra sinais de entrada sensoriais de receptores adjacentes e, utilizando redes de neurônios inibitórios, enfatiza os sinais mais fortes. O processamento da informação sensorial no córtex cerebral ocorre em paralelo, em áreas corticais múltiplas, e não é estritamente hierárquico. Conexões de retroalimentação, a partir de áreas do encéfalo envolvidas em cognição, memória e planejamento motor, controlam a corrente de informação sensorial que chega, permitindo a interpretação da informação sensorial no contexto da experiência passada e de objetivos atuais.

Esther P. Gardner
Kenneth O. Johnson

Leituras selecionadas

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation.* London: Christophers.

Boring EG. 1942. *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology.* New York: Appleton-Century.

Dowling JE. 1987. *The Retina: An Approachable Part of the Brain.* Cambridge, MA: Belknap.

Green DM, Swets JA. 1966. *Signal Detection Theory and Psychophysics.* New York: Wiley; 1974. Reprint. Huntington, NY: Robert E. Krieger.

Johnson KO, Hsiao SS, Yoshioka T. 2002. Neural coding and the basic law of psychophysics. Neuroscientist 8:111–121.

Perkel DH, Gerstein GL, Moore GP. 1967a. Neuronal spike trains and stochastic point processes. I. The single spike train. Biophys J 7:391–418.

Perkel DH, Gerstein GL, Moore GP. 1967b. Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. Biophys J 7:419–440.

Shepherd GM. 1994. *Neurobiology*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Singer W. 1999. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? Neuron 24:49–65.

Stevens SS. 1961. The psychophysics of sensory function. In: WA Rosenblith (ed). *Sensory Communication*, pp. 1–33. Cambridge, MA: MIT Press.

Stevens SS. 1975. *Psychophysics: Introduction to Its Perceptual, Neural, and Social Prospects.* New York: Wiley.

Referências

Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol (Lond) 61:151–171.

Albright TD, Stoner GR. 2002. Contextual influences on visual processing. Annu Rev Neurosci 25:339–379.

Alitto HJ, Usrey WM. 2003. Corticothalamic feedback and sensory processing. Curr Opin Neurobiol 13:440–445.

Andres KH, von Düring M. 1973. Morphology of cutaneous receptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 2, *Somatosensory System*, pp. 3–28. Berlin: Springer-Verlag.

Berkeley G. [1710] 1957. *A Treatise Concerning the Principles of Human Knowledge.* K. Winkler (ed). Indianapolis: Bobbs-Merrill.

Bradley A, Skottun BC, Ohzawa I, Sclar G, Freeman RD. 1987. Visual orientation and spatial frequency discrimination: A comparison of single neurons and behavior. J Neurophysiol 57:755–772.

Brincat SL, Connor CE. 2004. Underlying principles of visual shape selectivity in posterior inferotemporal cortex. Nat Neurosci 7:880–886.

Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA. 1992. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. J Neurosci 12:4745–4768.

Connor CE, Hsiao SS, Phillips JR, Johnson KO. 1990. Tactile roughness: neural codes that account for psychophysical magnitude estimates. J Neurosci 10:3823–3836

Dudel J. 1983. General sensory physiology. In: RF Schmitt, G Thews (eds). *Human Physiology*, pp. 177–192. Berlin: Springer-Verlag.

Egan JP, Clarke FR. 1956. Source and receiver behavior in the use of a criterion. J Acoust Soc Am 28:1267–1269.

Fechner G. [1860] 1966. In: DH Howes, EG Boring (eds). *Elements of Psychophysics.* Vol. 1. HE Adler (transl). New York: Holt, Rinehart and Winston.

Gerstein GL, Perkel DH, Dayhoff JE. 1985. Cooperative firing activity in simultaneously recorded populations of neurons: detection and measurement. J Neurosci 5:881–889.

Gochin PM, Colombo M, Dorfman GA, Gerstein GL, Gross CG. 1994. Neural ensemble coding in inferior temporal cortex. J Neurophysiol 71:2325–2337.

Hsiao SS, Lane J, Fitzgerald P. 2002. Representation of orientation in the somatosensory system. Behav Brain Res 135:93–103.

Hsiao SS, O'Shaughnessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. J Neurophysiol 70:444–447.

Hubel DH, Wiesel TN. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J Physiol 195:215–243.

Hume D. [1739] 1984. *A Treatise of Human Nature.* EC Mossner (ed). New York: Penguin.

Johansson RS, Vallbo AB. 1979. Detection of tactile stimuli. Thresholds of afferent units related to psychophysical thresholds in the human hand. J Physiol 297:405–422.

Kant I. [1781/1787] 1961. *Critique of Pure Reason.* NK Smith (transl.). London: Macmillan.

Kirkland KL, Gerstein GL. 1999. A feedback model of attention and context dependence in visual cortical networks. J Comput Neurosci 7:255–267.

Kuffler SW. 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 16:37–68.

LaMotte RH, Mountcastle VB. 1975. Capacities of humans and monkeys to discriminate between vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychophysical measurements. J Neurophysiol 38:539–559.

Livingstone MS, Hubel DH. 1987. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. J Neurosci 7:3416–3468.

Locke J. 1690. *An Essay Concerning Human Understanding: In Four Books*, Book 2, Chapter 1. London.

Moore GP, Perkel DH, Segundo JP. 1966. Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spike data. Annu Rev Physiol 28:493–522.

Mountcastle VB, Powell TP. 1959. Neural mechanisms subserving cutaneous sensibility, with special reference to the role of afferent inhibition in sensory perception and discrimination. Bull Johns Hopkins Hosp 105:201–232.

Mountcastle VB, Talbot WH, Kornhuber HH. 1966. The neural transformation of mechanical stimuli delivered to the monkey's hand. In: AVS de Reuck, J Knight (eds). *Ciba Foundation Symposium: Touch, Heat and Pain*, pp. 325–351. London: Churchill.

Müller J. 1838. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen*, 2 vols. Coblenz: Hölscher.

Ochoa J, Torebjörk E. 1983. Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. J Physiol 342:633–654.

Roy A, Steinmetz PN, Hsiao SS, Johnson KO, Niebur E. 2007. Synchrony: a neural correlate of somatosensory attention. J Neurophysiol 98:1645–1661.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. J Neurophysiol 31:301–334.

Tanner WP, Birdsall TG. 1958. Definitions of d' and η as psychophysical measures. J Acoust Soc Am 30:922–928.

Tanner WP, Swets JA. 1954. A decision-making theory of visual detection. Psychol Rev 61:401–409.

Treisman A. 1991. Search, similarity and integration of features between and within dimensions. J Exp Psychol Hum Percept Perform 17:652–676.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: DG Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior*, pp. 549–586. Cambridge, MA: MIT Press.

Yoshioka T, Gibb B, Dorsch AK, Hsiao SS, Johnson KO. 2001. Neural coding mechanisms underlying perceived roughness of finely textured surfaces. J Neurosci 21:6905–6916.

Zotterman Y. 1978. How it started: a personal review. In: DR Kenshalo (ed). *Sensory Functions of the Skin of Humans*, pp. 5–22. New York: Plenum.

22

O sistema somatossensorial: receptores e vias centrais

Os neurônios sensoriais primários do sistema somatossensorial são agrupados nos gânglios das raízes dorsais

As fibras nervosas somatossensoriais periféricas conduzem os potenciais de ação em velocidades diferentes

Muitos receptores especializados são utilizados pelo sistema somatossensorial

- Os mecanorreceptores medeiam o tato e a propriocepção
- Os proprioceptores informam a atividade muscular e a posição das articulações
- Os nociceptores medeiam a dor
- Os receptores térmicos detectam mudanças na temperatura da pele
- O prurido é uma sensação cutânea distinta
- As sensações viscerais representam o estado de vários órgãos internos

As informações somatossensoriais entram no sistema nervoso central pelos nervos cranianos e espinais

As informações somatossensoriais são conduzidas da medula espinal ao tálamo por vias paralelas

- O sistema coluna dorsal-lemnisco medial retransmite as informações táteis e proprioceptivas
- O sistema espinotalâmico transmite as informações nocivas, térmicas e viscerais

O tálamo apresenta um número de regiões somatossensoriais especializadas

- O núcleo posterior ventral retransmite as informações táteis e proprioceptivas
- As informações nocivas, térmicas e viscerais são processadas em diversos núcleos talâmicos

Visão geral

NESTE CAPÍTULO, O ESTUDO DOS SISTEMAS SENSORIAIS terá início com o sistema somatossensorial (do grego *soma*, corpo), o primeiro sistema no qual a codificação sensorial foi estudada eletrofisiologicamente. A informação somática é fornecida pelos receptores distribuídos por todo o corpo. Um dos primeiros investigadores das sensações corporais, Charles Sherrington, notou que o sistema somatossensorial abrange três grandes funções: propriocepção, exterocepção e interocepção.

Propriocepção é a sensação de si próprio (do latim *proprius*, próprio). Os receptores nos músculos esqueléticos, nas cápsulas articulares e na pele permitem a consciência da postura e dos movimentos do próprio corpo, particularmente dos quatro membros e da cabeça. Embora partes do corpo possam ser movidas sem retroalimentação sensorial dos proprioceptores, os movimentos, nesse caso, em geral são desajeitados, pouco coordenados e inadequadamente adaptados a tarefas complexas, em especial se a orientação visual estiver ausente.

Exterocepção é a sensação da interação direta do mundo externo com o corpo. A principal forma de exterocepção é a sensação do tato, que inclui as sensações de contato, pressão, carícia (afago), movimento e vibração, e pode ser usada para identificar objetos. Alguns tipos de tato envolvem um componente motor ativo – afagar, tocar, agarrar ou pressionar – em que uma parte do corpo é movida contra uma superfície ou organismo. Os componentes sensoriais e motores do tato são intimamente conectados de modo anatômico no encéfalo e são importantes para orientar o comportamento.

Exterocepção também inclui a sensação térmica de calor e frio. As sensações térmicas são importantes controladores do comportamento e de mecanismos homeostáticos, necessários para a manutenção da temperatura corporal em torno de 37°C. Finalmente, a exterocepção inclui a sensação de dor, ou nocicepção, uma resposta a eventos externos que podem danificar ou prejudicar o corpo. A nocicepção é o principal motivador de ações necessárias para a sobrevivência, como a esquiva e a luta.

O terceiro componente da sensação somática, a *interocepção*, é a sensação do funcionamento dos principais sistemas de órgãos do corpo e de seu estado interno. Embora muitos dos eventos registrados pelos receptores

nas vísceras não se tornem sensações conscientes, a informação transmitida por esses receptores é fundamental para regular as funções autonômicas, principalmente nos sistemas cardiovascular, respiratório, digestório e renal. Interoceptores são basicamente quimiorreceptores que monitoram a função dos órgãos por indicadores, como os gases no sangue e o pH.

A função anormal nos principais sistemas de órgãos, resultante de doenças ou traumas, pode evocar sensação consciente de dor. Muito do conhecimento sobre os mecanismos neurais da dor é derivado de estudos de nociceptores cutâneos, pois os mecanismos são mais fáceis de serem estudados nos nervos cutâneos do que nos nervos viscerais. Porém, os mecanismos neurais da dor de origem visceral são semelhantes àqueles da dor originada na superfície do corpo.

Embora esse grupo diverso de funções sensoriais pareça não formar um sistema sensorial, todas as sensações somáticas serão tratadas em um capítulo introdutório, uma vez que elas são mediadas por uma classe de neurônios sensoriais denominados neurônios do gânglio da raiz dorsal. Neurônios individuais do gânglio da raiz dorsal respondem a tipos específicos de estímulos por causa das especializações morfológicas e moleculares de suas terminações periféricas.

Neste capítulo, serão considerados os princípios comuns para todos os neurônios do gânglio da raiz dorsal, bem como aqueles que distinguem suas funções sensoriais individuais. Inicia-se com a descrição dos nervos periféricos e sua organização, seguido pelo exame dos receptores responsáveis por cada uma das principais sensações corporais. Depois, serão consideradas as vias sensoriais na medula espinal e no tronco encefálico. O capítulo será concluído com a discussão sobre os centros de processamento central para cada submodalidade no tálamo. A função fisiológica do tato, da dor, da propriocepção e a regulação autonômica serão descritas em mais detalhes em capítulos separados.

Os neurônios sensoriais primários do sistema somatossensorial são agrupados nos gânglios das raízes dorsais

A informação somatossensorial da pele, dos músculos, das cápsulas articulares e das vísceras é transmitida por neurônios nos gânglios das raízes dorsais que inervam os membros e o tronco ou por neurônios sensoriais trigeminais que inervam as estruturas cranianas (face, lábios, cavidade oral, conjuntiva e dura-máter). Esses neurônios sensoriais desempenham duas funções principais: a transdução e codificação do estímulo em sinais elétricos e a transmissão desses sinais ao sistema nervoso central.

O corpo da célula desses neurônios reside em um gânglio na raiz dorsal de nervos espinais ou cranianos. Os neurônios do gânglio da raiz dorsal originam-se da crista neural e estão intimamente associados ao segmento próximo da medula espinal.

Os neurônios do gânglio da raiz dorsal são um tipo de célula bipolar, chamada de célula pseudounipolar. O axônio do neurônio do gânglio da raiz dorsal tem duas ramificações, uma que se projeta para a periferia e outra que se projeta para o sistema nervoso central (Figura 22-1). Os terminais periféricos dos diferentes neurônios inervam a pele, os músculos, as cápsulas articulares ou as vísceras e contêm receptores especializados para tipos particulares de estímulos. Eles diferem na morfologia do receptor e na seletividade do estímulo. As ramificações centrais terminam na medula espinal ou no tronco encefálico, formando as primeiras sinapses nas vias somatossensoriais. Assim, o axônio de cada célula do gânglio da raiz dorsal serve como uma única linha de transmissão, com uma polaridade entre o receptor terminal e o sistema nervoso central. Esse axônio é chamado de *fibra aferente primária*.

Fibras aferentes primárias individuais que inervam uma determinada região do corpo, como o polegar ou os dedos, são agrupadas em feixes ou fascículos de axônios, formando os *nervos periféricos*. Esses nervos são guiados durante o desenvolvimento para uma localização específica no corpo por vários fatores tróficos. Os nervos periféricos também incluem axônios motores que inervam músculos, vasos sanguíneos, glândulas e vísceras na proximidade.

Danos aos nervos periféricos ou a seus alvos no encéfalo podem produzir déficits sensoriais em mais de uma submodalidade somatossensorial. O conhecimento de onde as submodalidades somatossensoriais se sobrepõem morfologicamente e onde elas divergem facilita o diagnóstico dos distúrbios neurológicas e do funcionamento anormal.

As fibras nervosas somatossensoriais periféricas conduzem os potenciais de ação em velocidades diferentes

As sensações somáticas de diferentes modalidades são mediadas por fibras nervosas periféricas que diferem em diâmetro e velocidade de condução. Os mecanorreceptores para o tato e a propriocepção são inervados por neurônios do gânglio da raiz dorsal com axônios mielinizados de

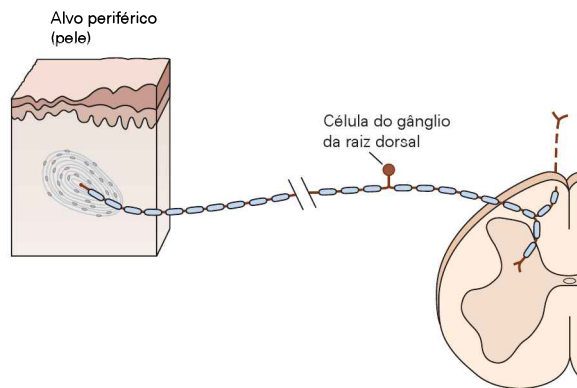



Figura 22-1 O neurônio do gânglio da raiz dorsal é a célula receptora sensorial primária do sistema somatossensorial. O corpo celular do neurônio está localizado no gânglio da raiz dorsal, adjacente à medula espinal. O axônio tem duas ramificações: uma projeta-se para a periferia, onde seus terminais especializados contêm receptores para uma determinada forma de estímulo, e a outra projeta-se para a medula espinal ou para o tronco encefálico, onde os sinais aferentes são processados.

grande diâmetro, que assim conduzem o potencial de ação rapidamente. Os receptores térmicos, os nociceptores e outros quimiorreceptores possuem axônios amielinizados ou finamente mielinizados e de pequeno diâmetro; essas fibras nervosas conduzem os impulsos mais lentamente. A diferença na velocidade de condução permite que sinais de tato e propriocepção atinjam a medula espinal e os centros encefálicos antes de sinais nocivos ou térmicos.

Fibras de grande diâmetro conduzem potenciais de ação mais rapidamente, pois a resistência interna ao fluxo de corrente ao longo do axônio é menor e os nodos de Ranvier são amplamente espaçados ao longo de seu comprimento (ver Capítulo 6). A velocidade de condução de uma fibra grossa mielinizada (em metros por segundo) é de cerca de seis vezes o diâmetro do axônio (em micrômetros), enquanto a velocidade de condução de uma fibra fina mielinizada é de cinco vezes o diâmetro do axônio. Para fibras amielinizadas, o fator de conversão do diâmetro do axônio para a velocidade de condução é de 1,5 a 2,5.

Fibras nervosas periféricas são classificadas em grupos funcionais com base nas propriedades relacionadas ao diâmetro do axônio e à mielinização, à velocidade de condução e ao fato de elas serem sensoriais ou motoras. O primeiro esquema de classificação foi concebido em 1894 por Charles Sherrington, que mediu o diâmetro dos axônios mielinizados nos nervos sensoriais, subsequentemente codificado por David Lloyd (Tabela 22-1). Eles encontraram 2 ou 3 grupos de diâmetros axonais que se sobrepõem (Figura 22-2). Mais tarde foi descoberto que, em nervos musculares, esses agrupamentos anatômicos são funcionalmente importantes. Axônios do grupo I inervam os receptores do fuso muscular e os órgãos tendinosos de Golgi, que sinalizam o comprimento muscular e a força contrátil. As fibras do grupo II inervam terminações secundárias dos fusos e receptores nas cápsulas articulares; esses receptores também medeiam a propriocepção. As fibras do grupo III, aferentes musculares menos mielinizados, e as fibras aferentes amielinizadas do grupo IV sinalizam alterações nos músculos e nas articulações que podem ser sentidas como dolorosas.

Os nervos cutâneos contêm dois conjuntos de fibras mielinizadas: as fibras do grupo II, que inervam mecanorreceptores cutâneos que respondem ao tato, e as fibras do grupo III, que medeiam estímulos térmicos e nocivos. Aferentes cutâneos amielínicos do grupo IV, como aqueles dos músculos, também medeiam estímulos térmicos e nocivos.

Outro método para classificar as fibras nervosas periféricas tem como base a estimulação elétrica dos nervos.

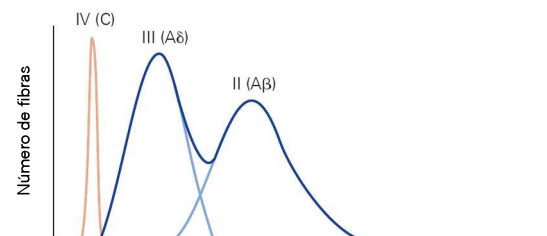
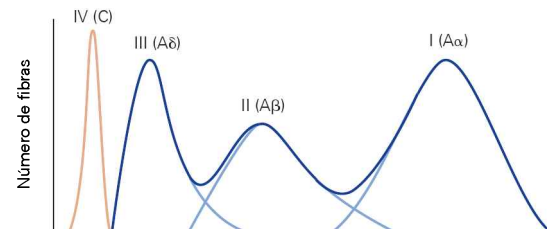



Figura 22-2 Os nervos periféricos, que inervam os músculos esqueléticos e a pele, contêm muitos tipos de fibras nervosas sensoriais. O gráfico ilustra a distribuição de quatro grupos de fibras nervosas sensoriais que inervam os músculos esqueléticos e a pele. Cada grupo tem um diâmetro axonal e uma velocidade de condução característica. As **linhas em azul-claro** são a soma das fibras em cada grupo nas zonas que se sobrepõem. A velocidade de condução das fibras nervosas periféricas mielinizadas é de cerca de seis vezes o diâmetro da fibra. (Adaptada, com permissão, de Boyd e Davey, 1968.)

Nessa técnica de diagnóstico, amplamente utilizada, as velocidades de condução nervosa são medidas entre pares de eletrodos de estimulação e registro colocados na pele acima do nervo periférico. Quando se estuda a condução no nervo mediano ou ulnar, por exemplo, o eletrodo de estimulação pode ser colocado no pulso, e o eletrodo de registro, no braço. Pulsos elétricos breves aplicados pelo eletrodo de

Tabela 22-1 Classificação das fibras sensoriais nos nervos periféricos[1]

	Nervos musculares	Nervos cutâneos[2]	Diâmetro da fibra (μm)	Velocidade de condução (m/s)
Mielinizadas				
Grossa	I	Aα	12-20	72-120
Média	II	Aβ	6-12	36-72
Fina	III	Aδ	1-6	4-36
Amielinizadas	IV	C	0,2-1,5	0,4-2,0

[1]As fibras sensoriais dos músculos são classificadas de acordo com seu diâmetro, enquanto aquelas da pele são classificadas de acordo com a velocidade de condução.
[2]Os tipos de receptores inervados por cada tipo de fibra estão listados na Tabela 22-2.

estimulação no pulso evocam potenciais de ação no nervo, que são registrados no braço pouco tempo depois. O registro do sinal representa a soma de potenciais de ação de todas as fibras nervosas excitadas pelo estímulo no pulso e é chamado de *potencial de ação composto*. O aumento da amplitude corresponde a uma maior quantidade de fibras nervosas estimuladas, e a atividade somada é grosseiramente proporcional ao número total de fibras nervosas ativas.

Estímulos elétricos de maior força evocam potenciais de ação em axônios maiores primeiro, pois eles têm uma resistência menor, e, após, em axônios progressivamente menores. O primeiro sinal registrado no potencial de ação composto ocorre em fibras com uma velocidade de condução maior que 90 m/s. Chamado de onda Aα (Figura 22-3), esse sinal reflete os potenciais de ação gerados nas fibras do grupo I e nos neurônios motores que inervam os músculos esqueléticos. A sensação é pouco percebida pelo sujeito na região inervada.

Um segundo sinal, a onda Aβ, aparece quando mais fibras grossas são recrutadas. Esse componente corresponde às fibras do grupo II da pele ou de nervos musculares e torna-se maior quando a intensidade do choque é aumentada. Em voltagens mais altas ainda, ocorre a ativação de axônios Aδ, que são fibras menores, e o estímulo torna-se doloroso, assemelhando-se a um choque elétrico produzido pela eletricidade estática. Voltagens suficientes para ativar fibras C amielinizadas evocam sensações de dor em queimação. A estimulação de neurônios motores inervando fusos musculares evoca uma leve ondulação, chamada de onda Aγ, mas torna-se difícil de discernir porque a velocidade de condução desses neurônios motores se sobrepõe à dos axônios sensoriais Aβ e Aδ.

O diagnóstico clínico de doenças que resultam da degeneração de fibras sensoriais ou da perda de neurônios motores também se baseia nesse conhecimento, utilizando a distribuição das velocidades de condução de fibras aferentes nos nervos periféricos para diagnosticar doenças. Em certas condições, a perda de axônios é seletiva; na neuropatia característica do diabetes, por exemplo, as fibras sensoriais de grande diâmetro degeneram. Essa perda seletiva é refletida na redução do potencial de ação composto, no retardo da condução nervosa e na diminuição da capacidade sensorial. Similarmente, na esclerose múltipla, as bainhas de mielina das fibras de grande diâmetro no sistema nervoso central degeneram, produzindo uma redução da condução nervosa ou falência da transmissão do impulso.

A velocidade de condução rápida no axônio do nervo periférico resolve dois problemas. Primeiro, proporciona

Choque fraco no nervo

Choque moderado no nervo

Choque forte no nervo

Choque muito forte no nervo

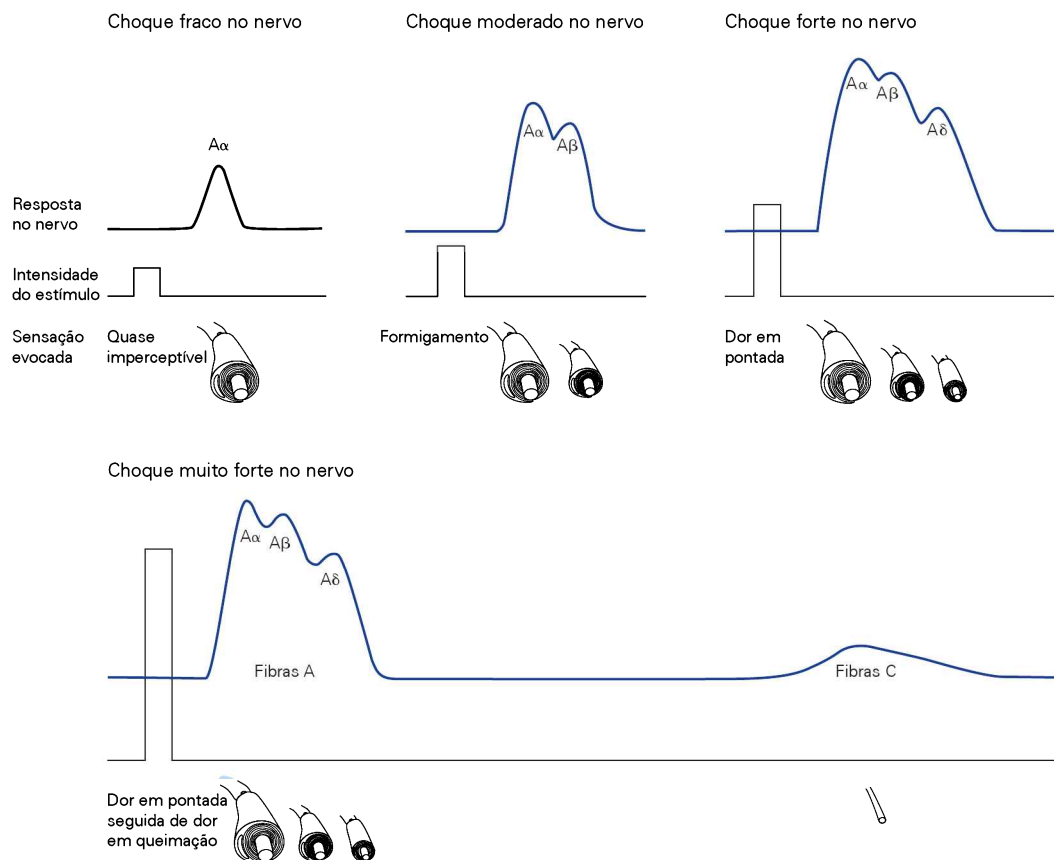



Figura 22-3 A velocidade de condução dos nervos periféricos é medida clinicamente a partir dos potenciais de ação compostos. A estimulação elétrica de um nervo periférico em diferentes intensidades ativa diferentes tipos de fibras nervosas. Os potenciais de ação de todos os axônios estimulados por determinada quantidade de corrente são somados para criar o potencial de ação composto. As velocidades de condução distintas de classes de axônios sensoriais e motores diferentes produzem múltiplas deflexões. (Adaptada, com permissão, de Erlanger e Gasser, 1938.)

uma retroalimentação sensorial mais rápida, que é necessária para o controle motor. Maiores velocidades de condução ocorrem nas fibras aferentes dos músculos que sinalizam a velocidade de contração, o comprimento e a força muscular. Qualquer atraso nesse sinal de retroalimentação pode causar uma instabilidade, o que provavelmente explica por que as fibras que inervam o fuso apresentam diâmetros maiores do que outros axônios periféricos.

A dispersão da condução aponta um segundo problema significativo, já que a velocidade de condução varia entre as fibras aferentes. O disparo sincronizado de um conjunto de neurônios torna-se dessincronizado no momento em que os potenciais de ação atingem as células pós-sinápticas, fenômeno que é proporcional ao retardo na condução média e à variação nas velocidades de condução. Quando a via é longa ou a velocidade de condução é baixa, pode ocorrer um grande retardo na condução do sinal, e essa dessincronização pode ser substancial.

Como regra, no sistema nervoso central, a velocidade de condução está relacionada com a necessidade de manter a sincronia. A disparidade no tempo de condução da ponta do dedo à medula espinal pode ser calculada pelas velocidades de condução dispostas na Tabela 22-1, considerando que a distância é de cerca de 0,8 m. Nas fibras C, os atrasos na velocidade de condução podem variar entre 0,8 e 1,8 s, apresentando um atraso médio de 1,3 s. Nessas fibras, a variação do tempo de chegada desses potenciais de ação é de cerca de 1 s; assim, eventos que envolvem uma frequência de disparos de mais de uma vez por segundo são considerados contínuos. Nas fibras Aα, os atrasos podem variar entre 7,5 e 12,5 ms, e o atraso médio é de 10 ms. Nessas fibras, os tempos de chegada variam por apenas 5 ms; portanto, nesse caso, os eventos podem ocorrer com uma frequência de 200 vezes por segundo sem haver sobreposição dos estímulos. A frequência-limite nas fibras Aδ é de cerca de 8 Hz, enquanto nas fibras Aβ é de 80 Hz. Considerando que a informação tátil é transmitida pelas fibras aferentes Aβ, que mantêm uma sincronia dentro de 12 ms, isso garante, por exemplo, a uma pessoa cega explorar com os dedos um padrão de pontos em Braille a taxas notáveis de até 100 mm/s, sem perder informações táteis.

Muitos receptores especializados são utilizados pelo sistema somatossensorial

O tipo de receptor expresso no terminal do neurônio sensorial determina o tipo de estímulo detectado pelo neurônio. Os axônios periféricos dos nervos sensoriais que medeiam o tato e a propriocepção terminam em uma cápsula não neural. Eles são excitados por estímulos mecânicos que comprimem ou deformam fisicamente a superfície receptora. Ao contrário, os axônios periféricos dos neurônios que detectam estímulos nocivos, térmicos ou químicos possuem terminais não encapsulados com múltiplas ramificações.

Quando um receptor somático é ativado por um estímulo apropriado, o terminal no neurônio sensorial é despolarizado. Estímulos de força suficiente produzem potenciais de ação que são transmitidos ao longo das ramificações periféricas do axônio e na ramificação central que termina na medula espinal ou no tronco encefálico.

Uma variedade de receptores morfologicamente especializados está envolvida com as várias submodalidades somatossensoriais. Por exemplo, o nervo mediano, que inerva a pele da mão e alguns dos músculos que controlam a mão, contém dezenas de milhares de fibras nervosas que podem ser classificadas em 30 tipos funcionais. Desses, 22 tipos são fibras aferentes (axônios sensoriais que conduzem impulsos para a medula espinal) e 8 tipos são fibras eferentes (axônios motores que conduzem impulsos da medula espinal para os músculos esqueléticos, os vasos sanguíneos e as glândulas sudoríparas). As fibras aferentes transmitem sinais de oito tipos de mecanorreceptores cutâneos que são sensíveis a diferentes tipos de deformação da pele; cinco tipos de proprioceptores que sinalizam informação sobre a força muscular, o comprimento muscular e o ângulo da articulação; quatro termorreceptores que informam a temperatura dos objetos que tocam a pele; quatro nociceptores que sinalizam estímulos potencialmente lesivos; e no mínimo um tipo de receptor de prurido. Os principais grupos de receptores dentro de cada submodalidade estão listados na Tabela 22-2.

Os mecanorreceptores medeiam o tato e a propriocepção

Os mecanorreceptores são sensíveis à deformação física do tecido no qual eles se encontram. A distensão mecânica, como a pressão da pele ou o alongamento muscular, é transduzida em energia elétrica pela ação física do estímulo nos canais de cátions na membrana. A estimulação mecânica deforma a proteína do receptor, abrindo, assim, canais iônicos sensíveis ao estiramento, e aumenta a condutância do Na^+ e do Ca^{2+} que despolariza o neurônio receptor. A remoção do estímulo alivia o estresse mecânico no receptor e permite o fechamento dos canais sensíveis ao estiramento.

Alguns canais iônicos mecanorreceptores são ativados diretamente por forças aplicadas ao tecido, permitindo rápida ativação e inativação. Por exemplo, o receptor denominado corpúsculo de Pacini na pele pode responder à vibração de frequências tão altas quanto 500 Hz, disparando um impulso para cada ciclo vibratório. Isso significa que o receptor é capaz de disparar um impulso a cada 2 ms por períodos sustentados.

Vários mecanismos para a ativação direta dos canais iônicos mecanorreceptores têm sido propostos. Alguns mecanorreceptores parecem responder a forças transmitidas pela tensão nos lipídeos na membrana plasmática (Figura 22-4A). Esse pode ser o mecanismo para a detecção do edema celular, que tem um papel importante na osmorregulação.

Outro mecanismo para a ativação direta de mecanorreceptores é a ligação do canal ao tecido circundante da pele ou da membrana das células musculares por proteínas estruturais. O acoplamento extracelular é elástico e com frequência representado como uma mola, enquanto a porção intracelular do canal é ancorada diretamente nas proteínas do citoesqueleto (Figura 22-4B). A abertura direta do canal nesse modelo pode ser produzida por forças perpendiculares ou paralelas à membrana celular receptora que tensionam a proteína acoplada extracelularmente. Esse tipo

Tabela 22-2 Tipos de receptores ativos na sensação somática

Tipo de receptor	Grupo da fibra[1]	Nome da fibra	Modalidade
Mecanorreceptores cutâneos e subcutâneos			Tato
Corpúsculo de Meissner	Aα, β	AR1	Afago, vibração
Célula de Merkel	Aα, β	AL1	Pressão, textura
Corpúsculo de Pacini[2]	Aα, β	AR2	Vibração
Terminação de Ruffini	Aα, β	AL2	Estiramento da pele
Folículos pilosos, pelos	Aα, β	G1, G2	Afago, vibração
Pelos finos	Aδ	D	Leve afago
Receptor de campo	Aα, β	F	Estiramento da pele
Mecanorreceptor C	C		Afago, toque erótico
Receptores térmicos			Temperatura
Receptores de frio	Aδ	III	Pele resfriada (< 25°C)
Receptores de calor	C	IV	Pele aquecida (> 35°C)
Nociceptores de calor	Aδ	III	Temperatura muito quente (> 45°C)
Nociceptores de frio	C	IV	Temperatura muito fria (< 5°C)
Nociceptores			Dor
Mecânicos	Aδ	III	Dor em pontada, aguda
Mecânico-térmicos (calor)	Aδ	III	Dor em queimação
Mecânico-térmicos (frio)	C	IV	Dor em congelamento
Polimodais	C	IV	Dor em queimação, lenta
Mecanorreceptores musculares e esqueléticos			Propriocepção do membro
Fuso muscular primário	Aα	Ia	Comprimento muscular e velocidade
Fuso muscular secundário	Aβ	II	Alongamento muscular
Órgão tendinoso de Golgi	Aα	Ib	Contração muscular
Receptores na cápsula articular	Aβ	II	Ângulo articular
Terminações livres sensíveis ao estiramento	Aδ	III	Excesso de estiramento ou força

[1]Ver Tabela 22-1.
[2]Os corpúsculos de Pacini também estão localizados no mesentério, entre as camadas de músculo, e nas membranas interósseas.

de abertura direta do canal pode ser usado pelas células pilosas da orelha interna. Acoplamentos mecânicos similares entre a pele e os mecanorreceptores cutâneos têm sido propostos.

Do mesmo modo, o acoplamento mecânico dos terminais nervosos sensoriais ao músculo esquelético ou aos tendões é considerado a base da propriocepção. Infelizmente, é difícil de isolar esses receptores para análise bioquímica, pois são incorporados em tecidos não neurais; assim, as proteínas envolvidas na transdução não foram identificadas em mamíferos. Estudos em invertebrados sugerem que as moléculas de transdução para a mecanossensação na pele e no músculo podem pertencer à superfamília da degenerina, que inclui canais iônicos relacionados a canais de Na^+ do epitélio de vertebrados.

Alguns canais iônicos mecanorreceptores são ativados indiretamente por vias de segundos mensageiros. Nesse caso, o sensor de força na membrana celular do receptor é uma proteína diferente do canal iônico (Figura 22-4C). Uma variedade de mensageiros intracelulares sinaliza a estimulação do sensor para o canal iônico, causando a abertura do canal. Ao contrário da ativação direta, a via indireta demora mais para ser ativada e inativada, frequentemente durando mais que o estímulo. A maior vantagem do mecanismo de segundos mensageiros é que o sinal sensorial é amplificado; a condutância de muitos canais iônicos pode ser afetada pela ativação de uma única molécula do sensor na célula receptora. Essas propriedades são consistentes com as respostas de receptores de dor, sensíveis ao dano mecânico da pele, como um beliscão, ou a distensão excessiva de uma víscera. David Corey e colaboradores sugeriram que essas sensações sejam mediadas por receptores TRPV4, uma classe de receptores de potencial de receptor transitório (TRP, de *transient receptor potential*) que também estão envolvidos nas sensações térmicas (ver a seguir).

O órgão terminal não neuronal que circunda a terminação nervosa em um mecanorreceptor deve ser deformado de maneira específica para excitar o nervo. Por exemplo, receptores individuais podem responder seletivamente a pressão ou movimento e podem detectar a direção da força aplicada à pele, às articulações ou às fibras musculares. O órgão terminal pode também amplificar ou modular a sensibilidade do receptor ao deslocamento mecânico.

A pele tem oito tipos de mecanorreceptores que são responsáveis pelo sentido do tato (ver Tabela 22-2). Eles são descritos brevemente aqui e em mais detalhes no Capítulo 23. A pele glabra das mãos e dos pés contém quatro tipos de mecanorreceptores: corpúsculos de Meissner, células de Merkel, corpúsculos de Pacini e terminações de Ruffini (Figura 22-5). Dois desses receptores são classificados como de adaptação lenta (AL), pois continuam a disparar em resposta à pressão estável na pele. Os outros receptores são classificados como de adaptação rápida (AR), respondendo ao movimento na pele, mas não à pressão estável. Eles também diferem no tamanho do receptor e em sua localização na pele.

As células de Merkel são inervadas por fibras de adaptação lenta tipo 1 (AL1). Elas sinalizam a quantidade de pressão aplicada à pele e são particularmente sensíveis a bordas, cantos e pontas. Elas distinguem texturas e têm

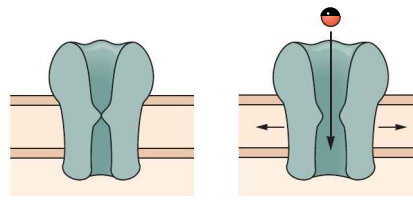
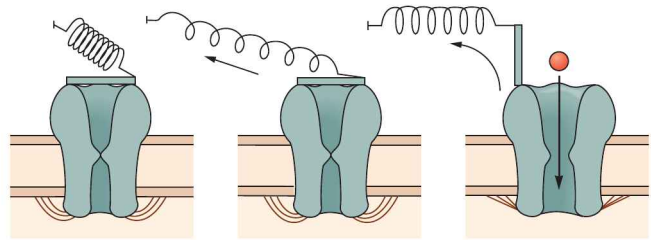
A Ativação direta por meio de tensão nos lipídeos

B Ativação direta por meio de proteínas estruturais

C Ação indireta por meio de proteínas estruturais da membrana

Figura 22-4 Os canais iônicos nos nos terminais nervosos mecanorreceptores são ativados por estímulos mecânicos que estiram ou deformam a membrana celular. O deslocamento mecânico leva à abertura do canal, permitindo o influxo de cátions. (Modificada, com permissão, de Lin e Corey, 2005.)

A. Canais podem ser diretamente ativados por forças transmitidas pela tensão lipídica na membrana celular, como o inchaço celular por osmose.

B. Forças transmitidas por proteínas estruturais ligadas a canais iônicos podem também ativar diretamente os canais. As proteínas de ligação podem ser extracelulares (ligadas ao tecido circundante) ou intracelulares (ligadas ao citoesqueleto), ou de ambos os tipos.

C. Canais podem ser indiretamente ativados por forças transmitidas ao sensor de força (uma proteína separada) na membrana. Um segundo mensageiro interno carrega o sinal sensorial da proteína mecanossensível para o canal.

um papel fundamental na capacidade de ler em Braille. Os terminais de Ruffini são inervados por fibras de adaptação lenta tipo 2 (AL2). Esses receptores respondem mais vigorosamente ao estiramento do que à pressão sobre a pele, e como consequência são particularmente sensíveis à forma de objetos grandes mantidos nas mãos. Eles também sinalizam movimentos dos dedos e de outras articulações que distendem a pele sobrejacente.

Os corpúsculos de Meissner são inervados por fibras de adaptação rápida tipo 1 (AR1). Esses receptores detectam o contato inicial da mão com os objetos, o deslizamento dos objetos mantidos nas mãos, o movimento das mãos sobre superfícies texturizadas e a vibração de baixa frequência. Os corpúsculos de Pacini são inervados por fibras de adaptação rápida tipo 2 (AR2). O receptor é grande, com uma cápsula que lembra uma cebola e que circunda o terminal axonal. Ele responde ao movimento em escala nanométrica e é sensível à vibração de alta frequência. O papel mais importante dos corpúsculos de Pacini é a detecção da vibração de instrumentos, objetos ou sondas mantidas nas mãos.

A pele pilosa possui todos os mecanorreceptores da pele glabra, exceto o corpúsculo de Meissner; os aferentes dos folículos pilosos têm uma função similar à dos corpúsculos de Meissner. Esses aferentes foliculares inervam de 10 a 30 pelos em uma área de 1 a 2 cm^2 e são sensíveis ao movimento do pelo, mas não à pressão estática. Outros mecanorreceptores da pele com pelos incluem receptores de campo, que são muito sensíveis ao movimento da pele, e mecanorreceptores de baixo limiar, inervados pelas fibras C, que respondem ao toque leve sobre a pele e que, acredita-se, medeiem o tato erótico.

Os proprioceptores informam a atividade muscular e a posição das articulações

Os mecanorreceptores presentes nos músculos e nas articulações transmitem informações sobre a postura e os movimentos do corpo, tendo um importante papel na propriocepção e no controle motor. Esses proprioceptores incluem dois tipos de sensores do comprimento muscular, as terminações do fuso muscular tipo Ia e II; um sensor de força muscular, o órgão tendinoso de Golgi; e receptores na cápsula articular, que transduzem a tensão na cápsula articular.

O fuso muscular consiste em um feixe de fibras musculares finas, denominadas fibras intrafusais, que são alinhadas paralelas às fibras maiores do músculo e são envolvidas dentro de uma cápsula (Figura 22-6A). As fibras intrafusais são entrelaçadas por um par de axônios sensoriais que detectam a extensão muscular devido à presença de canais iônicos mecanorreceptores nos terminais nervosos. Os músculos intrafusais também são inervados por neurônios motores que determinam a contração muscular. (Ver Quadro 35-1 para detalhes sobre os fusos musculares.)

Embora o potencial de receptor e as taxas de disparo dos axônios sensoriais sejam proporcionais ao compri-

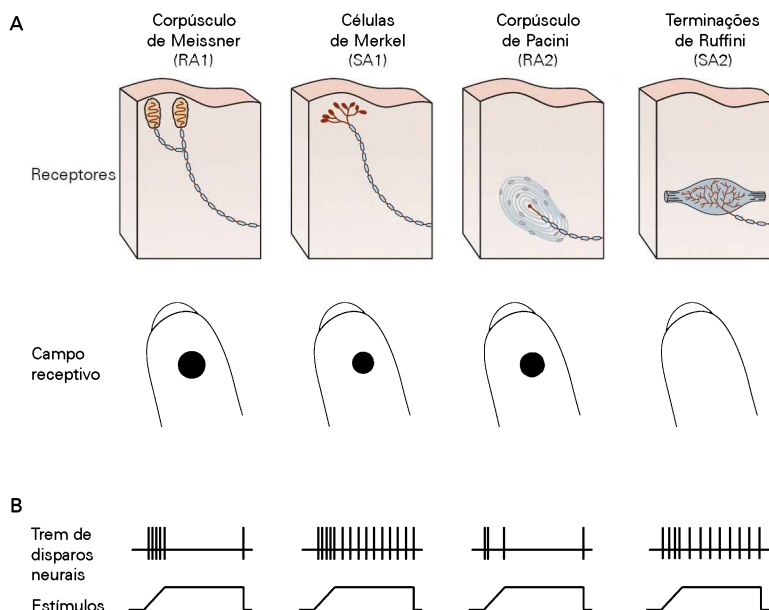



Figura 22-5 O tato na mão humana é mediado por quatro tipos de mecanorreceptores. Os terminais das fibras nervosas sensoriais mielinizadas que inervam a mão são cercados por estruturas especializadas que detectam o contato com a pele. Os receptores diferem na morfologia, no padrão de inervação, na localização na pele, no tamanho do campo receptivo e nas respostas fisiológicas ao tato. (Adaptada, com permissão, de Johansson e Vallbo, 1983.)

A. As camadas superficiais e profundas da pele glabra (sem pelos) das mãos contêm tipos diferentes de mecanorreceptores. As camadas superficiais contêm células receptoras pequenas: os corpúsculos de Meissner e as células de Merkel. As fibras nervosas sensoriais que inervam esses receptores têm ramificações terminais, de modo que cada fibra inerva vários receptores de um tipo. As camadas profundas da pele e do tecido subcutâneo contêm receptores grandes: os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini. Cada um desses receptores é inervado por uma única fibra nervosa, e cada fibra inerva somente um receptor. O campo receptivo do mecanorreceptor reflete a localização e a distribuição de seus terminais na pele. Os receptores do tato nas camadas superficiais da pele têm campos receptivos menores que aqueles das camadas profundas. (**AR1**, de adaptação rápida tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta tipo 1; **AL2** de adaptação lenta tipo 2.)

B. As fibras nervosas que inervam cada tipo de mecanorreceptor respondem diferentemente quando ativadas. Os trens de espigas (potenciais de ação) mostram as respostas de cada tipo de nervo quando seu receptor é ativado por uma pressão constante sobre a pele. As fibras do tipo AR que inervam os corpúsculos de Meissner e de Pacini se adaptam rapidamente à estimulação constante, enquanto as fibras de AL que inervam as células de Merkel e as terminações de Ruffini se adaptam lentamente.

mento muscular (Figura 22-6B), essas respostas podem ser moduladas por centros encefálicos superiores que regulam a contração dos músculos intrafusais. Dessa maneira, os aferentes no fuso são capazes de sinalizar a amplitude e a velocidade dos movimentos voluntários gerados internamente, bem como o deslocamento passivo do membro por forças externas.

Os órgãos tendinosos de Golgi, localizados entre os músculos esqueléticos e os tendões, medem as forças geradas pela contração muscular. (Ver Quadro 35-3 para detalhes acerca dos órgãos tendinosos de Golgi.) Embora esses receptores tenham um papel importante nos circuitos reflexos que modulam a força muscular, eles parecem contribuir pouco para a sensação consciente da atividade muscular. Experimentos psicológicos nos quais músculos estão fatigados ou parcialmente paralisados demonstraram que a força muscular percebida está relacionada principalmente ao esforço gerado no sistema nervoso central e não à força muscular efetiva.

Receptores articulares têm pouco ou nenhum papel na sensação postural do ângulo articular. Em vez disso, a percepção do ângulo das articulações proximais, como o cotovelo e o joelho, depende de sinais aferentes dos receptores dos fusos musculares e do comando motor eferente. Também, a sensação consciente da posição dos dedos e da forma da mão depende de receptores de estiramento na pele, bem como dos fusos musculares e possivelmente dos receptores articulares.

Os nociceptores medeiam a dor

Os receptores que respondem seletivamente aos estímulos que podem danificar os tecidos são chamados de *nociceptores* (do latim *nocere,* ferir). Eles respondem diretamente a estímulos mecânicos e térmicos, e indiretamente a outros estímulos, via mediadores químicos liberados das células no tecido lesionado. Os nociceptores sinalizam dano tecidual iminente e, o mais importante, fornecem um lembrete constante dos tecidos que já estão lesionados e devem ser protegidos.

Nociceptores na pele, no músculo, nas articulações e nas vísceras dividem-se em duas grandes classes de receptores, com base na mielinização de suas fibras aferentes. Nociceptores inervados pelas fibras Aδ produzem dor de latência curta que é descrita como aguda e em pontada. Em sua maioria, são chamados de nociceptores mecânicos, pois são excitados por objetos pontiagudos que penetram,

A Fuso muscular

B Potencial de receptor no nervo

C Resposta de um único canal ao estiramento

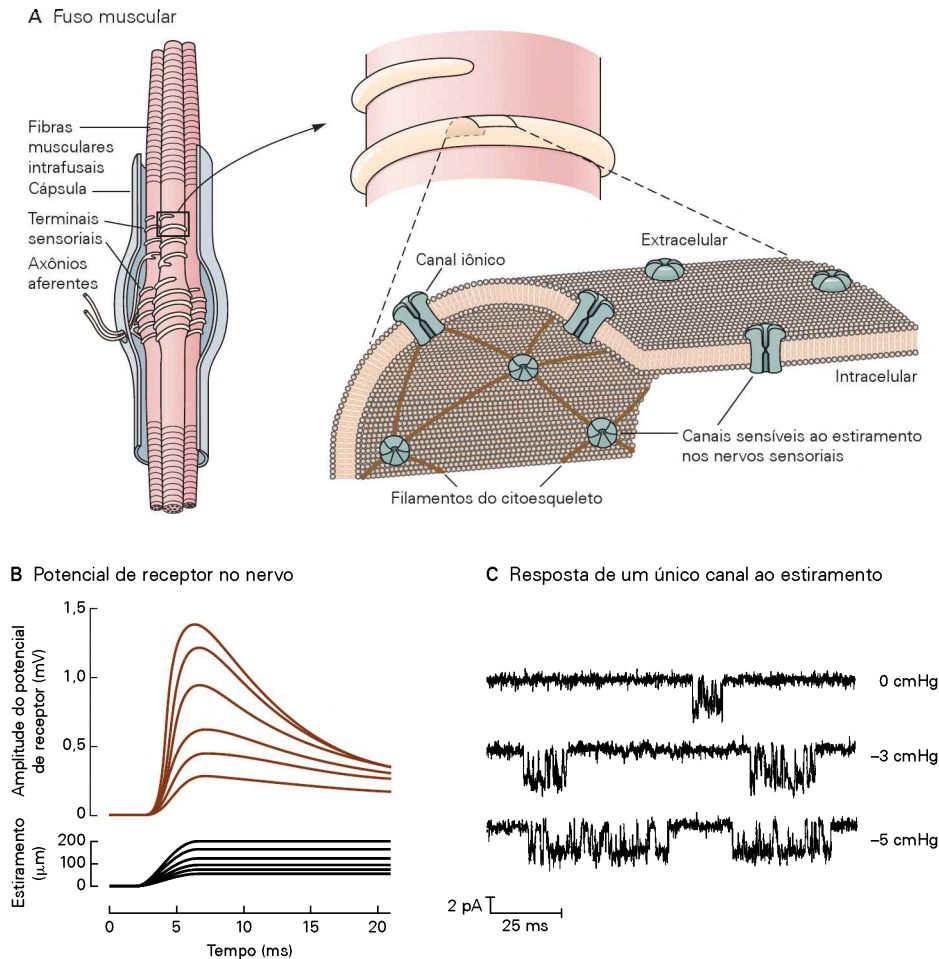



Figura 22-6 O fuso muscular é o principal receptor que medeia a propriocepção.

A. O fuso muscular está localizado dentro do músculo esquelético e é excitado pelo estiramento muscular. Ele consiste em um conjunto de fibras musculares finas (intrafusais) entrelaçadas por um par de axônios sensoriais, sendo também inervado por muitos axônios motores (não mostrados) que produzem a contração das fibras intrafusais. Os canais iônicos sensíveis ao estiramento nos terminais nervosos sensoriais são ligados ao citoesqueleto pela proteína espectrina. (Adaptada, com permissão, de Sachs, 1990.)

B. O potencial de receptor despolarizante registrado em um grupo de fibras Ia que inervam o fuso muscular (**registro superior**) é proporcional à velocidade e à amplitude do estiramento muscular paralelo aos miofilamentos (**registro inferior**). Quando o estiramento é mantido em um comprimento fixo, o potencial de receptor decai a valores mais baixos. (Adaptada, com permissão, de Ottoson e Shepherd, 1971.)

C. Registros usando fixação de membrana (*patch clamp*) de um único canal sensível ao estiramento nos miócitos. A pressão é aplicada à membrana celular do receptor por sucção. Em repouso (**registro de cima**), o canal abre-se esporadicamente por intervalos curtos. Quando a pressão aplicada à membrana aumenta (**registro de baixo**), o canal abre-se com mais frequência e permanece em estado aberto por mais tempo. Isso permite que mais corrente flua para dentro da célula receptora, resultando em níveis mais altos de despolarização. (Adaptada, com permissão, de Sachs, 1990.)

comprimem ou beliscam a pele (Figura 22-7). Muitas dessas fibras Aδ também respondem ao calor nocivo que pode queimar a pele.

Os nociceptores inervados pelas fibras C produzem dor lenta e em queimação, que é difusamente localizada e pouco tolerada. Os tipos mais comuns são os nociceptores polimodais, que respondem a uma variedade de estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos, como beliscão ou punção, calor ou frio e substâncias químicas irritantes aplicadas à pele. A estimulação elétrica dessas fibras em seres humanos evoca uma sensação prolongada de dor em queimação. Nas vísceras, os nociceptores são ativados por distensão ou inchaço, produzindo sensações de dor intensa.

Os receptores térmicos detectam mudanças na temperatura da pele

Embora o tamanho, a forma e a textura dos objetos segurados na mão possam ser percebidos visualmente, bem como pelo tato, as qualidades térmicas dos objetos são unicamente somatossensoriais. Os seres humanos reconhecem quatro tipos diferentes de sensações térmicas: frio (gelado), fresco, morno e quente. Essas sensações resultam da diferença entre a temperatura externa do ar ou dos objetos em contato com o corpo e a temperatura normal da pele de cerca de 32ºC.

Embora os seres humanos sejam muito sensíveis a mudanças súbitas na temperatura da pele, normalmente

A Sonda com a ponta arredondada

Registro na fibra aferente

100
50
30

Força (gramas)

B Picada de agulha

100
50
30

C Beliscão com uma pinça em serra

Beliscão

1 s

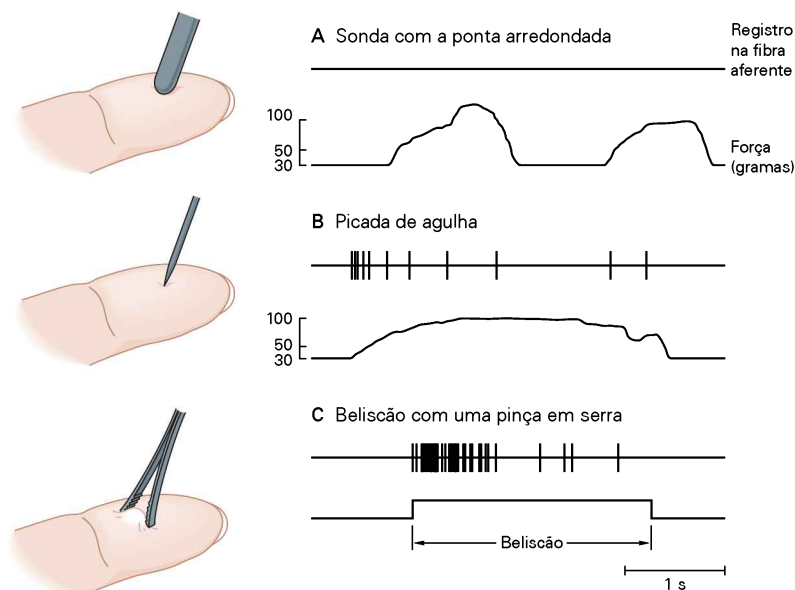



Figura 22-7 Os nociceptores mecânicos respondem a estímulos que pressionem, perfurem ou belisquem a pele. As sensações de dor aguda forte resultam da estimulação de fibras Aδ que possuem terminações nervosas livres na pele. Esses receptores respondem a objetos cortantes que perfurem a pele (**B**), mas não a uma pressão forte de uma sonda arredondada (**A**). As respostas mais fortes são produzidas pelo aperto da pele com uma pinça em serra que danifica o tecido na região do contato (**C**). (Adaptada, com permissão, de Perl, 1968.)

não há consciência da ampla oscilação na temperatura da pele que ocorre quando os vasos sanguíneos cutâneos se dilatam ou contraem para eliminar ou conservar o calor do corpo. Se a temperatura da pele muda vagarosamente, não percebemos as mudanças na faixa de 31° a 36°C. Abaixo de 31°C, a sensação progride do fresco para o frio e, por fim, começando entre 10° a 15°C, para a dor. Acima de 36°C, a sensação progride do morno para o quente e, então, a partir de 45°C, para a dor.

As sensações térmicas resultam da atividade combinada de seis tipos de fibras aferentes: receptores de frio de baixo e alto limiar, receptores para temperaturas normais e mornas e duas classes de nociceptores de calor. As fibras dos receptores de frio de baixo limiar são de pequeno diâmetro, fibras Aδ mielinizadas com terminais não mielinizados, dentro da epiderme. Elas são cerca de 100 vezes mais sensíveis às quedas bruscas na temperatura da pele do que às mudanças graduais. Essa sensibilidade extrema a mudanças permite aos seres humanos detectar uma corrente de ar vinda de uma janela aberta distante. As fibras dos receptores de frio de alto limiar são muito menos sensíveis a pequenas mudanças envolvendo diminuição de temperatura, mas podem sinalizar o resfriamento rápido da pele mesmo abaixo de 0°C.

As diferentes sensações de frio podem ser experimentadas segurando-se um cubo de gelo. Durante os primeiros cinco segundos, a sensação progride do fresco ao frio. Após 10 segundos, a sensação torna-se progressivamente dolorosa. Se o gelo é segurado por mais tempo, a sensação começa a incluir uma qualidade de dor profunda. Os receptores de baixo e alto limiar são responsáveis pelas sensações iniciais, enquanto a dor causada pelas baixas temperaturas provavelmente resulta da ativação dos receptores dentro dos vasos sanguíneos.

Os receptores para temperaturas mornas estão localizados nos terminais das fibras C, os quais terminam na derme. Diferentemente dos receptores de frio, os receptores para morno agem como simples termômetros; suas taxas de disparo sobem monotonicamente com o aumento da temperatura da pele até o limiar de dor e tornam-se saturados em temperaturas altas. Assim, não podem desempenhar um papel na sinalização da dor pelo calor. Esses receptores são muito menos sensíveis a mudanças rápidas na temperatura da pele do que os receptores de frio. Consequentemente, os seres humanos são menos responsivos ao aquecimento que ao refriamento; o limiar para detectar aquecimento brusco da pele, mesmo no indivíduo mais sensível, é em torno de 0,1 grau centígrado.

Os nociceptores de calor são ativados por temperaturas que excedem 45°C e são inativados pelo resfriamento da pele. A dor em queimação causada por altas temperaturas é transmitida pelas fibras Aδ mielinizadas e pelas fibras C amielinizadas.

Estudos recentes desenvolvidos por David Julius e colaboradores revelaram que estímulos térmicos ativam classes específicas de canais iônicos TRP na membrana. Esses receptores são canais de cátion não seletivos, similares em estrutura a canais dependentes de voltagem. Eles têm quatro subunidades proteicas, cada uma contendo seis domínios transmembrana, com um poro entre o quinto e o sexto segmento. Ambos os terminais C e N estão localizados no citoplasma. Canais receptores TRP individuais são distinguidos por sua sensibilidade ao calor e ao frio, mostrando um brusco aumento na condutância aos cátions quando seu limiar térmico é excedido (Figura 22-8). Seus nomes especificam a subfamília genética de receptores TRP e o número do membro. Exemplos incluem o TRPV1 (para o TRP baunilhoide-1, ou vaniloide, segundo alguns

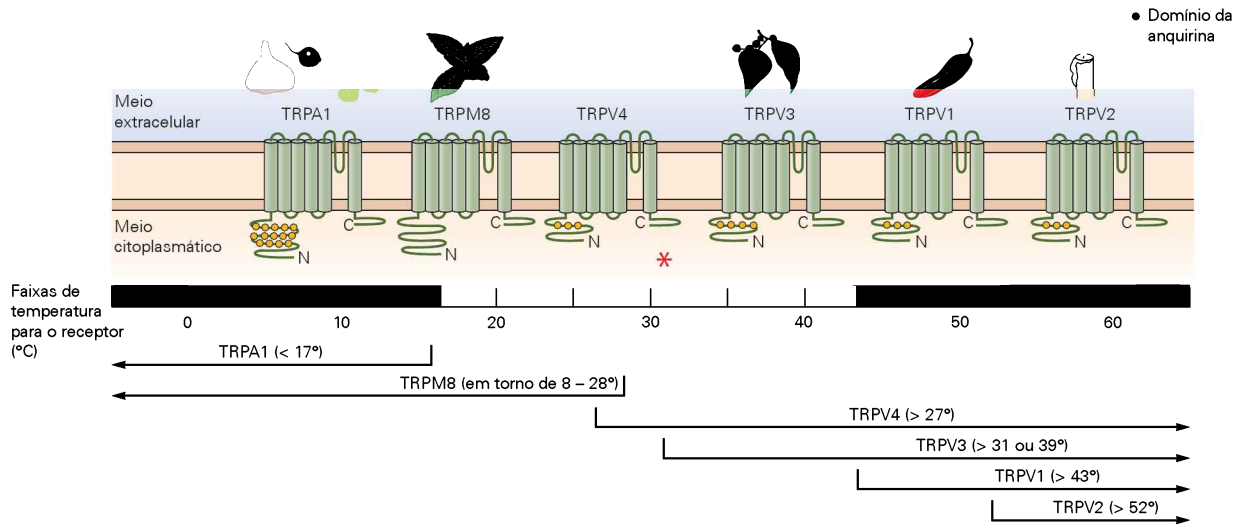



Figura 22-8 Canais iônicos de potencial de receptor transitório. Os canais de potencial de receptor transitório (TRP) são proteínas de membrana com seis domínios transmembrana. Um poro é formado entre o quinto (S5) e o sexto (S6) segmento. As porções C e N-terminais estão localizadas no meio citoplasmático. Muitos desses receptores contêm repetições anquirinas nos domínios N-terminais e um motivo comum contendo 25 aminoácidos adjacente ao S6 no domínio C-terminal. Todos os canais TRP são ativados por temperatura e por vários ligantes químicos, mas tipos diferentes respondem a variações distintas de temperaturas e têm limiares diferentes de ativação. No mínimo seis tipos de receptores TRP têm sido identificados nos neurônios sensoriais. A sensibilidade térmica de um neurônio é determinada por determinados receptores TRP expressos nos terminais nervosos. A 32°C, na temperatura da pele em repouso (asterisco), somente os receptores TRPV4 e alguns TRPV3 são estimulados. Os receptores TRPA1 e TRPM8 são ativados por estímulos de resfriamento e frio. Os receptores TRPM8 também respondem a mentol e hortelã; os receptores TRPA1 respondem a vegetais do gênero *Allium*, como o alho e os rabanetes. Os receptores TRPV3 são ativados pelos estímulos de calor e também se ligam à cânfora. Os receptores TRPV1 e TRPV2 respondem à temperatura elevada e produzem sensações de dor em queimação. Os receptores TRPV1, mas não os TRPV2, ligam-se à capsaicina, que medeia a sensação de queimação das pimentas fortes. Os receptores TRPV4 são ativados em temperaturas normais da pele e respondem ao tato. (Adaptada, com permissão, de Jordt, McKemy e Julius, 2003; Dhaka, Viswanath e Patapoutian, 2006.)

autores), o TRPM8 (para o TRP melastatina-8) e o TRPA1 (para o TRP anquirina-1*).

Duas classes de receptores TRP são ativadas por temperaturas frias e inativadas pelo aquecimento. Os receptores TRPM8 respondem a temperaturas abaixo de 25ºC; essas temperaturas são percebidas como fresco ou frio. Os receptores TRPA1 têm limiares abaixo de 17ºC; esse intervalo é descrito como frio ou gelado. Ambos os receptores, TRPM8 e TRPA1, são expressos nos terminais de alto limiar para o frio, enquanto apenas os receptores TRPM8 são expressos nos terminais de baixo limiar para o frio.

Quatro tipos de receptores TRP são ativados por temperaturas mornas ou quentes e inativados pelo resfriamento. Os receptores TRPV3 são expressos em fibras para o morno; eles respondem ao aquecimento da pele acima de 35ºC e geram sensações que variam de morno a quente. Os receptores TRPV1 e TRPV2 respondem a temperaturas que excedem 45ºC e medeiam sensações de dor em queimação; eles são expressos em nociceptores de calor. Os receptores TRPV4 são ativados por temperaturas acima de 27ºC, correspondendo à sensação de temperaturas normais da pele. Eles podem ter um papel na sensação de tato.

O papel dos receptores TRP na sensação térmica foi descoberto por análises de substâncias naturais, como a capsaicina e o mentol, que produzem sensações de queimação e resfriamento quando aplicadas à pele ou injetadas subcutaneamente. A capsaicina, o componente ativo da pimenta, tem sido extensivamente usada para ativar aferentes nociceptivos que medeiam sensações de dor em queimação. Esses estudos indicam que vários receptores TRP também se ligam a outras moléculas que induzem sensações dolorosas, como toxinas, venenos e substâncias liberadas por tecidos em situação de doença ou lesão. Essas substâncias agem por modificação covalente de cisteínas nas proteínas do canal TRP.

O prurido é uma sensação cutânea distinta

O prurido é uma experiência sensorial comum que é restrita à pele, à conjuntiva ocular e às mucosas. O prurido tem algumas propriedades em comum com a dor, e até recentemente pensava-se que resultasse de uma baixa taxa de disparo de fibras nociceptivas. Como a dor, o prurido é inerentemente desagradável, qualquer que seja sua intensidade; mesmo induzindo dor, tenta-se eliminá-lo coçando. Quando a condução nervosa é bloqueada com pressão, o prurido persiste até que as fibras amielínicas mais lentas parem de disparar.

O prurido pode ser induzido pela injeção de histamina ou por procedimentos que liberem histamina endógena, o que sugere que os transdutores sejam ligados aos recepto-

* N. de R.T. Conforme comentado em nota no Capítulo 55, em inglês essa proteína é denominada *ankyrin*, com base na palavra grega que se refere a âncora, *ankyres*, por isso sua tradução para anquirina. Alguns textos em português utilizam anquirina, pela fonética.

res de histamina. A injeção intradérmica de uma grande dose de histamina produz prurido intenso que persiste por dezenas de minutos, mas produz somente dor moderada, uma forte indicação de que o prurido não seja o resultado de baixos níveis de disparo nos nociceptores polimodais. Em vez disso, o prurido parece ser mediado por uma classe de fibras C recentemente descoberta, que possui uma velocidade de condução muito baixa (0,5 m/s) e propriedades fisiológicas semelhantes em seu curso temporal ao prurido evocado pela histamina.

As sensações viscerais representam o estado de vários órgãos internos

As sensações viscerais são importantes fisiologicamente, pois acionam muitos tipos de comportamentos fundamentais para a sobrevivência, como respiração, fome, sede, excitação sexual e cópula. Após um minuto sem respirar, a necessidade de obter ar, os sentimentos de sufocamento e a necessidade de aliviar essa sensação tornam-se objetivos comportamentais prementes. Essas sensações permitem segurar a respiração quando necessário, com o conhecimento de que os sinais sensoriais internos avisarão quando isso não for mais seguro. A sede e a fome também proporcionam uma motivação para beber e comer; elas dominam o comportamento quando se está sem água e comida por períodos que ameaçam a sobrevivência.

As sensações viscerais ligadas diretamente à sobrevivência resultam de sensores periféricos e centrais. As sensações associadas à necessidade de respirar, por exemplo, se originam dos sensores de pressão parcial de oxigênio (PO_2) e de pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) nos corpos carotídeos associados às artérias carótidas e dos receptores PCO_2 nos centros respiratórios do bulbo e do hipotálamo (ver Capítulo 45). Danos a esses centros bulbares resultam em apneia (síndrome de Ondine) e com frequência levam à morte pela falha da respiração automática durante o sono.

A fome origina-se da interação entre os sinais dos quimiorreceptores hipotalâmicos, que respondem a uma variedade de moléculas no sangue, e os sinais do intestino, que indicam a presença ou a ausência de alimento (ver Capítulo 49). A sede resulta de mecanismos centrais cujo lugar é incerto e de sinais periféricos oriundos dos osmorreceptores localizados no fígado e dos receptores de distensão localizados nos vasos sanguíneos cardiopulmonares, que fornecem informação do volume sanguíneo (ver Capítulo 49).

A náusea, que ensina aos animais – incluindo humanos – que a comida é imprópria para o consumo, depende de receptores serotonérgicos vagais no intestino, bem como na área postrema no tronco encefálico. Os neurônios dentro da área postrema são capazes de perceber toxinas no sangue e no líquido cerebrospinal, pois essa região não possui barreira hematencefálica (ver Apêndice D).

As sensações associadas à excitação sexual e à copulação, que são essenciais para a sobrevivência das espécies, se originam de mecanorreceptores de baixo limiar na genitália e em outros lugares do corpo. Embora o componente central não esteja bem definido, estudos utilizando imageamento funcional e lesões experimentais sugerem que a área pré-óptica e o hipotálamo anterior sejam componentes importantes da excitação sexual (ver Capítulo 47).

As informações somatossensoriais entram no sistema nervoso central pelos nervos cranianos e espinais

A informação sensorial atinge o sistema nervoso central por meio de 31 nervos espinais, que entram por aberturas entre as vértebras da coluna vertebral, ou por meio de 12 nervos cranianos, que entram pelas aberturas no crânio. Os axônios aferentes e eferentes dentro dos nervos espinais originam-se das raízes dorsais e ventrais da medula espinal (ver Figura 16-3), que são ordenadas mais ou menos continuamente ao longo das superfícies dorsal e ventral de cada metade da medula espinal (ver Figura 16-2). Ao saírem, entre as vértebras, as raízes reúnem-se em nervos que são designados pela vértebra abaixo do forame através do qual eles passam (nervos cervicais) ou acima (nervos torácicos, lombares e sacrais).

A pele e os tecidos profundos inervados pelas fibras aferentes de um único nervo espinal constituem um *dermátomo* (Figura 22-9); os músculos inervados pelo mesmo nervo constituem um *miótomo*. Eles constituem a região da pele e do músculo afetada por dano a um único nervo espinal. Como há sobreposição dos dermátomos, frequentemente três nervos espinais adjacentes precisam ser bloqueados para induzir a anestesia de uma área da pele.

Nervos espinais individuais terminam em neurônios localizados em zonas específicas na substância cinzenta da medula espinal (ver Figura 16-1). Os neurônios espinais que recebem a entrada sensorial podem ser classificados em interneurônios, que terminam em outros neurônios espinais dentro do mesmo segmento ou em segmentos adjacentes, ou neurônios de projeção, que originam as grandes vias ascendentes que se projetam para centros superiores no encéfalo.

Todos, exceto um nervo espinal, contêm ambas as fibras nervosas aferentes e eferentes; a exceção é o nervo C1, que, em geral, tem somente axônios eferentes. Em contrapartida, 8 dos 12 nervos cranianos são puramente motores ou puramente sensoriais, servindo a sentidos especiais (olfatório, óptico e vestibulococlear). Os quatro nervos remanescentes (trigêmeo, facial, glossofaríngeo e vago) são mistos e juntos são responsáveis pelas mesmas sensações corporais dos nervos espinais. Como nos nervos espinais, os corpos das células dos nervos cranianos localizam-se no gânglio próximo ao ponto de entrada do nervo no sistema nervoso central.

Cada um dos nervos cranianos mistos tem um padrão distinto de terminações dentro do sistema nervoso central e cada um é responsável principalmente pela informação sensorial originada ou de vísceras ou da pele e dos músculos (ver Figura 45-5). O nervo trigêmeo transmite a informação sensorial dos músculos da mastigação e da pele da metade anterior da cabeça. Os nervos facial e glossofaríngeo inervam os botões gustatórios da língua, a pele da orelha e parte da pele da língua e da faringe. Os nervos glossofaríngeo e vago fornecem alguma informação cutânea, mas seu papel sensorial principal é visceral. A infor-

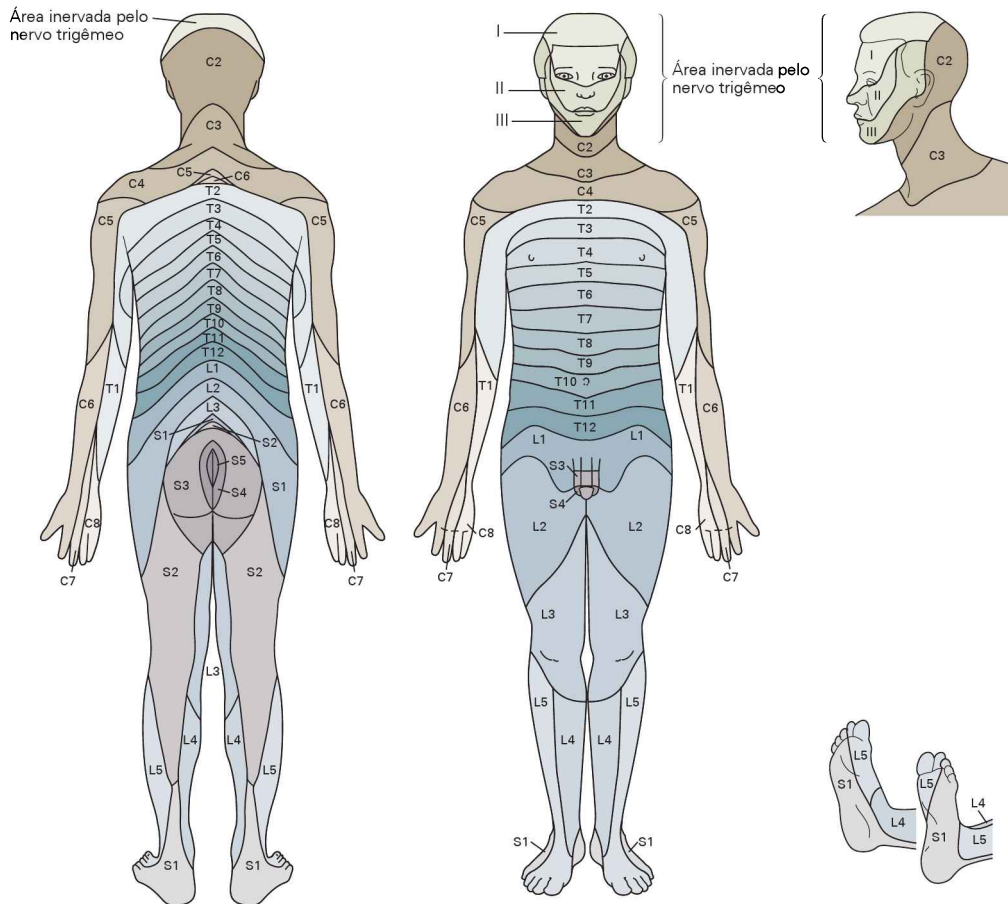



Figura 22-9 **Distribuição dos dermátomos.** Um dermátomo é uma área da pele e dos tecidos profundos inervada por uma única raiz dorsal. Os dermátomos dos 31 pares dos nervos da raiz dorsal são projetados na superfície do corpo e foram designados de acordo com os forames pelos quais cada nervo entra na medula espinal. As 8 raízes cervicais (C), as 12 torácicas (T), as 5 lombares (L), as 5 sacrais (S) e a única coccígea são numeradas rostrocaudalmente para cada divisão da coluna vertebral. A pele facial, a córnea, o escalpo, a dura-máter e as regiões intraorais são inervadas pelas divisões oftálmica (I), maxilar (II) e mandibular (III) do nervo trigêmeo (nervo craniano V). O nível C1 não tem raiz dorsal, somente uma raiz ventral (ou motora). Os mapas dos dermátomos fornecem uma ferramenta diagnóstica importante para a localização da lesão na medula espinal e nas raízes dorsais. Contudo, os limites dos dermátomos são menos nítidos do que os mostrados aqui, pois os axônios que compreendem uma raiz dorsal se originam de muitos nervos periféricos diferentes, e cada nervo periférico contribui com fibras para muitas raízes dorsais adjacentes.

mação cutânea e proprioceptiva dos quatro nervos entra no núcleo do trigêmeo; a informação visceral flui para o núcleo do trato solitário.

As informações somatossensoriais são conduzidas da medula espinal ao tálamo por vias paralelas

As fibras nervosas que transmitem várias submodalidades somatossensoriais de cada dermátomo são empacotadas juntas nos nervos periféricos à medida que entram no gânglio da raiz dorsal. Contudo, quando saem do gânglio e se aproximam da medula espinal, as fibras de grande e pequeno diâmetro se separam nas divisões mediais e laterais da medula espinal.

As divisões mediais incluem as fibras Aα e Aβ, mielinizadas e de grande diâmetro, que transmitem informações proprioceptivas e cutâneas de um dermátomo. A divisão lateral inclui fibras pequenas finamente mielinizadas Aδ e fibras amielinizadas C, que transmitem informações nociceptivas, térmicas e viscerais do mesmo dermátomo. Após entrarem na medula espinal, as fibras aferentes tornam-se mais segregadas de acordo com a modalidade e terminam em diferentes conjuntos funcionais de neurônios na substância cinzenta do mesmo segmento espinal ou do adjacente. Além disso, as fibras Aα e Aβ enviam um ramo importante para o bulbo através da coluna dorsal da medula espinal.

Em cada segmento espinal, a substância cinzenta é dividida em três regiões funcionalmente distintas: os cornos dorsal e ventral e a zona intermediária. Como regra, as fibras maiores (Aα) terminam no corno ventral ou perto dele, as fibras de tamanho médio (Aβ) da pele e dos músculos terminam nas camadas intermediárias do corno dorsal, e as fibras menores (Aδ e C) terminam na porção mais dorsal da substância cinzenta.

A substância cinzenta é subdividida em 10 lâminas (ou camadas), numeradas de I a X, de dorsal para ventral, com base nas diferenças entre as células e na composição das fibras. A lâmina I consiste em uma fina camada de neurônios no topo do corno dorsal da medula espinal e da parte caudal no núcleo trigeminal espinal. Neurônios individuais da lâmina I recebem sinais de entrada monossinápticos de fibras pequenas mielinizadas (Aδ) ou fibras C amielinizadas de um único tipo (Figura 22-10) e, portanto, transmitem informação sobre estímulos nocivos, térmicos ou viscerais. Informações de receptores de calor, frio, prurido e dor foram identificadas na lâmina I, e alguns neurônios possuem morfologias celulares únicas. Os neurônios na lâmina I em geral têm campos receptivos pequenos localizados em um dermátomo.

Os neurônios nas lâminas II e III são interneurônios que recebem informações das fibras Aδ e C e fazem conexões excitatórias e inibitórias com os neurônios nas lâminas I, IV e V, os quais se projetam para os centros superiores no encéfalo. Os dendritos dos neurônios nas lâminas III e V são os principais alvos das fibras sensoriais grandes mielinizadas (Aβ) oriundas dos mecanorreceptores cutâneos (Figura 22-10). Os neurônios na lâmina V geralmente respondem a mais que uma modalidade – estímulos mecânicos de baixo limiar, estímulos viscerais ou estímulos nocivos – e têm sido chamados de *neurônios de amplo espectro dinâmico*.

As fibras C viscerais apresentam projeções dispersas na medula espinal que terminam ipsilateralmente nas lâminas I, II, V e X; algumas também cruzam a linha média e terminam nas lâminas V e X da substância cinzenta contralateral. A distribuição espinal ampla das fibras C viscerais parece ser responsável pela pobre localização das sensações de dor visceral. Os aferentes das vísceras pélvicas fazem conexões importantes com as células da substância cinzenta central (lâmina X) dos segmentos espinais L5 e S1. Os neurônios na lâmina X, por sua vez, projetam seus axônios ao longo da linha média da coluna dorsal para o núcleo grácil em uma via pós-sináptica da coluna dorsal para a dor visceral.

As fibras aferentes primárias que terminam na lâmina mais profunda no corno ventral da medula espinal fazem retroalimentação, trazendo informações dos proprioceptores que são necessárias para o controle motor somático, como os reflexos espinais (ver Capítulo 35).

A separação funcional dos aferentes sensoriais é mantida nas vias para os centros superiores no encéfalo. A informação somatossensorial é transmitida para o tálamo e o córtex cerebral por duas vias ascendentes. O sistema coluna dorsal-lemnisco medial transmite as informações tátil e proprioceptiva, e o trato espinotalâmico transmite as informações dolorosa e térmica. Uma terceira via, o trato dorsolateral, transmite informação somatossensorial da metade inferior do corpo ao cerebelo.

O sistema coluna dorsal-lemnisco medial retransmite as informações táteis e proprioceptivas

A coluna dorsal de cada lado contém ramos centrais dos aferentes Aα e Aβ que ascendem para o bulbo, formando a

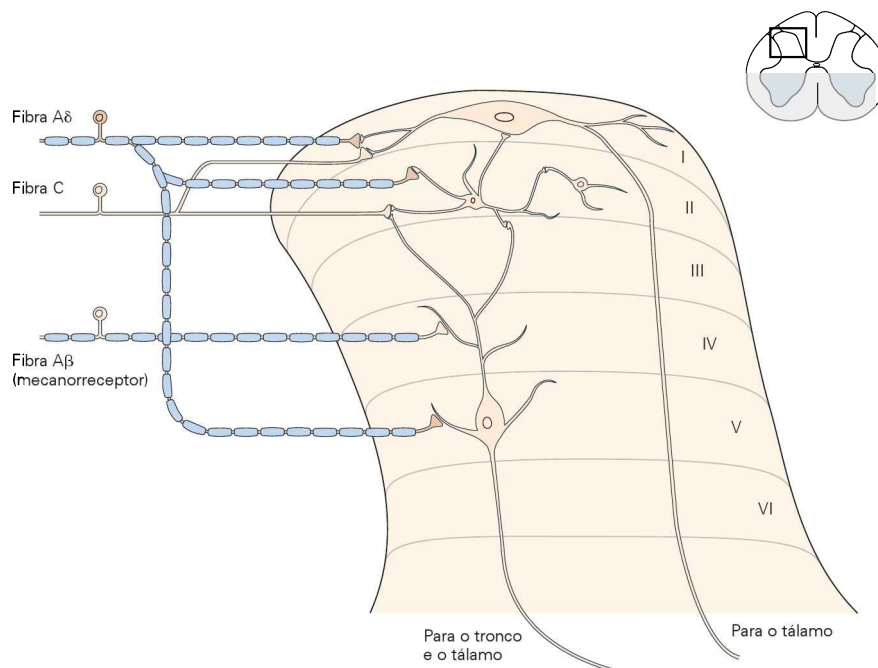



Figura 22-10 A substância cinzenta espinal no corno dorsal e na zona intermediária da medula espinal é dividida em seis camadas de células (lâminas I a VI), cada uma com populações funcionalmente distintas de neurônios. Os axônios dos neurônios nas lâminas I e V compõem a maioria das fibras no trato espinotalâmico (ver Figura 22-11). Os neurônios na lâmina I recebem informações nociceptivas e térmicas dos receptores inervados pelas fibras Aδ ou C e dos interneurônios na lâmina II; seus axônios são as fibras que conduzem mais rápido no trato espinotalâmico. Os neurônios na lâmina V respondem à informação nociceptiva e tátil, pois recebem entrada das fibras Aβ e Aδ, bem como dos interneurônios nas lâminas II, III e IV. (Adaptada, com permissão, de Fields, 1987.)

principal via ascendente das informações táteis e proprioceptivas para os núcleos do tronco encefálico. Essas informações somatossensoriais são então retransmitidas para o córtex cerebral. Essa via representa o aspecto anatômico mais proeminente do funículo dorsal da medula espinal.

Cada coluna dorsal é delimitada medialmente por um septo mediano e lateralmente pelo corno dorsal da substância cinzenta (Figura 22-11). Cada uma contém cerca de um milhão de fibras que entram no tronco encefálico e terminam dentro dos núcleos da coluna dorsal ipsilateral. Dessas fibras, 90% são axônios das células do gânglio da raiz dorsal, e 10% são axônios dos neurônios espinais. Os axônios pós-sinápticos da coluna dorsal que seguem ao longo da linha média adjacente para o septo medial fornecem uma via rápida e especializada para a dor visceral.

Fibras dos nervos espinais são adicionadas sucessivamente à borda medial da coluna dorsal, começando com as fibras do segmento cervical superior e terminando com o nervo espinal mais caudal na camada próxima à linha média. Esse arranjo de lateral para medial reflete o fato de que, durante o desenvolvimento, os segmentos espinais rostrais são formados antes dos caudais. Desse modo, a coluna dorsal é arranjada em camadas, uma para cada dermátomo. Em função da sobreposição extensiva dos dermátomos, as camadas adjacentes não contêm uma representação somatotópica contínua da pele. Contudo, quando as fibras atingem o tronco encefálico, elas são ordenadas em um mapa coerente com a lâmina receptora, a pele anogenital do lado ipsilateral do corpo na parte mais medial e a pele ipsilateral do pescoço e da cabeça na parte mais lateral.

Caudalmente a T7, a coluna dorsal de cada lado da medula espinal é chamada de *fascículo grácil* (de *delgado*). Em torno de T7, um sulco aparece, e os nervos espinais remanescentes contribuem para uma segunda coluna chamada de *fascículo cuneiforme* (em forma de *cunha*). A divisão entre os fascículos grácil e cuneiforme é importante porque eles terminam em núcleos anatomicamente distintos na parte caudal do tronco encefálico, os núcleos grácil e cuneiforme (Figura 22-11). Junto com o núcleo cuneiforme externo e outros núcleos menores, eles formam os núcleos da coluna dorsal.

Os núcleos grácil e cuneiforme possuem a forma de salsichas, com uma orientação rostrocaudal. As fibras aferentes primárias terminam nos neurônios na extensão rostrocaudal de cada núcleo, de modo que uma porção de células, em forma de bastonete, que se estendem ao longo do comprimento do núcleo, representa uma pequena região da pele, e os neurônios em qualquer secção transversal representam o corpo inteiro. A representação somática nesse mapa neural é de um homúnculo sem cabeça, deitado de costas, com o sacro direcionado para a linha média e as mãos e os pés se estendendo dorsalmente. As informações táteis e proprioceptivas da cabeça, da face e da boca são representadas no núcleo trigeminal principal adjacente.

As submodalidades somatossensoriais são segregadas nos núcleos da coluna dorsal: neurônios individuais recebem sinapses de aferentes de um único tipo, e neurônios de diferentes tipos são espacialmente separados. O terço rostral dos núcleos da coluna dorsal é dominado pelos neurônios que processam as informações proprioceptivas; cerca de 75% recebem informações sensoriais dos aferentes musculares. Informações táteis predominam no terço médio, onde cerca de 90% dos neurônios processam informações cutâneas. Os neurônios no terço caudal são uniformemente divididos entre as modalidades cutâneas e proprioceptivas.

Há também um gradiente dorsal-ventral na coluna dorsal e nos núcleos da coluna dorsal; neurônios proprioceptivos localizam-se mais ventralmente, e neurônios cutâneos, mais dorsalmente. Essa divisão pode simplesmente refletir o fato de que as mãos e os pés, que possuem inervação cutânea densa, mas relativamente pouca musculatura, são representados dorsalmente, enquanto o tronco e os membros proximais, com mais musculatura e menos inervação na pele, são representados ventralmente.

Lateral e rostralmente ao núcleo cuneiforme propriamente dito está o núcleo cuneiforme externo, que recebe aferentes proprioceptivos dos braços e das mãos. O núcleo cuneiforme externo projeta-se para o cerebelo e o tálamo.

Os axônios dos neurônios nos núcleos da coluna dorsal formam o *lemnisco medial*, que cruza a linha média no bulbo e junta-se medialmente às projeções homólogas vindas do núcleo trigeminal (Figura 22-11). Com esse trânsito, a representação somatotópica torna-se invertida; dentro do tálamo, o mapa somatotópico exibe a cabeça medialmente, o sacro, lateralmente, e as mãos e os pés, ventralmente. Em razão do cruzamento das fibras no lemnisco medial, o lado esquerdo do encéfalo recebe as informações somatossensoriais dos mecanorreceptores do lado direito do corpo e vice-versa.

As informações cutâneas dos núcleos da coluna dorsal e trigeminais entram lateral e medialmente nos núcleos posteriores ventrais do tálamo, formando uma entidade funcional única. A informação proprioceptiva entra no núcleo posterior ventral superior, que se encontra logo acima dos outros dois (ver Figura 16-5).

O sistema espinotalâmico transmite as informações nocivas, térmicas e viscerais

O *trato espinotalâmico* é a principal via que transmite as informações nocivas, térmicas e viscerais para o tálamo e o córtex cerebral (Figura 22-11). Ele se origina dos neurônios nas lâminas I, V e VII, os principais alvos das fibras de pequeno diâmetro cuja informação é destinada à percepção consciente. Esses neurônios possuem propriedades fisiológicas distintas com base em suas entradas sensoriais.

Mais de 50% das projeções espinais para o tálamo se originam de neurônios na lâmina I, neurônios que recebem sinais de entrada de nociceptores, receptores térmicos, aferentes viscerais ou receptores de prurido. A lâmina I tem as características de núcleo de retransmissão com segregação de modalidades sensoriais para as informações somáticas e viscerais transmitidas por fibras mielinizadas de pequeno diâmetro (Aδ) ou fibras amielinizadas (C) de um único tipo. A segunda principal origem das fibras do trato espinotalâmico consiste nos neurônios de amplo espectro dinâmico na lâmina V, que respondem a várias combinações de estímulos táteis, viscerais, térmicos e nocivos.

É razoável supor, com base nas respostas neurofisiológicas dos neurônios nas lâminas I e V, que as sensações térmicas se originam nas fibras que surgem na lâmina I, enquanto a dor se origina nas fibras de qualquer um dos

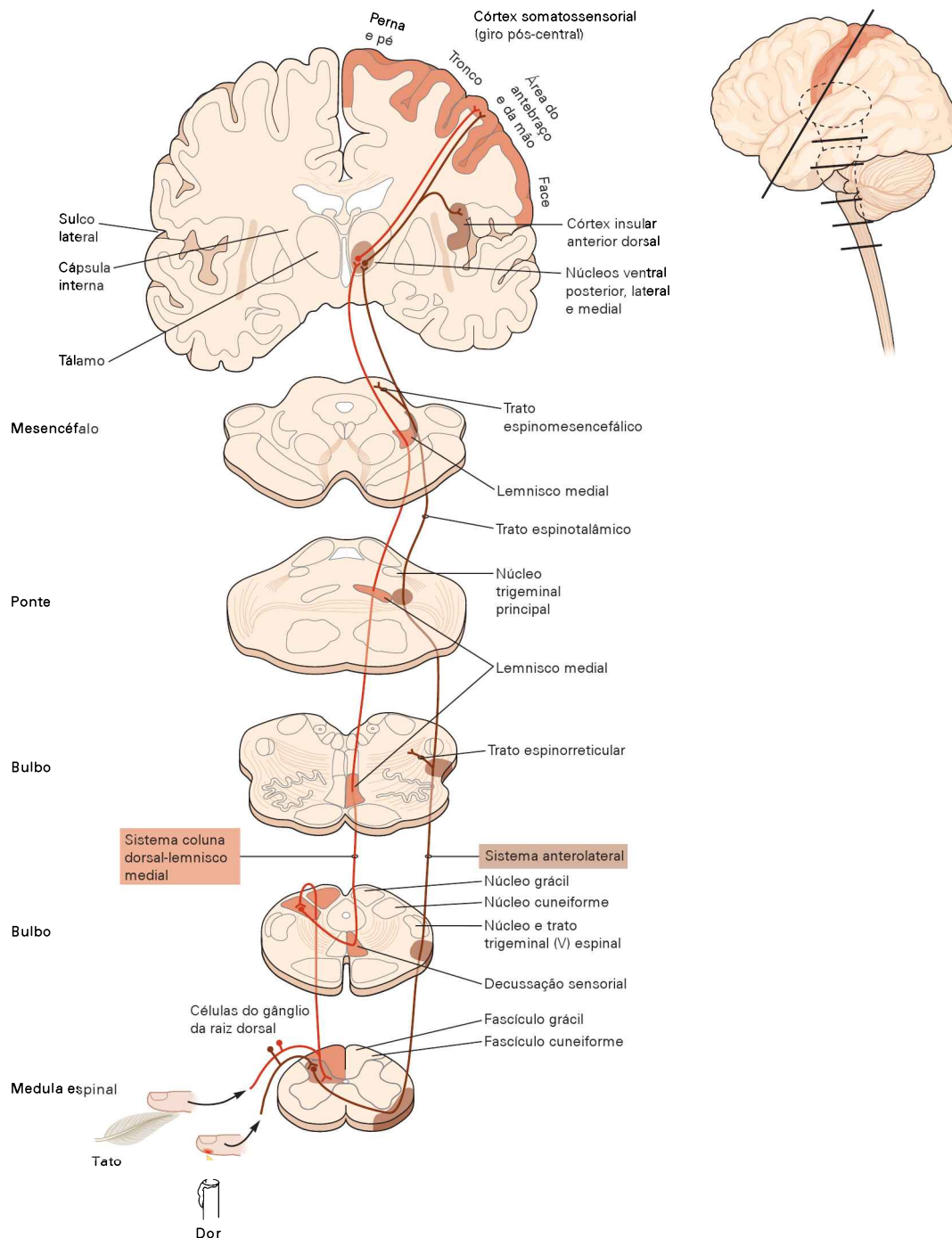



Figura 22-11 A informação somatossensorial dos membros e do tronco é transmitida ao tálamo e ao córtex cerebral por duas vias ascendentes. Cortes do encéfalo ao longo do neuroeixo da medula espinal ao cérebro ilustram a anatomia das duas vias principais que transmitem a informação somatossensorial ao córtex cerebral. As duas vias são separadas até atingirem a ponte, onde são justapostas.

Sistema coluna dorsal-lemnisco medial: os sinais táteis e os sinais proprioceptivos dos membros são conduzidos à medula espinal e ao tronco encefálico por fibras mielinizadas de grande diâmetro e são transmitidos ao tálamo nesse sistema. Na medula espinal, as fibras para o tato e a propriocepção se dividem, um ramo indo para a substância cinzenta espinal e o outro ascendendo da coluna dorsal ipsilateral para o bulbo. As fibras de segunda ordem dos núcleos da coluna dorsal cruzam a linha média no bulbo e ascendem no lemnisco medial em direção ao tálamo, onde terminam nos núcleos posteriores ventrais mediais e laterais. Esses núcleos transmitem informação tátil e proprioceptiva ao córtex somatossensorial primário.

Sistema anterolateral: a dor, o prurido, a temperatura e a informação visceral são transmitidos à medula espinal por fibras de pequeno diâmetro mielinizadas e amielinizadas que terminam no corno dorsal. Essa informação é transportada através da linha média dentro da medula espinal e transmitida ao tronco encefálico e ao tálamo no sistema anterolateral contralateral. As fibras anterolaterais que terminam no tronco encefálico compreendem os tratos espinorreticular e espinomesencefálico; as fibras anterolaterais remanescentes formam o trato espinotalâmico.

sistemas. O padrão de sensações evocadas pela estimulação também reflete o padrão de projeção dos neurônios do trato espinotalâmico, pois a maioria, mas não todos, cruza a linha média para ascender no trato contralateral (82% dos locais estimulados produzem sensação contralateral, 12%, ipsilateral, e 6%, bilateral).

A terceira principal origem das fibras do trato espinotalâmico consiste nos neurônios na lâmina VII e nas partes profundas da substância cinzenta espinal. Os neurônios na lâmina VII recebem informações de grandes áreas do corpo, incluindo as vísceras e, assim, possuem grandes campos receptivos. Isso limita muito sua capacidade de localizar estímulos sensoriais. Além disso, eles projetam-se para núcleos no tálamo que são mais envolvidos nas respostas afetivas ao estímulo do que na identificação e na localização do estímulo.

Os axônios de muitos neurônios na lâmina I cruzam a linha média, ventralmente ao canal central, e ascendem no *trato espinotalâmico lateral* contralateral localizado no funículo lateral. Os axônios dos neurônios na lâmina V cruzam a medula espinal e ascendem no *trato espinotalâmico ventral* contralateral. Eles transmitem informação mista dos viscerorreceptores, nociceptores e mecanorreceptores de baixo limiar ao tálamo.

Como no lemnisco medial, as fibras no trato espinotalâmico estão arranjadas somatotopicamente. As fibras originadas nos segmentos lombares e sacrais estão localizadas lateralmente, enquanto aquelas dos segmentos espinais cervicais estão posicionadas medialmente. O trato espinotalâmico associa-se aos axônios do núcleo caudalis trigeminal.

Como resultado da decussação das fibras espinotalâmicas na medula espinal, as informações nocivas e térmicas de cada dermátomo são transmitidas contralateralmente na coluna anterolateral, enquanto o tato e a propriocepção são transmitidos ipsilateralmente na coluna dorsal. Lesão unilateral na medula espinal pode, portanto, produzir déficits nas sensações táteis e proprioceptivas no mesmo lado do corpo onde ocorre a lesão, além de prejuízos nas sensações térmicas ou dolorosas no lado oposto ao da lesão. As submodalidades somatossensoriais de tato, propriocepção, temperatura e dor são reunificadas no lado contralateral do neuroeixo na região mais alta do tronco encefálico, quando os tratos lemnisco medial e espinotalâmico atingem o tálamo (Figura 22-11).

As informações transportadas pelas fibras sensoriais de pequeno diâmetro podem também atingir o córtex cerebral por muitas outras rotas polissinápticas além do trato espinotalâmico. Essas vias incluem os tratos espinomesenfálico, espinorreticular e espinolímbico, que se projetam para os núcleos do tronco encefálico como os núcleos parabraquiais (Figura 22-11). Esses núcleos do tronco encefálico, por sua vez, projetam-se para o tálamo e para outros locais onde podem ter um papel sensorial, como o hipotálamo e a amígdala. Embora muitas dessas vias tenham origem em neurônios nas lâminas I e V e possuam propriedades fisiológicas similares aos neurônios do trato espinotalâmico, elas surgem de diferentes grupos de neurônios. Os neurônios que se projetam para outros lugares e não para o tálamo podem estar envolvidos nas regulações homeostática e autonômica.

Por fim, como observado anteriormente, as fibras mais mediais na coluna dorsal retransmitem sinais de nociceptores das vísceras pélvicas e abdominais. Sabe-se que a via da coluna dorsal pós-sináptica se origina em células na substância cinzenta central da medula espinal sacral e torácica média e terminam no núcleo grácil. A infusão de morfina nesses lugares em animais bloqueia a transmissão de sinais de dor das vísceras. Clinicamente, essa via é importante, pois a mielotomia na linha média, ao nível de T10, alivia a dor causada por câncer pélvico em pacientes com distensão colorretal.

O tálamo apresenta um número de regiões somatossensoriais especializadas

O tálamo é um aglomerado de núcleos em forma de ovo no centro do encéfalo que age como um centro de comunicação entre muitos centros encefálicos subcorticais e o neocórtex. As localizações dos núcleos dentro do tálamo correspondem grosseiramente às localizações hemisféricas das regiões do córtex cerebral com as quais eles se comunicam (ver Figura 16-5).

O núcleo posterior ventral retransmite as informações táteis e proprioceptivas

As fibras do lemnisco medial, que transmitem sinais táteis e proprioceptivos, terminam no núcleo posterior ventral do tálamo. A zona medial do núcleo recebe fibras nervosas trigeminais da cabeça e da face. A zona lateral recebe fibras dos núcleos da coluna dorsal, e esses sinais são arranjados somatotopicamente, sendo os membros superiores arranjados medialmente, e o tronco e as pernas, lateralmente. Partes individuais do corpo são representadas por agrupamentos neuronais em forma de bastonete, alinhados ao longo do eixo anteroposterior do tálamo.

O núcleo posterior ventral – chamado também de núcleo ventral caudal – tem sido tradicionalmente visto como um núcleo único, no qual as fibras que transportam sinais cutâneos terminam em uma região ventral e caudal extensa, enquanto aquelas que transmitem informações proprioceptivas terminam em uma região dorsal e rostral. Mais recentemente, Jon Kaas e colaboradores argumentaram que as duas regiões representam núcleos separados: o próprio núcleo posterior ventral propriamente dito, que recebe a informação cutânea transmitida pelo lemnisco medial e pelos axônios trigeminais, e o núcleo superior posterior ventral, que processa a informação proprioceptiva. Esses núcleos enviam vias para sub-regiões diferentes do córtex cerebral. O núcleo posterior ventral transmite a informação cutânea principalmente para a área 3b do córtex somatossensorial primário, enquanto o núcleo superior posterior ventral transmite informação proprioceptiva principalmente para a área 3a no giro pós-central. (As áreas corticais para o tato e a propriocepção são descritas no Capítulo 23.)

As informações nocivas, térmicas e viscerais são processadas em diversos núcleos talâmicos

As informações de dor, temperatura, prurido e sensações viscerais tomam a via mais complexa através do tálamo. Em razão de praticamente todos os estudos sobre esse assunto se interessarem pelas vias da dor (ver Capítulo 24),

inferências sobre as vias para os outros sentidos corporais retransmitidas pelos sistemas das lâminas I e V são experimentais e controversas.

Os axônios dos neurônios na lâmina V terminam no núcleo posterior ventral e sobrepõem-se a alguns dos sinais táteis da mesma região do corpo. Neurônios nociceptivos do núcleo projetam-se principalmente para a área 3a no giro pós-central, e considera-se que eles têm um papel na localização das sensações dolorosas.

O sistema da lâmina I termina densamente em uma região concentrada do tálamo rica em neurônios que são imunorreativos à calbindina, uma proteína que se liga ao cálcio encontrada em alguns neurônios corticais e talâmicos. Essa região abrange a parte posterior do núcleo posterior ventral e a parte posterior do núcleo medial ventral adjacente. As informações gustatórias e viscerais do núcleo do trato solitário, que terminam nos núcleos parabraquiais, também estão arranjadas topograficamente no núcleo medial ventral.

Neurônios do núcleo medial ventral projetam-se para a ínsula, onde terminam de maneira topográfica. Estudos de imageamento funcional mostram que essa é uma região cortical primária para as sensações térmicas. Já que a ínsula também responde às informações viscerais que se originam do núcleo espinal e do núcleo do trato solitário, também é chamada de córtex interoceptivo ou visceral.

Visão geral

Os sentidos corporais medeiam uma ampla variedade de experiências que são importantes para o funcionamento corporal normal e para a sobrevivência. Embora diferentes, os sentidos compartilham as vias e os princípios de organização. O mais importante desses princípios é o da especificidade: cada sentido corporal se origina de um tipo específico de receptor distribuído pelo corpo.

Os mecanorreceptores são sensíveis a aspectos específicos de distorção local do tecido, os termorreceptores a determinadas temperaturas e às mudanças de temperatura, e os quimiorreceptores a determinadas estruturas moleculares.

A informação de cada tipo de receptor somatossensorial é transmitida em vias distintas que constituem as submodalidades. As informações de todas as submodalidades somatossensoriais são transportadas para a medula espinal ou para o tronco encefálico pelos axônios dos neurônios cujos corpos celulares estão localizados geralmente nos gânglios próximos ao ponto de entrada na medula. Os axônios são reunidos em nervos, que formam o sistema nervoso periférico. O diâmetro axonal e a mielinização, os quais determinam a velocidade da condução do potencial de ação, variam em diferentes vias sensoriais de acordo com a necessidade de rapidez da condução da informação.

Quando os axônios entram no sistema nervoso central, eles separam-se para formar cinco vias sensoriais separadas com diferentes propriedades. Em três desses sistemas (os sistemas do lemnisco medial, da lâmina I espinotalâmica e do trato solitário), as vias para as submodalidades apresentam-se segregadas até atingirem o córtex cerebral.

O sistema do lemnisco medial inclui axônios mielinizados grandes e é organizado para o processamento da informação com alta fidelidade temporal e espacial. Fibras da lâmina I e do núcleo do trato solitário transmitem informações sobre a temperatura, sobre o dano tecidual iminente ou real, e sobre uma ampla variedade de estímulos viscerais dos axônios pequenos mielinizados e amielinizados. O sistema espinotalâmico da lâmina V combina informações de submodalidades diferentes na primeira sinapse da via; as respostas dos neurônios na lâmina V estão intimamente relacionadas com relatos de intensidade da dor. O sistema espinotalâmico da lâmina VII reúne informações de várias partes do corpo e aparentemente tem um papel significativo nas respostas emocionais aos estímulos sensoriais. Esses sistemas aferentes terminam em regiões diferentes do tálamo com funções e alvos corticais distintos.

Como descrito nos próximos capítulos, os nervos aferentes que transmitem submodalidades somatossensoriais específicas permanecem separados quando chegam ao córtex cerebral. As informações transportadas pelos axônios de grande diâmetro são transmitidas para o giro pós-central do neocórtex e, então, para as regiões corticais envolvidas com o controle motor e a cognição. As informações originadas nos axônios de pequeno diâmetro viajam para o córtex somatossensorial primário, mas também para regiões corticais envolvidas com funções autonômicas e com emoções, como a ínsula e o córtex cingulado anterior.

Esther P. Gardner
Kenneth O. Johnson

Leituras selecionadas

Christensen AP, Corey DP. 2007. TRP channels in mechanosensation: direct or indirect activation? Nat Rev Neurosci 8:510–521.

Craig AD. 2003. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 26:1–30.

Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. 2006. TRP ion channels and temperature sensation. Annu Rev Neurosci 29:135–161.

Iggo A, Andres KH. 1982. Morphology of cutaneous receptors. Annu Rev Neurosci 5:1–31.

Johnson KO. 2001. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin Neurobiol 11:455–461.

Jones EG. 2007. *The Thalamus*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Julius D, Basbaum Al. 2001. Molecular mechanisms of noci-ception. Nature 413:203–210.

Kaas JH, Gardner EP (eds). 2008. *The Senses: A Comprehensive Reference*, Vol. 6, *Somatosensation*. Oxford: Elsevier.

Lumpkin EA, Caterina MJ. 2007. Mechanisms of sensory transduction in the skin. Nature 445:858–865.

Mano T, Iwase S, Toma S. 2006. Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. Clin Neurophysiol 117:2357–2384.

Matthews PBC. 1972. *Mammalian Muscle Receptors and Their Central Actions*. Baltimore: Williams and Wilkins.

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919–957.

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Wallin BG. 2004. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. J Appl Physiol 96:1262–1269.

Willis WD. 2007. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. Brain Res Rev 55:297–313.

Willis WD, Coggeshall RE. 2004. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*, 3rd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum.

Referências

Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. 1996. Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. J Neurophysiol 76:2661–2674.

Applebaum AE, Beall JE, Foreman RD, Willis WD. 1975. Organization and receptive fields of primate spinothalamic tract neurons. J Neurophysiol 38:572–586.

Bandell M, Macpherson LJ, Patapoutian A. 2007. From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. Curr Opin Neurobiol 17: 490–497.

Boyd IA, Davey MR. 1968. *Composition of Peripheral Nerves*. Edinburgh: Livingston.

Chung JM, Surmeier DJ, Lee KH, Sorkin LS, Honda CN, Tsong Y, Willis WD. 1986. Classification of primate spino-thalamic and somatosensory thalamic neurons based on cluster analysis. J Neurophysiol 56:308–327.

Collins DF, Refshauge KM, Todd G, Gandevia SC. 2005. Cutaneous receptors contribute to kinesthesia at the index finger, elbow, and knee. J Neurophysiol 94:1699–7106.

Craig AD. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3:655-666.

Craig AD. 2004. Lamina I, but not lamina V, spinothalamic neurons exhibit responses that correspond with burning pain. J Neurophysiol 92:2604–2609.

Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. 1973. "Cold" fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. J Neurophysiol 36:325–346.

Darian-Smith I, Johnson KO, LaMotte C, Shigenaga Y, Kenins P, Champness P. 1979. Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. J Neurophysiol 42:1297–1315.

Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. 2006. TRP ion channels and temperature sensation. Annu Rev Neurosci 29:135–161.

Edin BB, Vallbo AB. 1990. Dynamic response of human muscle spindle afferents to stretch. J Neurophysiol 63:1297–1306.

Erlanger J, Gasser HS. 1938. *Electrical Signs and Nervous Activity*. Philadelphia: Univ. of Pennsylvania Press.

Fields HL. 1987. *Pain*. New York: McGraw-Hill.

Gandevia SC, McCloskey DI, Burke D. 1992. Kinaesthetic signals and muscle contraction. Trends Neurosci 15:62–65.

Gandevia SC, Smith JL, Crawford M, Proske U, Taylor JL. 2006. Motor commands contribute to human position sense. J Physiol 571:703–710.

Han ZS, Zhang ET, Craig AD. 1998. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. Nat Neurosci 1:218–225.

Hensel H. 1973. Cutaneous thermoreceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 2 *Somatosensory System*, pp. 79-110. Berlin: Springer.

Hodge CJ Jr, Apkarian AV. 1990. The spinothalamic tract. Crit Rev Neurobiol 5:363–397.

Iggo A. 1960. Cutaneous mechanoreceptors with afferent C fibres. J Physiol (Lond) 152:337–353.

Johanek LM, Meyer RA, Hartke T, Hobelmann JG, Maine DN, LaMotte RH, Ringkamp M. 2007. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. J Neurosci 27:7490–7497.

Johansson RS, Vallbo ÅB. 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. Trends Neurosci 6:27–32.

Johansson RS, Vallbo ÅB, Westling G. 1980. Thresholds of mechanosensitive afferents in the human hand as measured with von Frey hairs. Brain Res 184:343–351.

Johnson KO, Hsiao SS. 1992. Neural mechanisms of tactual form and texture perception. Annu Rev Neurosci 15:227–250.

Jordt S-E, McKemy DD, Julius D. 2003. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 13:487–492.

Kaas JH. 2008. The somatosensory thalamus and associated pathways. In: JH Kaas, EP Gardner (eds). *The Senses: A Comprehensive Reference*, Vol. 6 *Somatosensation*, pp. 117–141. Oxford: Elsevier.

Light AR, Perl ER. 1979. Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. J Comp Neurol 186:133–150.

Light AR, Trevino DL, Perl ER. 1979. Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn. J Comp Neurol 186:151--171.

Lin S-Y, Corey DP. 2005. TRP channels in mechanosensation. Curr Opin Neurobiol 15:350–357.

Macefield VG. 2005. Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. Clin Exp Pharmacol Physiol 32:135–144.

Macefield G, Gandevia SC, Burke D. 1990. Perceptual responses to microstimulation of single afferents innervating joints, muscles and skin of the human hand. J Physiol 429:113–129.

Ochoa J, Torebjörk E. 1989. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. J Physiol 415:583–599.

Ottoson D, Shepherd GM. 1971. Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle. In: WR Lowenstein (ed). *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 1 *Principles of Receptor Physiology*, pp. 442–499. Berlin: Springer-Verlag.

Perl ER. 1968. Myelinated afferent fibers innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. J Physiol (Lond) 197:593–615.

Perl ER. 1996. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. Prog Brain Res 113:21–37.

Proske U. 2005. What is the role of muscle receptors in proprio--ception? Muscle Nerve 31:780–787.

Ralston HJ. 2005. Pain and the primate thalamus. Prog Brain Res 149:1–10.

Refshauge KM, Kilbreath SL, Gandevia SC. 1998. Movement detection at the distal joint of the human thumb and fingers. Exp Brain Res 122:85–92.

Sachs F. 1990. Stretch-sensitive ion channels. Sem Neurosci 2:49-57.

Simone DA, Zhang X, Li J, Zhang JM, Honda CN, LaMotte RH, Giesler GJ Jr. 2004. Comparison of responses of primate spinothalamic tract neurons to pruritic and algogenic stimuli. J Neurophysiol 91:213–222.

Sugiura Y, Terui N, Hosoya Y. 1989. Difference in distribution of central terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers. J Neurophysiol 62:834–840.

Torebjörk HE, Vallbo ÅB, Ochoa JL. 1987. Intraneural microstimulation in man. Its relation to specificity of tactile sensations. Brain 110:1509–1529.

Vallbo ÅB, Olausson H, Wessberg J, Kakuda N. 1995. Receptive field characteristics of tactile units with myelinated afferents in hairy skin of human subjects. J Physiol 483:783–795.

Vallbo ÅB, Olsson KA, Westberg KG, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand. Sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727–749.

Wessberg J, Olausson H, Fernström KW, Vallbo ÅB. 2003. Receptive field properties of unmyelinated tactile afferents in the human skin. J Neurophysiol 89:1567–1575.

Wessberg J, Vallbo ÅB. 1995. Human muscle spindle afferent activity in relation to visual control in precision finger movements. J Physiol 482:225–233.

Willis WD, Al-Chaer ED, Quast MJ, Westlund KN. 1999. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 96:7675–7679.

Willis WD, Westlund KN. 1997. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol 14:2–31.

23

O tato

ESTE CAPÍTULO SOBRE O SENTIDO DO TATO tem como foco a mão, em função de sua importância para a apreciação sensorial das propriedades de objetos e seu papel em tarefas motoras que requerem destreza. A mão é uma das grandes criações da evolução. A capacidade humana de fazer manipulações finas com os dedos é possível devido à fina capacidade sensorial; perdendo a sensação tátil nos dedos, perde-se também a destreza manual.

Quando um indivíduo torna-se hábil no uso de uma ferramenta, como um bisturi ou uma tesoura, ele percebe as condições na superfície de trabalho da ferramenta como se os dedos estivessem lá, pois dois grupos de mecanorreceptores monitoram as vibrações e as forças produzidas naquelas condições distantes. Ao deslizar-se os dedos ao longo de uma superfície, pode-se sentir sua forma e textura porque outro grupo de mecanorreceptores tem alta acuidade espacial e temporal. Uma pessoa cega usa essa capacidade para ler em braille, a uma centena de palavras por minuto. Ao se agarrar e manipular um objeto, isso é feito de modo delicado, com apenas a força necessária, pois outro grupo de mecanorreceptores monitora continuamente qualquer engano e ajusta de maneira adequada a força da preensão.

O ser humano também é capaz de reconhecer objetos colocados na mão apenas pelo tato. Quando um indivíduo recebe uma bola de beisebol, a reconhece instantaneamente sem olhar para ela, por sua forma, tamanho, peso, densidade e textura. Não é preciso pensar na informação fornecida por cada dedo para deduzir que o objeto deve ser uma bola de beisebol; a informação flui para a memória e logo é comparada a representações previamente armazenadas dessas bolas. Mesmo que nunca tenha manipulado uma bola de beisebol, o indivíduo a percebe como um objeto único e não como uma coleção de características separadas. As vias somatossensoriais no encéfalo têm a assustadora tarefa de integrar informações de milhares de sensores em cada mão, transformando-as em uma forma conveniente de cognição.

Além da cognição, a informação sensorial é extraída com o objetivo de controle motor, e diferentes tipos de informação são extraídos para tais propósitos. Pode-se, por exemplo, desviar a atenção da forma da bola para sua localização na mão para reajustar a preensão para um lançamento efetivo. Essa atenção seletiva a aspectos distintos da informação sensorial é realizada por mecanismos corticais.

O tato ativo e o tato passivo evocam respostas semelhantes nos mecanorreceptores

O toque é definido como o contato direto entre dois corpos físicos. Nas neurociências, o tato refere-se ao sentido especial pelo qual o contato com o corpo é percebido conscientemente. O tato pode ser ativo, como quando se move a mão ou outra parte do corpo contra uma superfície, ou passivo, como quando se é tocado por outro alguém ou por algo.

As formas ativa e passiva da estimulação tátil excitam as mesmas populações de receptores na pele e evocam respostas similares nas fibras aferentes. Elas diferem de certo modo nas características cognitivas que refletem atenção e objetivos do comportamento durante o período de estimulação. O tato passivo é utilizado para designar objetos ou descrever sensações; o tato ativo é usado quando a mão manipula objetos. Os componentes sensorial e motor do tato estão intimamente conectados em sua anatomia no encéfalo e são funcionalmente importantes para orientar o comportamento motor.

A distinção entre o tato ativo e o tato passivo é clinicamente importante quando os pacientes têm déficits na utilização da mão. Deficiências motoras, como fraqueza, perda de flexibilidade ou de habilidade, podem resultar da perda sensorial, razão pela qual testes de capacidade sensorial passiva são importantes nos exames neurológicos (ver Apêndice B). Testes neurológicos comuns para o tato incluem medidas do limiar de detecção, percepção de vibração, discriminação entre dois pontos ou de texturas e capacidade de reconhecer formas pelo tato (estereognosia). Os mecanismos neurais subjacentes a esses testes são discutidos neste capítulo. Outros testes comuns da função somatossensorial – percussão do tendão, sensibilidade dolorosa e térmica – são discutidos em outros capítulos.

Quase todos esses testes neurológicos envolvem o tato passivo; o médico estimula o corpo do paciente de forma controlada e reprodutível. Os testes medem a sensibilidade e a função de vários receptores para o tato. Desvios dos valores esperados podem ajudar a diagnosticar deficiências sensoriais ou lesões subjacentes a distúrbios funcionais.

A mão tem quatro tipos de mecanorreceptores

A maciez e a flexibilidade da pele desempenham um papel importante no sentido do tato. Quando um objeto entra em contato com a mão, a pele amolda-se a seus contornos, formando uma imagem especular da superfície do objeto. O deslocamento e a indentação que ocorrem na pele como resultado causam um estiramento do tecido, estimulando, assim, terminais sensoriais de mecanorreceptores na região de contato ou próximos a ela.

Esses receptores são altamente sensíveis e estão continuamente ativos durante a manipulação de objetos e a exploração do mundo com as mãos. Eles fornecem para o encéfalo informações acerca da posição do estímulo sobre a pele, sua forma e a textura da superfície, a quantidade de força aplicada no ponto de contato e como essas características mudam ao longo do tempo, quando a mão ou o objeto se move.

As sensações táteis na mão humana são provenientes de quatro tipos de mecanorreceptores: corpúsculos de Meissner, células de Merkel, corpúsculos de Pacini e terminações de Ruffini (Figura 23-1). O sentido do tato pode ser compreendido como o resultado combinado da informação fornecida por esses quatro sistemas atuando em concerto.

Cada receptor responde de modo distinto, dependendo de sua morfologia, padrão de inervação e profundidade na pele. Os receptores são inervados por axônios de adaptação lenta ou de adaptação rápida. Fibras de adaptação lenta (AL) respondem a uma indentação constante da pele com uma descarga sustentada, enquanto fibras de adaptação rápida (AR) deixam de disparar tão logo a indentação se torne constante. Sensações mecânicas sustentadas na mão, portanto, provêm de fibras AL. A sensação de movimento ao longo da pele é sinalizada por fibras AR. Os receptores são ainda subdivididos em outros dois tipos, com base em seu tamanho e localização na pele; cada tipo inclui fibras AR e AL.

Assim, a sensação tátil na mão é mediada por quatro unidades funcionais: de adaptação rápida do tipo 1 (AR1), de adaptação lenta do tipo 1 (AL1), de adaptação rápida do tipo 2 (AR2) e de adaptação lenta do tipo 2 (AL2). Cada unidade consiste em uma fibra aferente, as ramificações distais da fibra e o(s) órgão(s) receptor(es) cercando os terminais axonais (Tabela 23-1).

Fibras do tipo 1 terminam em agrupamentos de pequenos receptores nas camadas superficiais da pele, na margem entre a derme e a epiderme (Figura 23-1). Fibras AR1 constituem os aferentes táteis mais numerosos na mão, alcançando uma densidade de cerca de 2 por mm^2 nas pontas dos dedos de seres humanos e macacos. O órgão receptor AR1, o corpúsculo de Meissner, é uma estrutura globular, preenchida com fluido, que engloba um conjunto de células achatadas, lamelares, que se originam da bainha de mielina (ver Figura 21-6). As lamelas estão acopladas mecanicamente aos bordos das papilas dérmicas por meio de fibras de colágeno, uma relação que confere fina sensibilidade mecânica às forças friccionais quando a mão se move ao longo de superfícies (Quadro 23-1). Um axônio AR1 em geral inerva 10 a 20 corpúsculos de Meissner, integrando a informação de diversas papilas dérmicas adjacentes. Cada corpúsculo de Meissner é inervado por 2 a 5 axônios AR1 (Figura 23-3A).

Fibras AL1 também estão amplamente distribuídas na pele, em especial nas pontas dos dedos. Os órgãos receptores AL1, as células de Merkel, consistem em células epiteliais pequenas que cercam as ramificações terminais de um axônio. Cada célula de Merkel compreende uma estrutura semirrígida, que transmite compressão ao terminal nervoso sensorial. Uma vez que há junções semelhantes a sinapses entre as células de Merkel e os terminais do axônio AL1, tem sido proposto que canais iônicos mecanossensíveis estejam localizados nas células de Merkel, e não nos terminais nervosos. As células de Merkel estão densamente agrupadas no centro de cada papila dérmica na pele glabra (Figura 23-3A), situando-se em uma excelente posição para detectar deformações da pele acima, seja por pressão aplicada sobre ela ou por estiramento lateral. Na pele pilosa, as células de Merkel estão localizadas em pequenos agrupamentos denominados cúpulas do tato (Figura 23-3B).

Fibras do tipo 2 inervam a pele de forma esparsa e terminam em grandes receptores únicos nas camadas mais

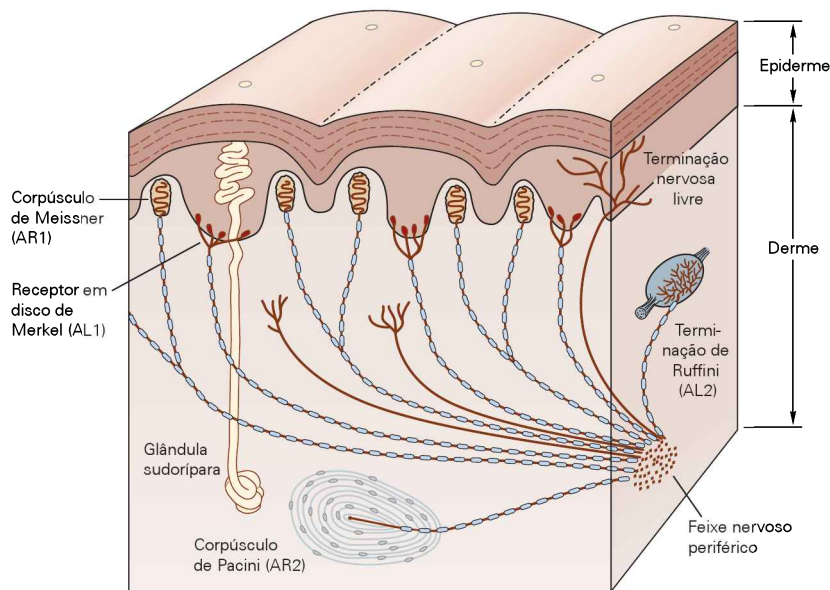



Figura 23-1 Quatro mecanorreceptores são responsáveis pelo sentido do tato. Uma secção transversal da pele glabra mostra os principais receptores para o tato. Todos esses receptores são inervados por fibras mielinizadas de largo diâmetro. Os corpúsculos de Meissner e as células de Merkel situam-se em camadas superficiais da pele na base da epiderme, 0,5 a 1,0 mm abaixo da superfície da pele. Os corpúsculos de Meissner encontram-se nas bordas de cada papila, enquanto as células de Merkel formam bandas densas, ao redor dos ductos das glândulas sudoríparas, ao longo do centro das papilas. As fibras AR1 e AL1 que inervam esses receptores se ramificam em seus terminais, de modo que cada fibra inerva diversos órgãos receptores próximos. Os corpúsculos de Pacini e de Ruffini situam-se dentro da derme (de 2 a 3 mm de espessura) ou em tecidos profundos. As fibras AR2 e AL2, que inervam esses receptores, inervam, cada uma, apenas um órgão receptor. (**AR1**, de adaptação rápida do tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida do tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta do tipo 1; **AL2**, de adaptação lenta do tipo 2.)

profundas da derme ou no tecido subcutâneo (Figura 23-1). Os receptores são maiores e menos numerosos que os órgãos receptores das fibras do tipo 1. O grande tamanho desses receptores lhes permite detectar deslocamentos mecânicos a alguma distância dos terminais nervosos sensoriais.

As fibras AR2 terminam em corpúsculos de Pacini, localizados no tecido subcutâneo (Figura 23-1). Cada axônio AR2 termina sem ramificar-se em um único corpúsculo de Pacini, e cada corpúsculo de Pacini recebe apenas um único axônio AR2. Corpúsculos de Pacini são grandes estruturas,

Tabela 23-1 Sistemas de mecanorreceptores cutâneos

	Tipo 1		Tipo 2	
	AL1	AR1[1]	AL2	AR2[2]
Receptor	Célula de Merkel	Corpúsculo de Meissner	Terminação de Ruffini	Corpúsculo de Pacini
Localização	Extrato basal, próximo aos ductos sudoríparos	Papilas dérmicas (próximo à superfície da pele)	Derme	Derme (tecido profundo)
Diâmetro axonal (μm)	7-11	6-12	6-12	6-12
Velocidade de condução (ms)	40-65	35-70	35-70	35-70
Melhor estímulo	Cantos, pontas	Movimento lateral	Estiramento da pele	Vibração
Resposta à indentação sustentada	Sustentada, com adaptação lenta	Nenhuma	Sustentada, com adaptação lenta	Nenhuma
Faixa de frequências (Hz)	0-100	1-300		5-1.000
Melhor frequência (Hz)	5	50		200
Limiar para (melhor) indentação rápida ou vibração (μm)	8	2	40	0,01

[1]Também denominado AR, QA ou FA1.
[2]Também denominado PC ou FA2.
AR1, de adaptação rápida do tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida do tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta do tipo 1; **AL2**, de adaptação lenta do tipo 2.

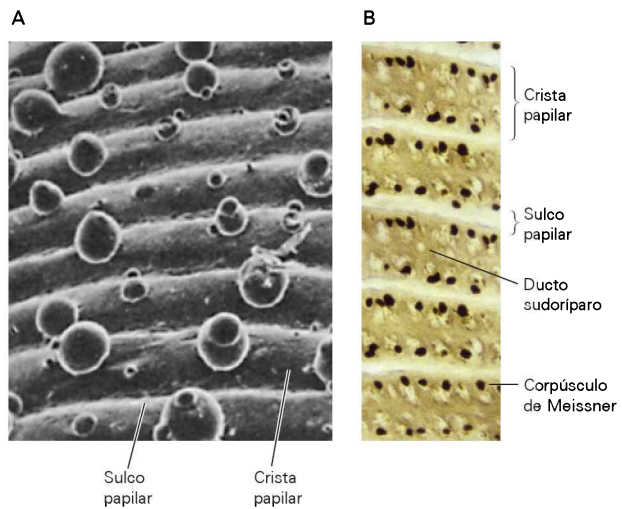
Quadro 23-1 A estrutura das papilas digitais acentua a sensibilidade da mão ao tato

A estrutura histológica da pele glabra – a pele lisa e desprovida de pelos da palma da mão e das pontas dos dedos – desempenha um papel crucial na sensibilidade da mão ao tato. As papilas digitais são formadas por um arranjo regular de cristas paralelas na epiderme, as cristas papilares (Figura 23-2).

Cada crista papilar é delimitada por dobras – os sulcos papilares – visíveis como finas linhas nos dedos e nas bordas da palma da mão. Esses sulcos aumentam a inflexibilidade e a rigidez da pele, protegendo-a de lesões quando em contato com objetos ou quando o indivíduo anda descalço.

As papilas digitais dão à pele glabra uma estrutura rugosa, corrugada, que aumenta a fricção, permitindo ao indivíduo agarrar objetos sem que eles escorreguem. As forças friccionais são ainda aumentadas quando essas cristas papilares estabelecem contato com superfícies de objetos com textura. Superfícies lisas escorregam facilmente entre os dedos e requerem maior força de preensão para manter a estabilidade na mão; as garrafas cujas tampas são enroscadas em geral apresentam cristas, facilitando girar a tampa. As forças friccionais entre os sulcos e os objetos também amplificam as características das superfícies quando são palpadas, permitindo a detecção de pequenas irregularidades, como os veios da madeira.

O espaçamento regular das cristas papilares – e a localização precisa de receptores específicos dentro desse retículo – permite que se esquadrinhe repetidamente superfícies com movimentos de vai-e-vem da mão, ao mesmo tempo em que se preserva um constante alinhamento espacial de características da superfície adjacente.

Figura 23-2 A pele do dedo.
A. Micrografia eletrônica de varredura das impressões digitais no dedo indicador humano. A pele glabra da mão estrutura-se como agrupamentos de cristas e sulcos papilares recorrentes a intervalos regulares. Glóbulos de suor exsudam de ductos no centro das cristas papilares, formando um padrão semelhante a uma grade ao longo de cada papila. As células de Merkel estão localizadas em agrupamentos densos ao longo do centro das cristas papilares, entre os ductos (ver Figura 23-1). (Adaptada, com permissão, de Quilliam, 1978.)
B. Secção histológica da pele glabra, em corte paralelo à superfície da pele. Corpúsculos de Meissner corados pela colinesterase formam cadeias regularmente espaçadas ao longo de ambos os lados de cada crista papilar. Assim, corpúsculos de Meissner e células de Merkel formam bandas alternadas de receptores do tato de adaptação rápida do tipo 1 (AR1) e de adaptação lenta do tipo 1 (AL1), que abarcam cada crista papilar. (Adaptada, com permissão, de Bolanowski e Pawson, 2003.)

semelhantes a cebolas, nas quais camadas sucessivas de tecido conectivo são separadas por espaços preenchidos com fluido. Essas camadas cercam um terminal AR2 não mielinizado e seu axônio mielinizado até um ou mais nodos de Ranvier. A cápsula amplifica vibrações de alta frequência, um papel importante para a utilização de ferramentas. Estimativas acerca do número de corpúsculos de Pacini na mão humana variam entre 2.400 no indivíduo jovem e 300 no idoso.

As fibras AL2 inervam terminações de Ruffini, concentradas nas articulações dos pulsos e dos dedos e ao longo das dobras da pele na palma das mãos; são relativamente raras nas pontas dos dedos. As terminações de Ruffini são estruturas fusiformes alongadas que cercam fibrilas de colágeno que se estendem do tecido subcutâneo a dobras na pele em articulações, na palma da mão ou nas unhas. As terminações nervosas AL2 encontram-se interligadas a fibras de colágeno na cápsula e são excitadas por estímulos que estiram o receptor em seu eixo mais longo.

Os campos receptivos definem a zona de sensibilidade ao tato

Fibras de mecanorreceptores individuais transmitem informação a partir de uma área limitada da pele, denominada campo receptivo. Campos receptivos táteis têm sido determinados na mão humana utilizando microneurografia.

Åke Vallbo e Roland Johansson inseriram na pele microeletrodos atingindo os nervos mediano ou ulnar, na mão humana, e registraram as respostas de fibras aferentes individuais. Eles descobriram que, em seres humanos, assim como em outras espécies de primatas, há diferenças importantes entre os receptores do tato, tanto em suas respostas fisiológicas quanto nas estruturas de seus campos receptivos.

As fibras do tipo 1 têm campos receptivos pequenos, altamente localizados, com múltiplos locais de alta sensibilidade, que refletem os padrões de ramificação de seus axônios na pele (Figura 23-4). Os campos receptivos nas pontas dos dedos são os menores do corpo, tendo em média 11 mm^2 para fibras AL1 e cerca de 25 mm^2 para fibras AR1.

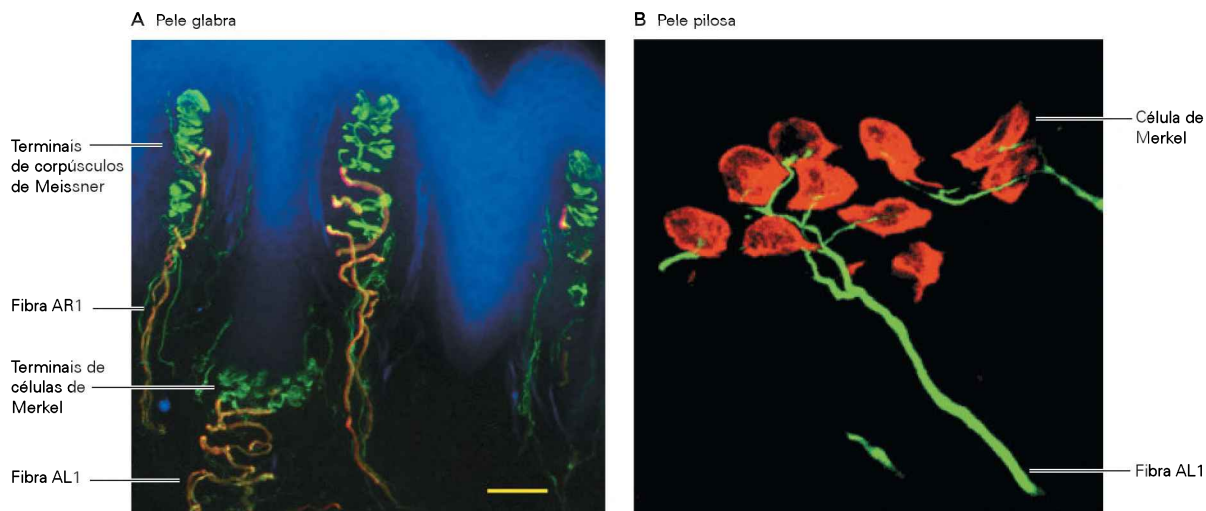



Figura 23-3 Padrão de inervação dos corpúsculos de Meissner e das células de Merkel na pele pilosa e na pele glabra.

A. Secção transversal confocal de uma crista papilar na pele humana glabra mostrando a inervação de mecanorreceptores nas pontas dos dedos. Os corpúsculos de Meissner estão localizados logo abaixo da epiderme (em **azul**), no ápice da crista, e são inervados por duas ou mais fibras AR1. As fibras perdem sua bainha de mielina (em **cor de laranja**) quando entram na cápsula do receptor, expondo bulbos terminais amplos, onde ocorre a transdução sensorial (em **verde**). Fibras AL1 individuais inervam conjuntos de células de Merkel agrupadas na base da parte intermediária da papila, fornecendo sinais localizados da pressão aplicada àquela papila. Barra de escala = 50 μm. (Adaptada, com permissão, de Nolano et al., 2003.)

B. Micrografia de maior magnificação mostrando células de Merkel marcadas com anticorpos (em **vermelho**), inervadas por uma fibra AL1 (em **verde**). Cada fibra estende múltiplas ramificações paralelamente à superfície da pele, que lhe permitem integrar a informação tátil de múltiplas células receptoras em uma pequena zona da pele. O diâmetro de cada célula de Merkel é de cerca de 10 μm. (Adaptada, com permissão, de Snider, 1998.)

Os campos são pequenos devido à alta densidade de receptores nas pontas dos dedos. Os campos receptivos tornam-se progressivamente maiores nas falanges proximais e na palma da mão, o que é consistente com a menor densidade de mecanorreceptores nessas regiões.

Em contraste, as fibras do tipo 2 que inervam as camadas profundas da pele estão conectadas a um único corpúsculo de Pacini ou a uma única terminação de Ruffini. Uma vez que esses receptores são grandes, eles coletam informações de uma área mais ampla da pele. Seus campos receptivos contêm um único "ponto quente", onde se observa a maior sensibilidade ao tato; esse ponto está localizado diretamente sobre o receptor (Figura 23-4).

Os campos receptivos das fibras do tipo 1 são significativamente menores que a maioria dos objetos que entra em contato com a mão. Assim, fibras AR1 e AL1 detectam pequenos fragmentos de um objeto, sinalizando as propriedades de apenas uma parte de sua superfície. Como no sistema visual, as características espaciais dos objetos encontram-se distribuídas ao longo de uma população de receptores estimulados, com respostas que são integradas no encéfalo para formar a percepção unificada do objeto.

Os testes de discriminação de dois pontos medem a percepção de texturas

A capacidade dos seres humanos de perceber detalhes de superfícies com texturas depende de quais partes do corpo estão em contato com a superfície em questão. A acuidade tátil é maior nas pontas dos dedos e nos lábios, onde os campos receptivos são menores (Figura 23-5A). O ponto que define o desempenho exatamente entre a discriminação ao acaso e a discriminação perfeita, o limiar para a acuidade espacial, é de cerca de 1 mm nas pontas dos dedos de adultos jovens; ao redor da sexta ou sétima década de vida, esse limiar em média declina para cerca de 2 mm. Ao agarrar um objeto, pode-se discriminar características de sua superfície separadamente em até 0,5 mm. Seres humanos são capazes de distinguir retículos de orientação vertical daqueles de orientação horizontal com espaçamento notavelmente estreito entre os sulcos (Figura 23-5B).

A acuidade tátil é ligeiramente maior em mulheres que em homens, e varia entre os dedos, mas não entre as mãos. A polpa distal do dedo indicador tem a maior sensibilidade; a acuidade espacial declina de modo progressivo a partir do indicador para o mínimo, e declina rapidamente em localizações proximais em relação às polpas distais dos dedos. A resolução espacial tátil é 50% menor na polpa distal do dedo mínimo e 6 a 8 vezes mais grosseira na palma da mão.

A acuidade tátil nas partes proximais do corpo diminui em paralelo com o tamanho crescente dos campos receptivos em fibras AL1 e AR1 (Figura 23-5A). Quando um par de sondas é colocado sobre a mão, com diversos milímetros de distância entre elas, cada uma é percebida como um ponto distinto, pois produzem depressões separadas na pele e estimulam populações de receptores AL1 e AR1 sem sobreposição. À medida que as sondas são aproximadas, as duas sensações tornam-se indistintas, pois ambas as sondas estão contidas dentro do mesmo campo receptivo. As interações espaciais entre os estímulos táteis formam a base dos testes neurológicos da discriminação de dois pontos e do reconhecimento de texturas.

A Mecanorreceptores de adaptação lenta

B Mecanorreceptores de adaptação rápida

C Sensibilidade do campo receptivo

Camadas superficiais

Células de Merkel (AL1)

Corpúsculos de Meissner (AR1)

Camadas profundas

Terminações de Ruffini (AL2)

Corpúsculos de Pacini (AR2)

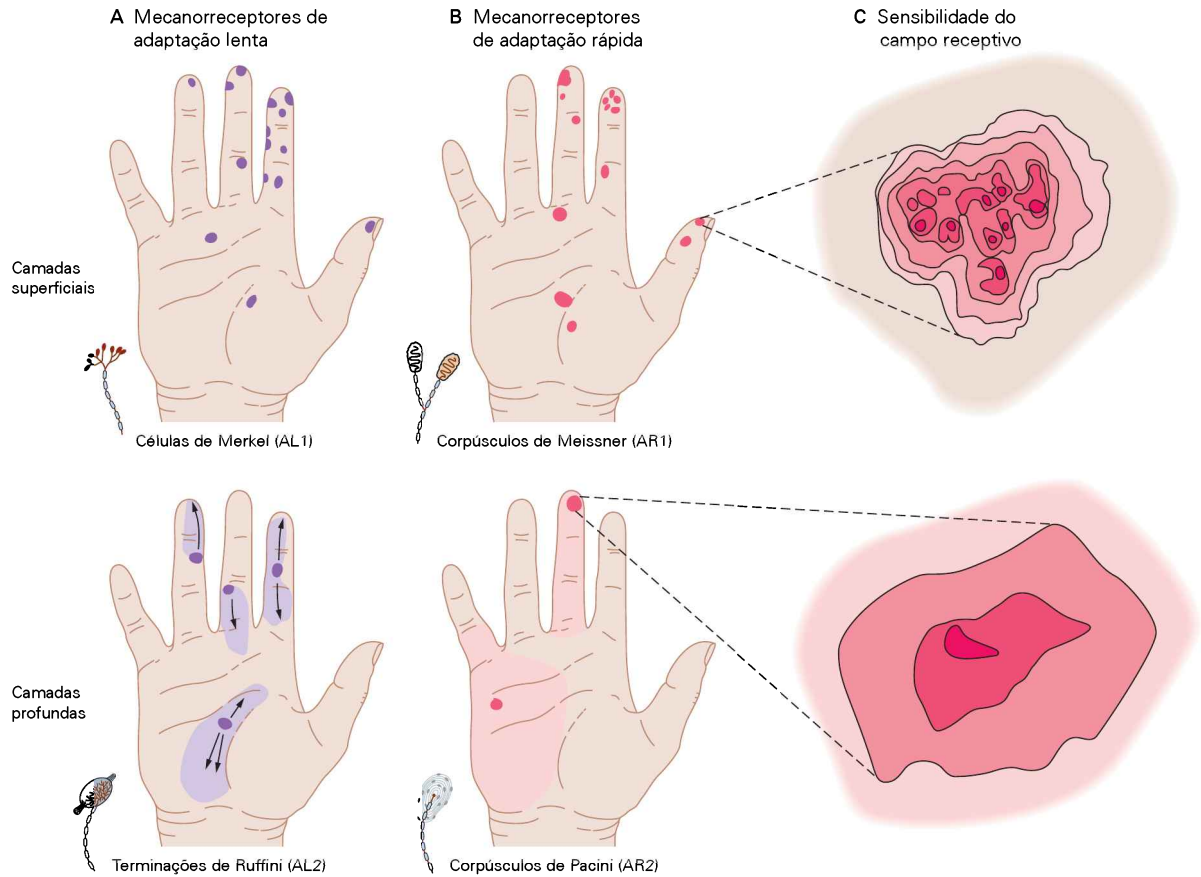



Figura 23-4 Os campos receptivos na mão humana são menores nas pontas dos dedos. Cada área colorida nas mãos indica o campo receptivo de uma fibra nervosa sensorial individual. (Adaptada, com permissão, de Johansson e Vallbo, 1983.)

A-B. Os campos receptivos dos receptores nas camadas superficiais da pele englobam fragmentos de pele que aparecem como pontos. Aqueles campos de receptores nas camadas profundas estendem-se ao longo de amplas regiões (**sombreados mais claros**), mas as respostas são mais fortes na pele diretamente sobre o receptor (**pontos escuros**). As setas indicam as direções do estiramento da pele que ativam fibras AL2.

C. A sensibilidade à pressão ao longo do campo receptivo é mostrada como um mapa com contornos distintos. As regiões mais sensíveis são indicadas em vermelho, e as menos sensíveis, em rosa-claro. O campo receptivo da fibra AR1 (parte superior) tem muitos pontos de alta sensibilidade, marcando as posições do grupo de corpúsculos de Meissner inervados pela fibra. O campo receptivo de uma fibra AR2 (parte inferior) tem um único ponto de máxima sensibilidade acima do corpúsculo de Pacini. O campo receptivo das fibras AL1 é similar ao das fibras AR1. Do mesmo modo, o campo receptivo das fibras AL2 assemelha-se ao das fibras AR2.

Indivíduos cegos utilizam a sensibilidade espacial fina das fibras AL1 e AR1 para ler Braille. O alfabeto Braille representa letras como simples padrões de pontos, fáceis de distinguir pelo tato (Figura 23-6). Uma pessoa cega lê braile movendo seus dedos sobre os padrões de pontos. Esse movimento da mão amplia as sensações produzidas pelos pontos.

Uma vez que os pontos do alfabeto Braille estão espaçados uns dos outros em cerca de 3 mm, uma distância maior que o diâmetro do campo receptivo de uma fibra AL1, cada ponto estimula um conjunto diferente de fibras AL1. Uma fibra AL1 dispara uma salva de potenciais de ação quando um ponto entra em seu campo receptivo e fica silenciosa quando o ponto deixa seu campo (Figura 23-6). Combinações específicas de fibras AL1 que disparam sincronicamente sinalizam o arranjo espacial dos pontos no Braille. Fibras AR1 também discriminam os padrões de pontos, aumentando os sinais fornecidos pelas fibras AL1.

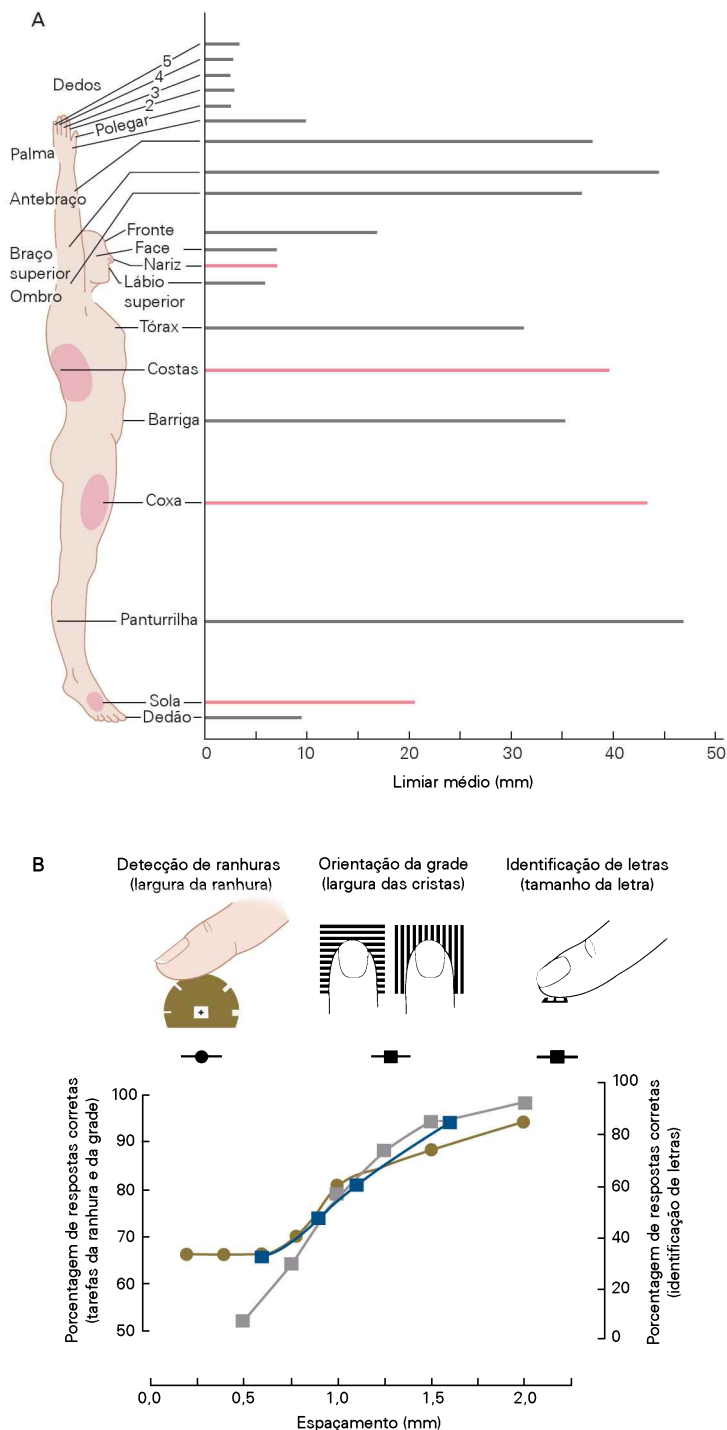
As fibras de adaptação lenta detectam a pressão e a forma de objetos

A característica funcional mais importante das fibras de adaptação lenta (AL1 e AL2) é sua capacidade de sinalizar deformação e pressão na pele. A sensibilidade de um receptor AL1 a bordos, cantos, pontos e curvaturas fornece informações acerca do formato do objeto, seu tamanho, textura da superfície e maleabilidade. Um objeto é percebido como duro ou rígido se causa indentação na pele, e macio se a superfície da pele é que deforma o objeto.

Paradoxalmente, na medida em que aumenta o diâmetro de um objeto, as respostas de fibras AL1 individuais tornam-se mais fracas, e a sensação, menos distinta. Por exemplo, a ponta de um lápis, pressionada 1 mm dentro da pele, é percebida como aguda, desagradável e altamente localizada no ponto de contato, enquanto uma indentação de 1 mm feita pela borracha é percebida como indistinta e difusa. A sensação mais fraca é evocada por

Figura 23-5 A acuidade tátil na mão humana é maior nas pontas dos dedos.

A. Medidas de limiares de dois pontos, as distâncias mínimas nas quais dois estímulos são percebidos como distintos. Essa distância varia para diferentes regiões do corpo; ela é de cerca de 2 mm nos dedos, mas de até 10 mm nas palmas e de 40 mm nos braços, nas coxas e nas costas. Os limiares de percepção de dois pontos destacados em **cor-de-rosa** relacionam-se aos diâmetros dos campos receptivos dos receptores nas zonas rosa no corpo. A mais alta capacidade discriminativa é obtida nas pontas dos dedos, nos lábios e na língua, que têm os menores campos receptivos. (Adaptada, com permissão, de Weinstein, 1968.)

B. A acuidade espacial é avaliada em experimentos psicofísicos em que um indivíduo com os olhos vendados toca várias superfícies com texturas. Como mostrado aqui, pede-se ao participante que determine se a superfície de um cilindro é lisa ou contém ranhuras, se as cristas de uma grade são orientadas transversalmente ao dedo ou paralelamente ao seu eixo maior, ou quais letras aparecem em alto relevo em um papel de carta. O limiar de acuidade tátil é definido pela largura da ranhura, pela largura entre as cristas ou pelo tamanho da letra que produzem 75% de desempenho correto (valor que se situa a meio caminho entre um desempenho ao acaso e uma acurácia perfeita). O limiar de espaçamento no dedo humano é de 1,0 mm em cada um desses testes. (Adaptada, com permissão, de Johnson e Phillips, 1981.)

uma superfície achatada pressionada contra as polpas digitais (Figura 23-7).

Para compreender a razão pela qual esses objetos evocam diferentes sensações, é preciso considerar os eventos físicos que ocorrem quando a pele é tocada. Quando a ponta de um lápis é pressionada contra a pele, ela causa uma depressão da superfície no ponto de contato, formando uma depressão inclinada e rasa na região circundante (com cerca de 4 mm de raio). Embora a força de indentação seja concentrada no centro, a região circundante também é perturbada pelo estiramento local, denominado resistência à tração. Receptores AL1, tanto no centro quanto nas "inclinações" da pele que cercam o centro, são estimulados, disparando trens de espigas proporcionais ao grau de estiramento local.

Se uma segunda sonda é pressionada em local próximo à primeira, mais fibras AL1 são estimuladas, mas a resposta neural de cada fibra é reduzida, pois a força necessária para deslocar a pele é compartilhada pelas duas sondas. Ken Johnson e colaboradores mostraram que, à medida

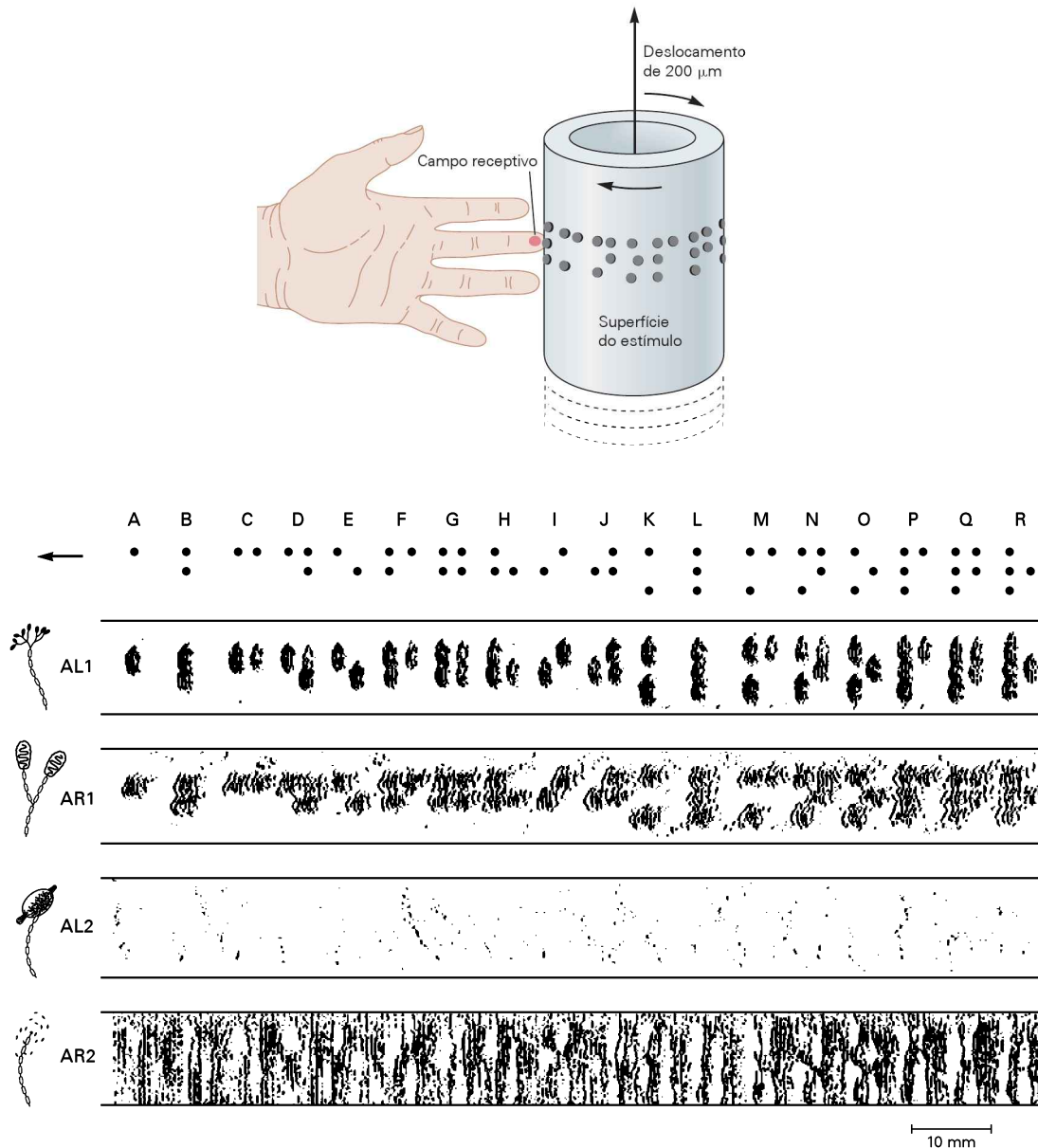



Figura 23-6 Respostas de receptores do tato a pontos no Braille esquadrinhados pelos dedos. Os símbolos no Braille para as letras A a R foram montados em um cilindro, que gira repetidamente contra a ponta do dedo de um participante humano. Após cada volta, o cilindro é deslocado para cima, de maneira que outra parte dos símbolos seja esquadrinhada pelo dedo. Microeletrodos colocados no nervo mediano desse participante registram as respostas das fibras mecanorreceptivas que inervam a ponta do dedo. Os potenciais de ação disparados pelas fibras nervosas à medida que os símbolos no Braille são movidos ao longo dos campos receptivos estão representados nesses registros por pequenos pontos; cada coluna horizontal de pontos representa as respostas das fibras a um único ciclo do círculo. Os receptores AL1 registram a imagem mais nítida dos símbolos no Braille, representando cada ponto no Braille com uma série de potenciais de ação e silenciando quando os espaços entre os símbolos não fornecem qualquer estimulação. Os receptores AR1 fornecem uma imagem borrada dos símbolos, pois seus campos receptivos são maiores, mas os padrões individuais de pontos ainda são reconhecíveis. Os receptores AR2 e AL2 não são capazes de codificar padrões de Braille, pois seus campos receptivos são maiores que o espaçamento dos pontos. A alta taxa de disparos das fibras AR2 reflete a sensibilidade aguda dos corpúsculos de Pacini à vibração. (**AR1**, de adaptação rápida do tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida do tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta do tipo 1; **AL2**, de adaptação lenta do tipo 2.) (Reproduzida, com permissão, de Phillips, Johansson e Johnson, 1992.)

que mais sondas são adicionadas ao campo receptivo, a intensidade da resposta de cada fibra torna-se progressivamente mais fraca, pois as forças de deslocamento sobre a pele estão distribuídas ao longo de toda a zona de contato. Assim, a mecânica da pele resulta em um caso de "menos é mais". Fibras AL1 individuais respondem mais vigorosamente a um objeto pequeno que a um objeto grande, pois a força necessária para causar uma indentação na pele está

A

B

Curvatura (1/cm) | Taxa de disparos (impulsos/s)
0 | 2,0
0,8 | 4,3
1,1 | 8,3
1,6 | 11,3
3,1 | 17,0
6,3 | 23,7

Força (g) 0 20

Tempo (s) 0 0,6 1,2 1,8 2,4

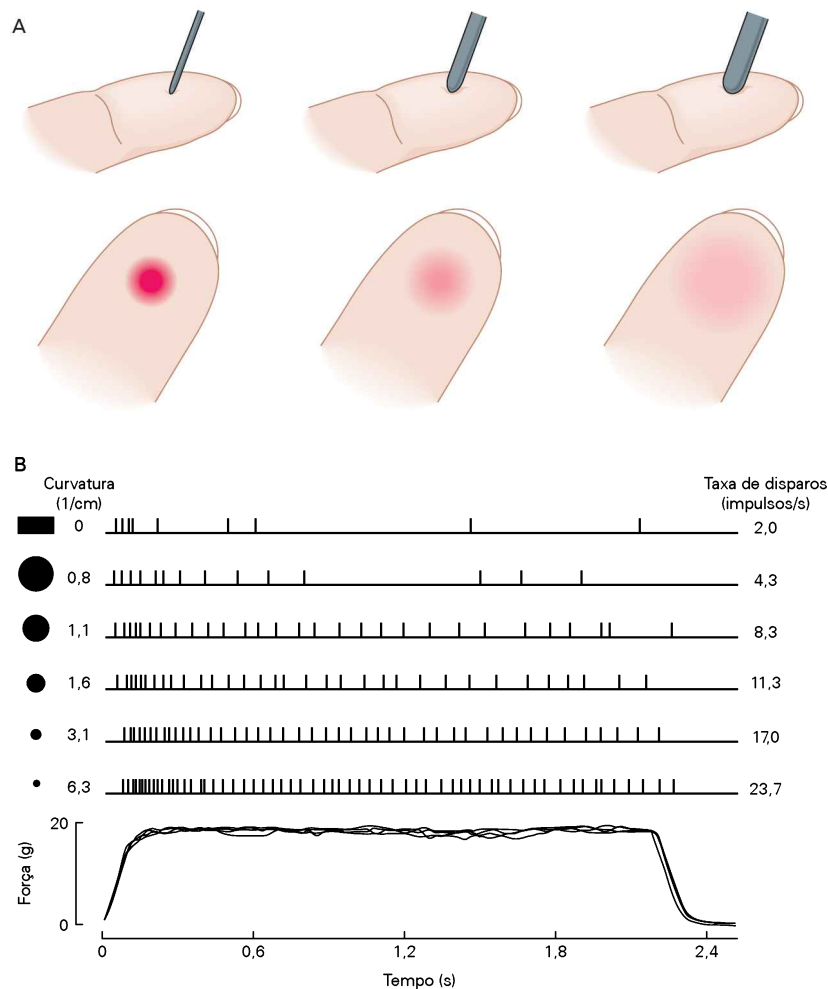



Figura 23-7 As fibras de adaptação lenta do tipo 1 (AL1) codificam a forma e o tamanho dos objetos que a mão toca.

A. A área de contato sobre a pele determina a taxa de disparos e o número total de fibras AL1 estimuladas. A **região em cor-de-rosa** na ponta do dedo mostra a extensão da excitação quando sondas de diferentes diâmetros são pressionadas sobre a pele com força constante. A intensidade da cor é proporcional às taxas de disparo dos receptores estimulados. Uma sonda de pequeno diâmetro, com ponta aguda (à esquerda), ativa uma pequena população de receptores AL1. As fibras ativadas disparam intensamente, pois toda a força está concentrada em uma pequena área. Uma sonda de tamanho médio (no centro) excita mais receptores, mas a distribuição da força reduz o pico das taxas de disparos. A sonda não é percebida como tão aguda quanto aquela de menor diâmetro. Uma sonda maior e arredondada (à direita) estimula uma grande população de receptores AL1 distribuída ao longo da largura do dedo. Essas fibras disparam em baixas taxas, pois a força está distribuída ao longo de uma área ampla da pele. A sensação de pressão é difusa. (Adaptada, com permissão, de Goodwin, Browning e Wheat, 1995.)

B. A taxa de disparos de uma fibra AL1 individual é determinada pelo diâmetro da sonda. Quando uma sonda inicialmente estabelece contato com a pele, a resposta AL1 é forte, independentemente do diâmetro da sonda. Durante uma pressão constante, a taxa de disparos é proporcional à curvatura de cada sonda. As mais altas taxas de disparos são evocadas pelas menores sondas, enquanto sondas com superfícies lisas e suavemente inclinadas (de maiores diâmetros) produzem as respostas mais fracas. A curvatura da ponta é expressa como o inverso de seu raio esférico. (Adaptada, com permissão, de Srinivasan e LaMotte, 1991.)

concentrada em um pequeno ponto de contato. Dessa maneira, cada fibra AL1 integra o perfil de indentação local da pele dentro de seu campo receptivo.

A sensibilidade de receptores AL1 ao estiramento local da pele também lhes permite detectar bordas, os lugares onde a curvatura de um objeto muda abruptamente. As taxas de disparos de fibras AL1 muitas vezes são maiores quando um dedo toca uma borda que quando toca uma superfície lisa.

A força de indentação aplicada por uma superfície lisa ou com leve inclinação distribui-se simetricamente dentro da zona central de contato, enquanto a força aplicada pelas bordas de um objeto desloca a pele de forma assimétrica, tanto na borda quanto além dela. Essa distribuição assimétrica da força produz respostas mais acentuadas nos campos receptivos localizados ao longo das bordas de um objeto. Como as bordas frequentemente são percebidas como agudas, tende-se a agarrar objetos segurando-os em suas superfícies lisas ou em curvas suaves, e não em suas bordas.

As fibras AL2 que inervam as terminações de Ruffini respondem mais vigorosamente ao estiramento da pele

que à indentação, pois os receptores estão localizados ao longo das dobras palmares ou nas articulações dos dedos. As fibras AL2, portanto, fornecem informações acerca da forma de objetos grandes que são segurados com toda a mão, a "preensão poderosa", em que todos os cinco dedos pressionam um objeto contra a palma. Elas também fornecem informações acerca do formato da mão e dos movimentos dos dedos quando a mão está vazia. Se os dedos estão completamente estendidos e em abdução, o estiramento é sentido na palma e nas falanges proximais, à medida que a pele glabra é estendida. Do mesmo modo, se os dedos estão completamente flexionados, formando um punho, o estiramento da pele é sentido na parte de trás da mão, em especial sobre as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais.

O sistema AL2 pode desempenhar um papel central na estereognosia – o reconhecimento de objetos tridimensionais utilizando apenas o tato – assim como em outras tarefas de percepção nas quais o estiramento da pele é a principal dica. Benoni Edin demonstrou que a inervação AL2 na pele pilosa desempenha um papel importante para a percepção do formato da mão e da posição dos dedos. As fibras AL2 ajudam na percepção do ângulo das articulações dos dedos, pela detecção do estiramento da pele ao redor dos nós dos dedos. As terminações de Ruffini próximas a essas articulações estão alinhadas de tal modo que diferentes grupos de receptores são estimulados conforme os dedos movem-se em direções específicas (Figura 23-4A). Desse modo, o sistema AL2 fornece uma representação neural do estiramento da pele sobre toda a mão, uma função proprioceptiva mais que exteroceptiva.

As fibras de adaptação rápida detectam o movimento e a vibração

O órgão receptor AR1, o corpúsculo de Meissner, detecta eventos que produzem movimento da pele com baixa frequência e baixa amplitude. Isso inclui os movimentos da mão sobre a superfície de objetos, a detecção de características superficiais microscópicas e a vibração de baixa frequência. Fibras AR1 contribuem para a detecção de padrões de Braille, pois percebem mudanças na indentação da pele à medida que pontos individuais passam sobre seus campos receptivos (Figura 23-6). Elas podem detectar irregularidades e saliências tão pequenas quanto 10 μm. A sensibilidade das fibras AR1 ao movimento é utilizada para ajustar a força de preensão ao se segurar um objeto.

O receptor AR2, o corpúsculo de Pacini, é o mecanorreceptor mais sensível no sistema somatossensorial, sendo extraordinariamente responsivo a estímulos vibratórios de alta frequência (30 a 500 Hz) e podendo detectar vibração de 250 Hz na faixa de nanômetros (Figura 23-8). A sensação de zumbido experimentada quando um diapasão é pressionado contra a pele em um exame neurológico é mediada pelos disparos sincronizados de unidades de AR2. Essa é uma medida útil da sensibilidade dinâmica ao tato, em especial nos casos de lesão nervosa localizada.

A filtração e a amplificação da vibração de alta frequência feita pelos corpúsculos de Pacini permitem ao indivíduo perceber condições na superfície de trabalho de uma ferramenta em sua mão, como se os próprios dedos estivessem tocando o objeto sob a ferramenta. O clínico utiliza essa extraordinária sensibilidade para orientar uma agulha dentro do vaso sanguíneo e sondar a rigidez do tecido. O mecânico de automóveis pode utilizar o sentido de vibração para posicionar uma chave inglesa em parafusos que não consegue ver. Pode-se escrever no escuro, pois a vibração da caneta é sentida à medida que ela estabelece contato com o papel e transmite as forças de fricção resultantes desde a superfície áspera até os dedos da mão.

Ambas as fibras, de adaptação rápida e de adaptação lenta, são importantes para o controle da preensão

Além de seu papel na percepção do tamanho, da forma e da textura dos objetos, os mecanorreceptores fornecem importantes informações relativas às ações da mão durante movimentos que requerem grande habilidade. Roland Johansson e Gören Westling utilizaram microneurografia para determinar o papel dos mecanorreceptores quando objetos são segurados na mão. Colocando microeletrodos no nervo mediano, eles foram capazes de registrar padrões de disparo de fibras mecanossensíveis individuais, à medida que um objeto entrava inicialmente em contato com os dedos, era agarrado entre o polegar e o indicador, levantado, mantido sobre uma mesa, baixado e colocado novamente na posição inicial.

Eles descobriram que todas as quatro classes respondem à preensão do objeto e que cada tipo de fibra monitora determinada função. As fibras AR1, AR2 e AL1 detectam o contato quando um objeto é inicialmente tocado (Figura 23-9). As fibras AL1 sinalizam a quantidade de força de preensão aplicada por cada dedo, e as fibras AR1 percebem quão rapidamente é realizada a preensão. As fibras AR2 detectam pequenas ondas de choque transmitidas através do objeto quando ele é levantado da mesa e colocado em outra superfície. Sabe-se o momento em que o objeto entra em contato com a superfície da mesa devido a essas vibrações, e, assim, pode-se manipulá-lo sem que seja necessário olhar para ele. As fibras AR1 e AR2 param de responder após a preensão ter ocorrido. As fibras AL2 sinalizam flexão ou extensão dos dedos nos momentos em que o objeto é agarrado e quando é liberado, monitorando, assim, a postura da mão à medida que esses movimentos se processam.

Sinais originários da mão que relatam forma, tamanho e textura de um objeto são fatores importantes que governam a aplicação da força de preensão. Johansson e colaboradores demonstraram que um objeto é levantado e manipulado com delicadeza – com forças de preensão que mal excedem a quantidade de força que resultaria em deixá-lo escorregar – e que essa força de preensão é ajustada automaticamente para compensar diferenças no coeficiente de fricção entre superfícies. O indivíduo prevê quanta força é necessária para segurar e levantar um objeto e modifica a força com que o faz com base nas informações táteis fornecidas por aferentes AL1 e AR1. Objetos com superfícies lisas são agarrados mais firmemente que aqueles com texturas rugosas, propriedades codificadas por aferentes AR1 durante o contato inicial da mão com um objeto. A importância da informação tátil para segurar um objeto é observada em casos em que há lesão de nervos ou durante anestesia local da mão; pacientes aplicam forças de preensão extraordinariamente altas e há pouca coordenação entre a preensão e a força de elevação aplicadas pelos dedos.

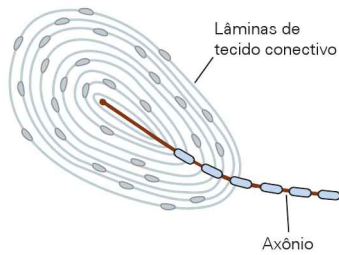
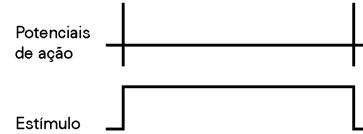
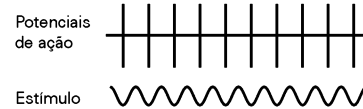
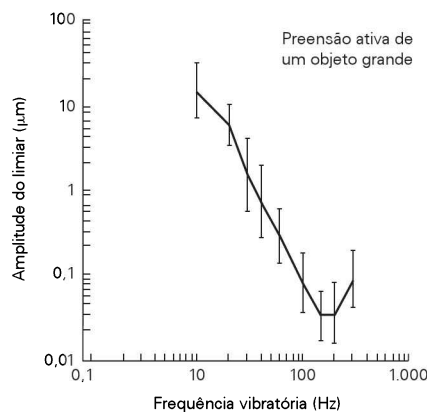
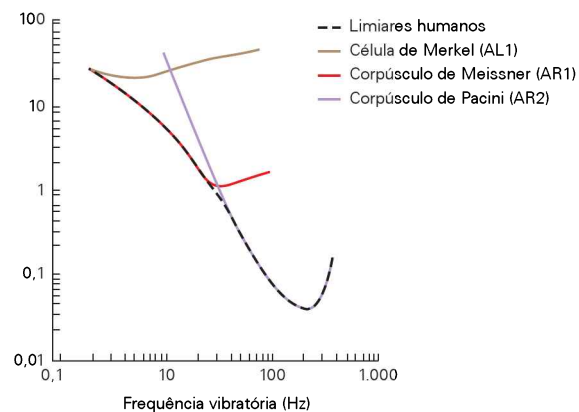



Figura 23-8 Fibras AR2 codificam a vibração. A vibração é a sensação produzida pela estimulação sinusoidal da pele, como aquela produzida pelo zumbido de um motor elétrico, pelas cordas de um instrumento musical ou pelo diapasão utilizado em exames neurológicos.

A. 1. O corpúsculo de Pacini consiste em lamelas de tecido conectivo concêntricas, preenchidas com fluido, que formam uma cápsula ao redor do terminal de uma fibra AR2. Essa estrutura está situada de modo singular para a detecção do movimento. A transdução sensorial na fibra AR2 ocorre em canais de cátions sensíveis a estiramento unidos às lamelas internas da cápsula. **2.** Quando uma pressão constante é aplicada à pele, a fibra AR2 dispara uma salva no início e no final de estimulação. Em resposta à estimulação sinusoidal (vibração), a fibra dispara em intervalos regulares, de modo que cada potencial de ação sinaliza um ciclo do estímulo. A percepção humana da vibração como um evento ritmicamente repetido resulta da ativação simultânea de muitas unidades AR2, que disparam em sincronia.

B. 1. Os limiares psicofísicos para a detecção da vibração dependem da frequência da estimulação. Como mostrado aqui, seres humanos podem detectar vibrações tão leves quanto 10 nm a 200 Hz quando seguram um objeto grande; o limiar é maior em outras frequências e quando testado com sondas menores. (Adaptada, com permissão, de Brisben, Hsiao e Johnson, 1999.) **2.** O limiar neural para a detecção da vibração é definido como a menor intensidade de estímulo que evoca um potencial de ação por ciclo do estímulo sinusoidal. Cada tipo de fibra mecanossensorial é mais sensível a uma faixa específica de frequências. Fibras de adaptação lenta do tipo 1 (AL1) são mais sensíveis entre 0,3 e 3 Hz, fibras de adaptação rápida do tipo 1 (AR1) entre 2 e 50 Hz, e fibras AR2, entre 30 e 500 Hz. Os limiares humanos para a vibração correspondem àqueles das fibras mais sensíveis ao tato em cada faixa. (Adaptada, com permissão, de Mountcastle, Lynch e Carli, 1972; Bolanowski et al., 1988.)

A informação fornecida pelos receptores AR1 para monitorar ações envolvendo agarrar objetos são críticas para o controle da preensão, permitindo que se continue a segurar um objeto quando perturbações inesperadas fazem com que ele escorregue. As fibras AR1 estão silenciosas durante a manutenção contínua de um objeto na mão e, em geral, continuam dessa forma até o objeto ser colocado em algum lugar e a ação de segurá-lo cessar. No entanto, se o objeto é inesperadamente pesado ou é sacudido por forças externas e começa a escorregar da mão, as fibras AR1 disparam em resposta ao pequeno movimento tangencial do objeto. O resultado líquido dessa atividade AR1 é que a força de preensão aumenta em função de sinais vindos do córtex motor.

A informação tátil é processada no sistema central do tato

Como descrito no Capítulo 22, o sistema central do tato compreende tratos da coluna dorsal da medula espinal, núcleos de retransmissão no tronco encefálico e no tálamo e uma hierarquia de regiões no córtex cerebral (ver Figura 22-11).

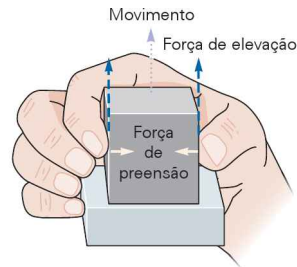
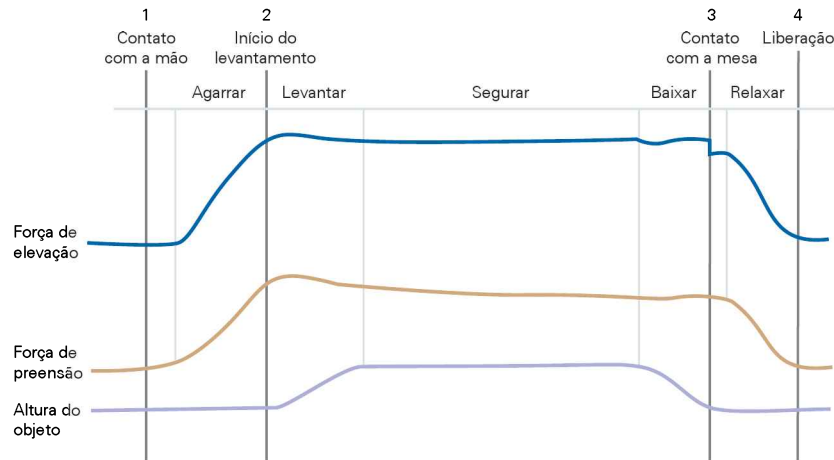
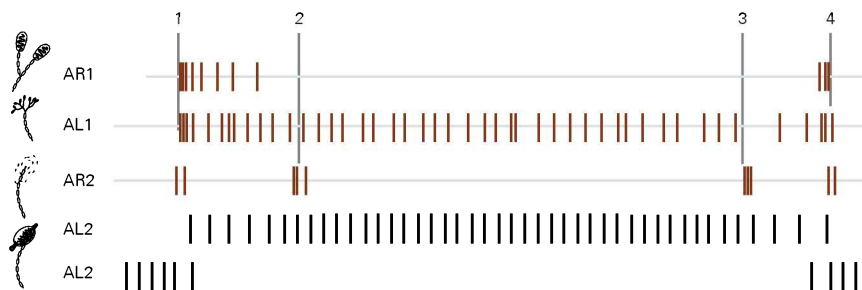



Figura 23-9 Informação sensorial da mão enquanto um objeto é agarrado e levantado. (Adaptada, com permissão, de Johansson, 1996.)

A. O participante segura e levanta um bloco entre o polegar e as pontas dos dedos, mantém-no sobre a mesa e depois retorna o bloco para a posição de origem. A força normal (força de preensão) mantém o objeto na mão, e a força tangencial (força de elevação) supera a gravidade. A força de preensão é adaptada à textura da superfície e ao peso do objeto.

B. As forças de preensão e de elevação são monitoradas com sensores no objeto. Essas forças são coordenadas após o contato com o objeto, atingem um platô à medida que se inicia a ação de levantar e relaxam em concerto após o objeto ter sido retornado à mesa.

C. Todos os quatro mecanorreceptores detectam o contato da mão com o objeto, mas cada um monitora um aspecto diferente da ação à medida que a tarefa prossegue. Fibras AL1 codificam a força de preensão e fibras AL2 codificam a postura da mão. Fibras AR1 codificam a taxa de aplicação da força e o movimento da mão sobre o objeto. Fibras AR2 percebem vibrações no objeto a cada movimento: no contato com a mão, no levantar, no contato com a mesa e na liberação do objeto. (**AR1**, de adaptação rápida do tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida do tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta do tipo 1; **AL2**, de adaptação lenta do tipo 2.)

A informação tátil entra no córtex cerebral por meio do córtex somatossensorial primário (S-I) no giro pós-central do lobo parietal.

Os neurônios em S-I estão pelo menos três sinapses além dos receptores na pele. Seus sinais de entrada representam informação processada nos núcleos da coluna dorsal, no tálamo e no próprio córtex. Cada neurônio cortical recebe sinais que se originam de receptores em uma área específica da pele, e esses sinais de entrada em conjunto representam seu campo receptivo. Percebe-se que certa localização na pele é tocada porque uma população específica de neurônios no encéfalo é ativada. Essa experiência pode ser induzida experimentalmente pela estimulação elétrica dos mesmos neurônios corticais.

O córtex somatossensorial primário compreende quatro áreas citoarquitetonicamente classificadas: as áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 e 2 (Figura 23-10A). Essas áreas estão intensamente interconectadas, de modo que o processa-

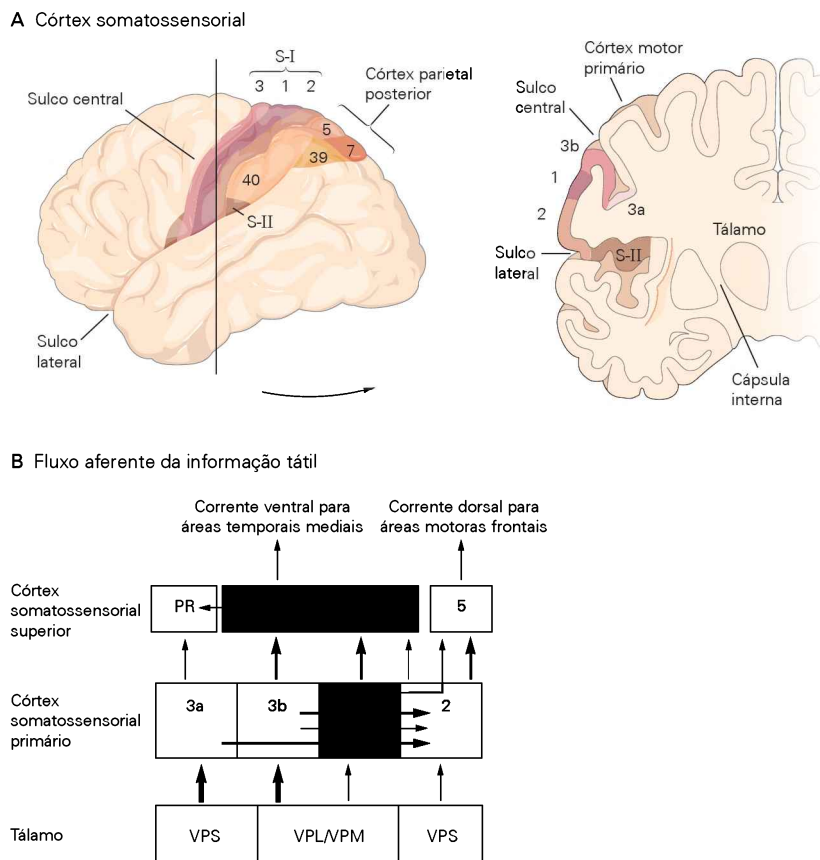



Figura 23-10 As áreas somatossensoriais do córtex cerebral. **A.** As áreas somatossensoriais do córtex situam-se no lobo parietal e consistem em três divisões principais. O *córtex somatossensorial primário* (S-I) forma a parte anterior do lobo parietal. Ele estende-se através do giro pós-central, iniciando no fundo do sulco pós-central e seguindo posterior a ele em direção à parede medial do hemisfério, para o giro cingulado (não mostrado). O S-I compreende quatro regiões citoarquitetônicas distintas: as áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 e 2. O *córtex somatossensorial secundário* (S-II) está localizado na margem superior do sulco lateral (fissura de Sylvius) e no opérculo parietal; ele cobre a área 43 de Brodmann. O *córtex parietal posterior* cerca o sulco intraparietal, na superfície lateral do hemisfério, estendendo-se do sulco pós--central ao sulco parieto-occipital e medialmente ao pré-cúneo. O lóbulo parietal superior (áreas 5 e 7) é uma área somatossensorial; o lóbulo parietal inferior (áreas 39 e 40) recebe sinais tanto somatossensoriais quanto visuais. Uma secção coronal através do giro pós-central ilustra a relação anatômica entre o S-I, o S-II e o córtex motor primário (área 4). O S-II situa-se lateralmente à área 2 em S-I e estende-se medialmente ao longo da margem superior do sulco lateral em direção ao córtex insular. O córtex motor primário situa-se rostralmente à área 3a, dentro da parede do sulco central.
B. Conexões hierárquicas que chegam e saem de S-I. Neurônios projetando-se do tálamo enviam seus axônios principalmente para as áreas 3a e 3b, mas alguns neurônios talâmicos também se projetam para as áreas 1 e 2. Por sua vez, neurônios nas áreas corticais 3a e 3b projetam-se para as áreas 1 e 2. Informação dessas quatro áreas de S-I é transmitida para neurônios no córtex parietal posterior (área 5) e para S-II. (**PR**, córtex parietal rostroventral; **PV**, córtex parietal ventral; **VPL**, núcleos ventrais posterolaterais; **VPM**, núcleos ventrais posteromediais; **VPS**, núcleos ventrais posteriores, divisão superior.) (Adaptada, com permissão, de Felleman e Van Essen, 1991.)

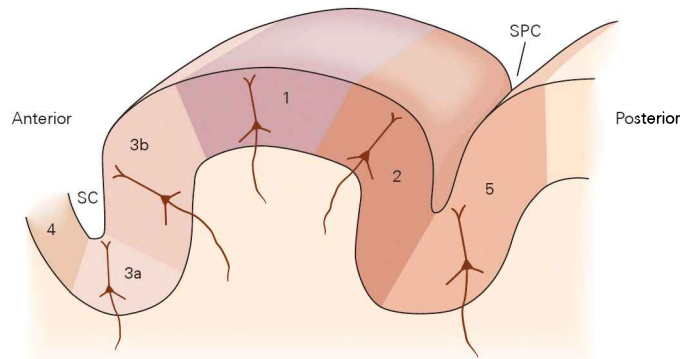
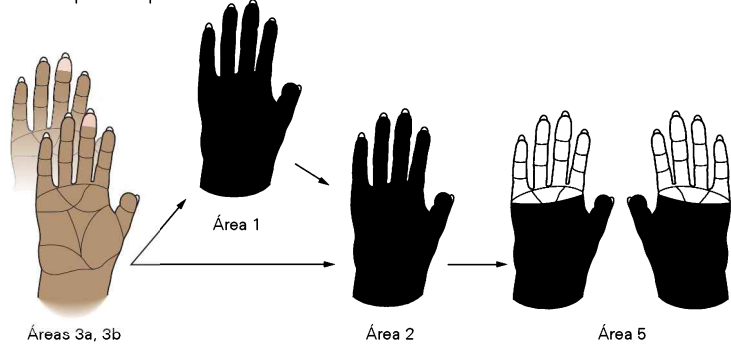
mento da informação sensorial nesse nível envolve processamento serial e paralelo. Neurônios nas áreas 3a e 3b recebem sinais de entrada das zonas lateral e medial do núcleo ventral posterior do tálamo e projetam seus axônios para as áreas 1 e 2 (Figura 23-10B). As áreas 3b e 1 recebem informação de receptores na pele, enquanto as áreas 3a e 2 recebem informação proprioceptiva de receptores nos músculos, nas articulações e na pele.

A informação somatossensorial é transmitida em paralelo das quatro áreas de S-I para centros superiores no córtex, incluindo o córtex somatossensorial secundário (S-II), o córtex parietal posterior e o córtex motor primário.

Campos receptivos corticais integram informação de receptores vizinhos

Os campos receptivos de neurônios corticais são muito maiores que aqueles das fibras mecanorreceptivas nos nervos periféricos. Por exemplo, os campos receptivos de fibras AL1 e AR1 que inervam as pontas dos dedos são pequenos pontos na pele, enquanto aqueles dos neurônios corticais que recebem esses sinais recobrem toda a ponta do dedo ou diversos dedos adjacentes (Figura 23-11). O campo receptivo de um neurônio na área 3b representa uma composição de sinais de entrada originários de 300 a 400 fibras nervosas sensoriais.

Figura 23-11 Os campos receptivos dos neurônios no córtex somatossensorial primário.

A. Essa secção sagital ilustra a anatomia rostrocaudal das quatro regiões de S-I (áreas 3a, 3b, 1 e 2), assim como do córtex motor primário (área 4) e do córtex parietal posterior (área 5). As quatro regiões processam diferentes tipos de informação somatossensorial. Neurônios na área 3a recebem sinais de entrada dos fusos musculares e de outros receptores profundos. Neurônios na área 3b recebem sinais de classes específicas de receptores do tato na pele. Neurônios nas áreas 1 e 2 recebem sinais de entrada convergentes de múltiplos tipos de receptores somatossensoriais que inervam a mesma parte do corpo. Neurônios na área 5 estão ativos principalmente durante movimentos ativos da mão. **B.** Campos receptivos típicos de neurônios em cada área de S-I em macacos são mostrados em cores que correspondem àquelas em A. (Campos receptivos são medidos aplicando-se um leve toque à pele.) Os campos receptivos são menores na área 3b, onde a informação tátil primeiro entra no córtex. Eles são progressivamente maiores nas áreas 1, 2 e 5, refletindo sinais de entrada convergentes vindos dos neurônios na área 3b que são estimulados em conjunto quando a mão é utilizada. Muitos neurônios na área 5 e no córtex S-II têm campos receptivos bilaterais, pois respondem ao tato em locais que são imagens especulares nas mãos contralateral e ipsilateral. Esses neurônios permitem uma coordenação bilateral quando ambas as mãos trabalham sinergisticamente. (**SC**, sulco central; **SPC**, sulco pós-central; **AR1**, de adaptação rápida do tipo 1; **AR2**, de adaptação rápida do tipo 2; **AL1**, de adaptação lenta do tipo 1; **AL2**, de adaptação lenta do tipo 2.) (Adaptada, com permissão, de Gardner, 1988; Iwamura et al., 1993; Iwamura, Iriki e Tanaka, 1994.)

Os campos receptivos nas áreas corticais superiores são ainda maiores, abrangendo regiões funcionais da pele que são ativadas simultaneamente durante a atividade motora. Essas regiões incluem as pontas de diversos dedos adjacentes ou de ambos, os dedos e a palma. Os campos receptivos de neurônios no córtex parietal posterior e em S-II com frequência são bilaterais, incluindo posições simétricas nas mãos contralateral e ipsilateral.

O tamanho e a posição dos campos receptivos sobre a pele não são permanentemente fixos, podendo ser modificados pela experiência ou por lesão nos nervos sensoriais (ver Capítulo 17). Os campos receptivos corticais parecem ser formados durante o desenvolvimento e são mantidos por ativação simultânea de vias aferentes.

Os campos receptivos dos neurônios corticais em geral têm uma zona excitatória cercada por ou sobreposta a zonas inibitórias (Figura 23-12). A estimulação de regiões da pele fora da zona excitatória pode reduzir as respostas do neurônio à estimulação tátil dentro do campo receptivo. Do mesmo modo, a estimulação repetida dentro do campo receptivo também pode diminuir a intensidade da resposta neuronal, pois a excitabilidade da via é diminuída por inibição.

Campos receptivos inibitórios criados por conexões de pró-ação e de retroalimentação através de interneurônios nos núcleos da coluna dorsal, do tálamo e do próprio córtex limitam a propagação da ativação. A inibição gerada por forte atividade em um circuito reduz os sinais de saída de neurônios próximos que estão apenas fracamente excitados. As redes inibitórias asseguram que seja transmitida a mais forte entre diversas respostas que competem, permitindo uma estratégia do tipo "o vencedor leva tudo". Esses circuitos impedem o embaçamento de detalhes táteis como a textura quando são estimuladas grandes populações de neurônios do tato. Além disso, centros superiores no encéfalo utilizam circuitos inibitórios para focalizar a atenção em informações relevantes vindas da mão, quando ela é utilizada em tarefas que requeiram destreza, pela supressão de sinais indesejáveis e de distração durante tais comportamentos.

Os neurônios no córtex somatossensorial estão organizados em colunas funcionalmente especializadas

Em uma série de estudos pioneiros do córtex cerebral, Vernon Mountcastle descobriu que o córtex está organizado

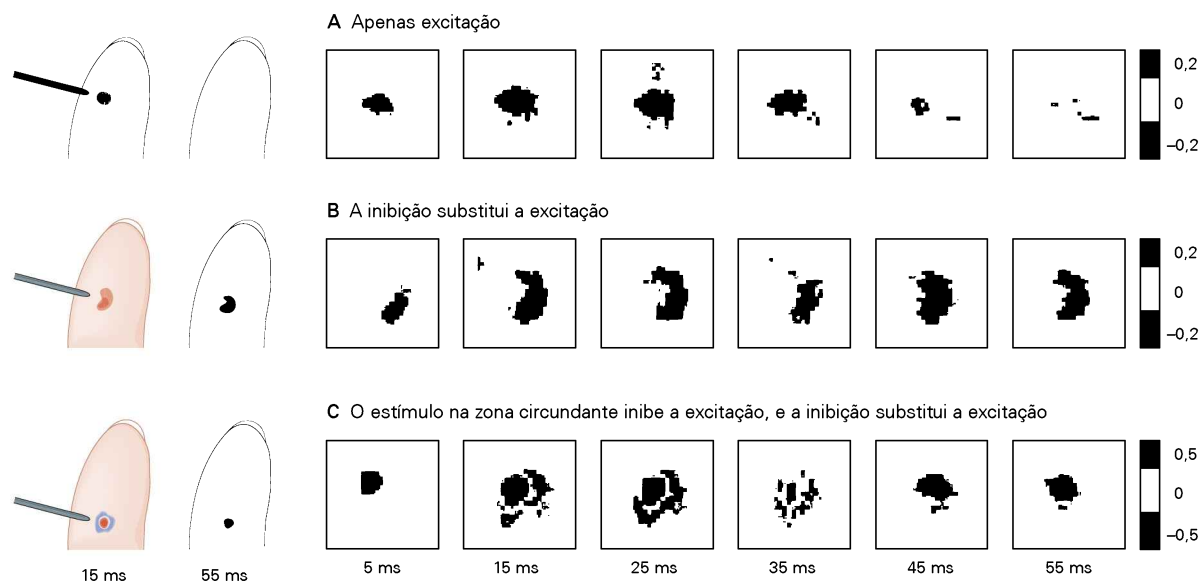



Figura 23-12 Zonas excitatórias e inibitórias dos campos receptivos de neurônios na área 3b. A excitabilidade dos neurônios corticais varia ao longo do tempo e em função da localização do estímulo sobre a pele. Os picos de excitação ocorrem no centro do campo receptivo, 15 a 25 ms após leves batidas na pele. A inibição ocorre logo após, e é mais forte aos 45 ms. Essa inibição com retardo permite que cada estímulo seja percebido como um evento distinto, quando acionado a taxas menores que 25 Hz. Cada mapa indica a intensidade da excitação (em **vermelho**) e da inibição (em **azul**) ao longo de períodos de 10 ms após breves toques em uma pequena região da pele na ponta do dedo. Neurônios corticais variam quanto à força relativa e à localização espacial dos campos excitatórios e inibitórios. (Adaptada, com permissão, de Sripati et al., 2006.)

A. Respostas puramente excitatórias ocorrem em apenas 6% dos neurônios na área 3b.

B. Em 42% dos neurônios na área 3b, a excitação inicial é substituída por inibição em resposta à estimulação tátil subsequente da mesma região da pele.

C. A maioria dos neurônios na área 3b (52%) é excitada pela estimulação de uma zona excitatória e inibida por estimulação da zona inibitória circundante.

em colunas ou placas verticais. Cada coluna tem 300 a 600 μm de largura e abrange todas as seis camadas corticais, da superfície até a substância branca. Todos os neurônios em uma coluna recebem sinais de entrada da mesma área local da superfície receptora e respondem à mesma classe ou classes de receptores (Figura 23-13). Uma coluna é, portanto, uma estrutura anatômica que, pela organização de sinais que chegam transmitindo informações relacionadas acerca de localização e modalidade, perfaz um módulo funcional elementar do córtex.

Embora os campos receptivos dos neurônios que formam uma coluna no córtex somatossensorial não sejam precisamente congruentes, eles compartilham um centro comum, que é mais evidente na camada IV. Além disso, os neurônios em uma coluna geralmente processam apenas uma submodalidade, como pressão ou vibração. Isso não é surpreendente, uma vez que as submodalidades somatossensoriais são retransmitidas em vias anatomicamente separadas, e, dentro dessas vias, os diferentes tipos de fibras mecanorreceptivas também são segregados (ver Capítulo 22).

A organização do córtex em colunas é uma consequência direta dos circuitos intrínsecos do córtex e da via de migração de neuroblastos durante o desenvolvimento cortical. O padrão das conexões dentro do córtex cerebral está orientado verticalmente, de modo perpendicular à superfície cortical. Axônios talamocorticais terminam principalmente em agrupamentos de células neuronais estreladas na camada IV, cujos axônios se projetam verticalmente em direção à superfície do córtex (Figura 23-13B). Os dendritos apicais e os axônios das células piramidais corticais também estão orientados verticalmente, em paralelo aos axônios das células estreladas. Assim, os sinais de entrada talamocorticais são retransmitidos para uma coluna estreita de células piramidais, com dendritos apicais que estabelecem contatos com axônios de células estreladas. Isso significa que a mesma informação é retransmitida para cima e para baixo pela espessura do córtex, em uma forma colunar.

As propriedades sensoriais computadas em cada coluna são enviadas em paralelo a múltiplas regiões do encéfalo. Neurônios em cada uma das seis camadas corticais projetam-se para alvos específicos. Conexões horizontais dentro das camadas II e III unem neurônios de colunas vizinhas, permitindo a eles o compartilhamento de informações quando ativados simultaneamente pelo mesmo estímulo. Por essa razão, neurônios nas camadas supragranulares têm campos receptivos maiores que neurônios na camada IV. Neurônios nas camadas II e III também se projetam para outras regiões corticais, tanto no mesmo lado do encéfalo quanto em localizações similares no outro hemisfério. Essas conexões pró-ativas para áreas corticais superiores permitem a integração de sinais complexos, como detalhado posteriormente neste capítulo.

Neurônios na camada V recebem sinais das camadas II e III da mesma coluna e de colunas adjacentes e projetam-se para estruturas subcorticais, incluindo os núcleos da

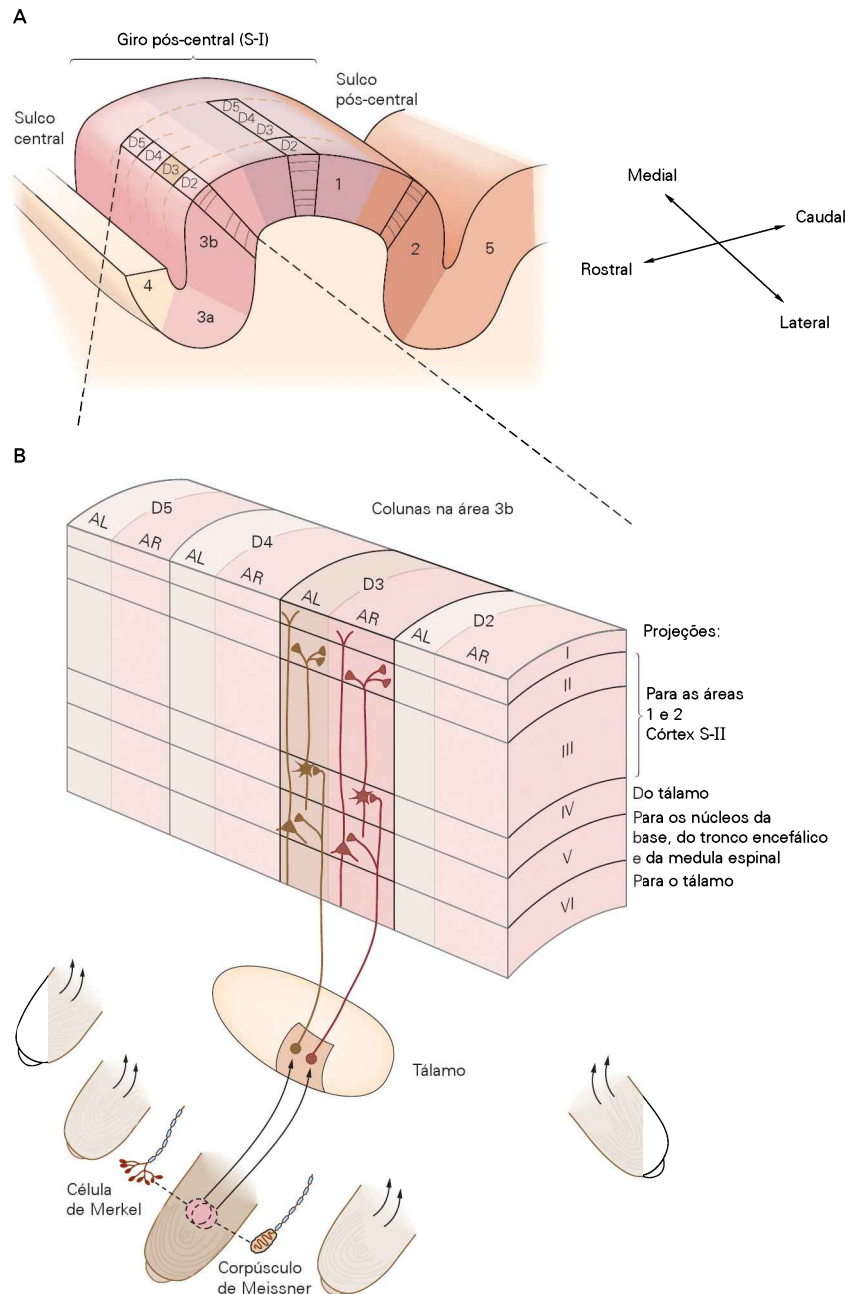



Figura 23-13 Organização colunar do córtex somatossensorial.

A. Em cada região do córtex somatossensorial, sinais que chegam da pele ou de tecidos profundos são organizados em colunas de neurônios que seguem da superfície do encéfalo para a substância branca. Cada coluna recebe sinais de uma parte do corpo – aqui dos dedos D2 a D5.

B. Detalhes da organização colunar dos sinais de entrada táteis originários dos dedos em uma porção da área 3b. Colunas adjacentes representam dedos adjacentes e, para cada dedo, colunas alternadas de neurônios recebem sinais de receptores de adaptação rápida (AR) ou lenta (AL). Neurônios em cada camada cortical enviam seus sinais para regiões específicas do encéfalo. (Adaptada, com permissão, de Kaas et al., 1981; Sur, Wall e Kaas, 1984.)

base, a ponte e outros núcleos do tronco encefálico, a medula espinal e os núcleos da coluna dorsal. Neurônios da camada VI projetam-se para o tálamo.

Além dos sinais pró-ativos da informação oriunda dos mecanorreceptores, sinais recorrentes das camadas II e III de áreas encefálicas superiores são fornecidos à camada I em cada coluna. Esses sinais de retroalimentação originam-se não apenas em áreas somatossensoriais do encéfalo, mas também em áreas sensório-motoras do córtex parietal posterior, áreas motoras frontais, áreas límbicas e regiões do lobo temporal medial envolvidas na formação e no armazenamento da memória. Acredita-se que esses sinais recorrentes desempenhem um papel na seleção da informação sensorial para processamento cognitivo (por

mecanismos de atenção) e em tarefas de memória de curto prazo. Vias de retroalimentação também podem estar envolvidas na seleção de sinais sensoriais relevantes durante a atividade motora.

As colunas corticais estão organizadas de forma somatotópica

Dentro do córtex somatossensorial primário, as colunas estão arranjadas de tal forma que há uma representação somatotópica completa do corpo em cada uma das quatro áreas (3a, 3b, 1 e 2). O mapa cortical do corpo corresponde, *grosso modo*, aos dermátomos espinais (ver Figura 22-9). Os segmentos sacrais estão representados medialmente, os segmentos lombares e torácicos, centralmente, e os segmentos cervicais, mais lateralmente, com a representação trigeminal da cabeça situando-se na porção mais lateral do córtex S-I (Figura 23-14). O conhecimento do mapa neural do corpo no encéfalo é importante para a localização de lesões corticais produzidas por acidentes vasculares encefálicos ou trauma.

Outra característica importante dos mapas somatotópicos é a quantidade de córtex cerebral devotada a cada parte do corpo. Um mapa neural do corpo no encéfalo não duplica exatamente a topografia espacial da pele. Em vez disso, ele apresenta áreas desproporcionalmente grandes, dedicadas a certas regiões do corpo, em especial a mão, o pé e a boca, e áreas relativamente menores, dedicadas a partes mais proximais do corpo (ver Figura 16-6). Cada parte do corpo está representada conforme a sua importância para o sentido do tato. Assim, mais córtex é dedicado aos dedos que a todo o tronco (Figura 23-14C).

A quantidade de área cortical dedicada a uma unidade de área da pele – denominada *magnificação cortical* – varia em mais de cem vezes ao longo de diferentes superfícies corporais. Ela está fortemente correlacionada com a densidade de inervação e, assim, com a acuidade espacial dos mecanorreceptores em uma área da pele. As áreas com maiores magnificações – lábios, língua, dedos e artelhos – têm limiares espaciais táteis de 0,5, 0,6, 1,0 e 4,5 mm, respectivamente.

Regiões encefálicas ativadas por estímulos táteis têm sido visualizadas com imagem óptica de alta resolução de sinais intrínsecos gerados pelo fluxo sanguíneo capilar. As respostas corticais a jatos de ar aplicados a cada dedo da mão de um macaco são mais fortes em estreitas bandas transversais ao longo das áreas 3b e 1 (Figura 23-15). Embora os sinais de entrada de dedos vizinhos estejam organizados em bandas sequenciais, há uma sobreposição significativa entre elas, em especial para as áreas ativadas pelos dígitos 3 a 5, que costumam ser utilizados em conjunto. O polegar e o dedo indicador, que com frequência atuam de modo independente, têm territórios distintos e ocupam uma área cortical ligeiramente maior, refletindo sua importância no funcionamento da mão.

Jon Kaas e colaboradores observaram que os mapas somatotópicos apresentam importância neurológica, pois permitem que neurônios funcionalmente relacionados se interconectem de maneira eficiente. Por exemplo, conexões horizontais entre colunas corticais representando dedos adjacentes permitem perceber as superfícies com as quais os diferentes dedos estabelecem contato como uma superfície contínua. A proximidade de neurônios representando a mão e a boca provavelmente seja útil para o comportamento alimentar, em especial nos seres humanos e em outros primatas, que levam o alimento à boca utilizando as mãos.

A superfície corporal tem pelo menos 10 mapas neurais distintos no lobo parietal: 4 em S-I, 4 em S-II e pelo menos 2 no córtex parietal posterior. Estudos de mapeamento em macacos utilizando microeletrodos mostraram que cada uma das quatro áreas de S-I (3a, 3b, 1 e 2) tem uma representação somatotópica separada e completa da superfície corporal, específica para determinada modalidade somatossensorial (Figura 23-14B). A área 3a recebe sinais de entrada basicamente de receptores de estiramento muscular; a área 3b recebe sinais de fibras AL1 e AR1; a área 1 recebe sinais de entrada principalmente de fibras AR1 e AR2; e a área 2 contém um mapa tanto do tato quanto da propriocepção (Figura 23-11A).

Como resultado, essas regiões medeiam diferentes aspectos da sensação somática. As áreas 3b e 1 estão envolvidas na percepção de detalhes da textura de superfícies, enquanto a área 2 é responsável pela percepção do tamanho e da forma de objetos. Esses atributos das sensações somáticas posteriormente são elaborados em S-II e no córtex parietal posterior, onde formam a base dos atos cognitivos (discriminação de objetos) e motores (manipulação de objetos).

Figura 23-14 (página ao lado) **Cada região do córtex somatossensorial primário contém um mapa neural de toda a superfície corporal.** (Adaptada, com permissão, de Nelson et al., 1980; Pons et al., 1985.)

A. O córtex somatossensorial primário no macaco, gênero *Macaca*, situa-se caudalmente ao sulco central, como no encéfalo humano. As áreas coloridas são homólogas às áreas de Brodmann no encéfalo humano mostradas na Figura 23-10A. A área 5 nesse macaco é homóloga às áreas 5 e 7 nos seres humanos. A área 7 nesse animal é homóloga às áreas 40 e 39 nos seres humanos.

B. Mapas corporais no giro pós-central do córtex somatossensorial primário do macaco, gênero *Macaca*, obtidos a partir de registros utilizando microeletrodos. No diagrama, o córtex está desdobrado ao longo do sulco central (**linha pontilhada** paralela à borda entre as áreas 3b e 1). A parte superior do diagrama inclui o córtex desdobrado a partir da parede medial do hemisfério. A superfície corporal está mapeada em colunas dentro das bandas rostrocaudais, arranjadas na ordem dos dermátomos espinais. Os mapas nas áreas 3b e 1 formam imagens especulares dos eixos distal-proximal ou dorsal-ventral de cada dermátomo. Cada dedo (D5-D1) tem sua própria representação nas áreas 3b e 1, ao longo do eixo medial-lateral do córtex, mas sinais de entrada oriundos de diversos dedos adjacentes convergem nos campos receptivos dos neurônios na área 2.

C. As áreas de representação dos dedos ocupam uma parte maior do córtex que as áreas de representação do tronco. Embora o tronco (em **roxo**) seja recoberto por uma área maior de pele que os dedos (em **vermelho**), o número de colunas corticais que respondem ao tato nos dedos é aproximadamente três vezes o número ativado pelo tato no tronco.

A informação tátil torna-se cada vez mais abstrata ao longo de sucessivas sinapses centrais

Como visto, as respostas dos mecanorreceptores aos padrões de pontos no Braille ou a letras em relevo que são tocadas pelos dedos codificam fielmente os contornos do estímulo (ver Figura 23-6) e especificam com precisão em que lugar da mão ocorre o toque. As imagens sensoriais bem definidas codificadas pelos receptores na pele estão preservadas até o primeiro estágio do processamento cortical na área 3b.

À medida que a informação flui em direção a áreas corticais de alta ordem, combinações específicas de estímulos ou de padrões de estímulos são necessárias para

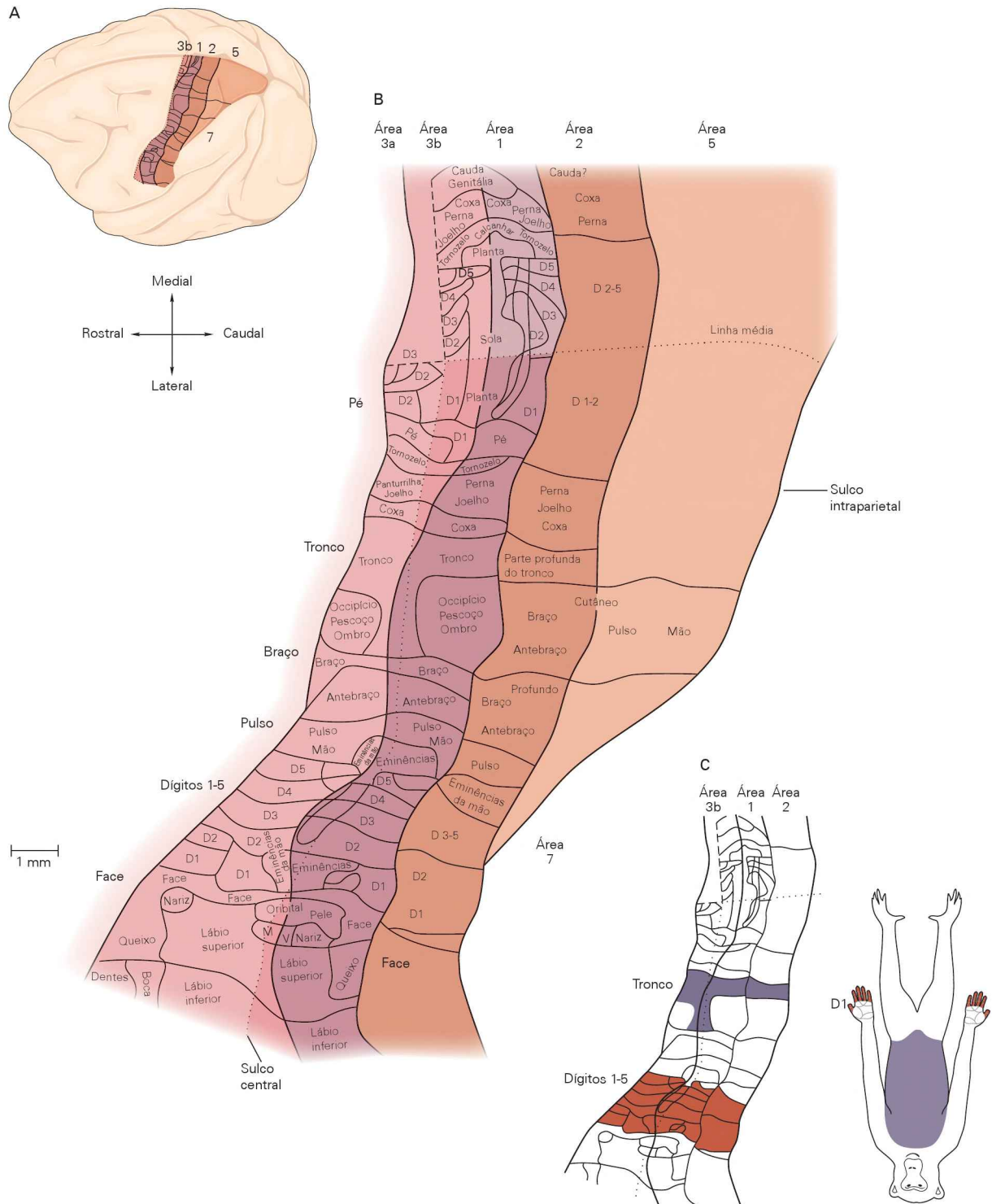
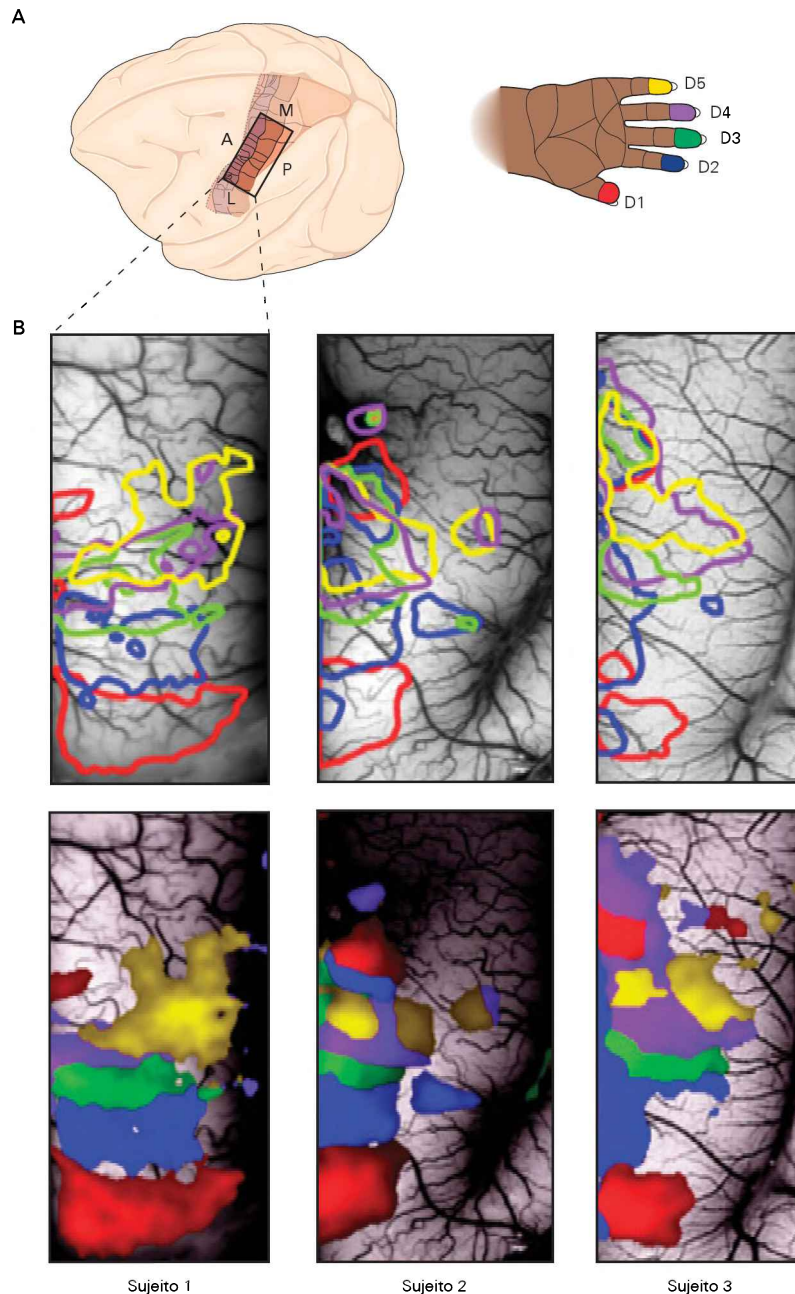



Figura 23-15 A representação de cada dedo no córtex S-I segue um plano comum. Imagem óptica de alta resolução de sinais intrínsecos mostrando uma visualização de áreas do córtex sensorial que representam cada dígito, permitindo a identificação precisa da representação neural da mão. (Reproduzida, com permissão, de Shoham e Grinvald, 2001.)

A. Visão dorsal esquemática do cérebro de animal do gênero *Macaca* delimitando o território cortical investigado com técnicas de imagem.

B. Organização somatotópica da área da mão em três macacos, sobreposta a imagens do córtex S-I. A parte anterior de cada imagem encefálica mostra a área 1 de Brodmann, e a parte posterior mostra as áreas 2 e 5. Embora cada animal tenha um mapa distinto da mão, todos os três têm a mesma organização topográfica.

Parte superior: delimitação das regiões corticais ativadas por jatos de ar aplicados a cada dedo sobreposta em imagem da vascularidade superficial. As cores dos contornos correspondem às cores mostradas para cada dígito na parte A. As regiões estimuladas por cada dígito são similares em sua área total. As regiões que respondem aos dígitos 3 a 5 se sobrepõem parcialmente, enquanto aquelas ativadas pelo polegar (em **vermelho**) e pelo indicador (em **azul**) não se sobrepõem.

Parte inferior: a informação obtida dos mapas para cada dígito é integrada utilizando a regra "o vencedor leva tudo". As cores designam o dígito com resposta mais forte; a intensidade codifica a amplitude da resposta ao dígito "vencedor". Os domínios dos dígitos 3 a 5 aparecem como listras estreitas nos mapas "o vencedor leva tudo", devido à grande sobreposição entre suas áreas corticais ativadas.

excitar neurônios individuais. Neurônios nas áreas 1 e 2 de S-I estão envolvidos com características mais abstratas que apenas a localização de um estímulo tátil. Neurônios com campos receptivos que incluem mais que um dedo mostram altas taxas de disparos quando diversos dedos são tocados, estando, assim, envolvidos com o tamanho dos objetos mantidos na mão.

Sinais de neurônios vizinhos são combinados em áreas corticais superiores para discernir propriedades globais de objetos, como sua orientação na mão, a direção do movimento ao longo da pele (Figura 23-16) e sua forma. Em geral, neurônios corticais estão envolvidos com características sensoriais que são independentes da posição do estímulo em seu campo receptivo, permitindo ao encéfalo representar padrões comuns aos estímulos de determinada classe.

Um neurônio cortical é capaz de detectar a orientação de uma borda ou a direção do movimento devido ao arranjo espacial dos campos receptivos pré-sinápticos. Os campos receptivos de um neurônio pré-sináptico excitatório estão alinhados ao longo de um eixo preferencial; um estímulo cuja orientação se enquadra ao alinhamento determina uma forte resposta excitatória. Além disso, os campos receptivos de neurônios pré-sinápticos inibitórios em um lado dos campos excitatórios reforçam a seletividade da célula pós-sináptica à orientação e à direção (Figura 23-17).

Sinais de entrada convergentes de diferentes modalidades sensoriais permitem que neurônios em áreas corticais superiores detectem o tamanho e a forma dos objetos. Enquanto neurônios nas áreas 3b e 1 respondem apenas ao tato, e neurônios na área 3a respondem à variação no comprimento muscular, muitos dos neurônios na área 2 recebem ambos os sinais. Assim, neurônios na área 2 podem integrar informação acerca da postura da mão utilizada para agarrar um objeto, a força de preensão aplicada pela mão e a estimulação tátil produzida pelo objeto, e essa informação integrada permite o reconhecimento do objeto.

O tato cognitivo é mediado por neurônios no córtex somatossensorial secundário

A resposta de um neurônio S-I ao tato depende quase exclusivamente dos sinais que atingem o campo receptivo desse neurônio. Essa via pró-ativa com frequência é descrita como um processo *de baixo para cima*, pois os receptores na periferia representam a principal fonte de excitação para os neurônios S-I.

Áreas somatossensoriais de alta ordem não apenas recebem informação de receptores periféricos, mas também são fortemente influenciadas por processos de cima para baixo, como a determinação de objetivos e a modulação da atenção. Dados obtidos a partir de estudos eletrofisiológicos unitários em neurônios de macacos, estudos de neuroimagens em seres humanos e observações clínicas de pacientes com lesões em áreas somatossensoriais de alta ordem sugerem que regiões ventrais e dorsais do lobo parietal estejam envolvidas em funções complementares no sistema do tato de modo semelhante às vias dorsal (o quê) e ventral (onde) do sistema visual (ver Capítulo 25).

Assim como o córtex S-I, o S-II contém quatro sub-regiões anatômicas distintas, com mapas separados do corpo. Em seres humanos e macacos, o S-II está localizado na margem superior e no opérculo parietal adjacente da fissura lateral ou de Sylvius (ver Figura 23-10A). A zona central – que consiste no S-II propriamente dito e na área parietal ventral adjacente – recebe suas principais aferências das áreas 3b e 1, basicamente informação tátil da mão e da face. Uma região mais rostral, a área parietal rostroventral, recebe informações da área 3a acerca de movimentos ativos da mão (Figura 23-18). A região somatossensorial mais caudal do sulco lateral estende-se para o opérculo parietal. Essa região é contígua ao córtex parietal posterior e desempenha um papel na integração das propriedades somatossensoriais e visuais dos objetos.

Estudos fisiológicos indicam que o S-II desempenha um papel-chave no uso do tato para o reconhecimento de objetos que são colocados na mão. Neurônios S-II são essenciais para distinguir características espaciais, como forma e textura, e propriedades temporais, como frequência vibratória. Embora neurônios em S-II respondam a texturas, como pontos no Braille, letras em relevo ou retículos, seus padrões de disparo não codificam padrões espaciais ou temporais dos estímulos. Eles simplesmente disparam a taxas diferentes para padrões diferentes. Do mesmo modo, eles não representam a vibração como trens de espigas periódicos relacionados à frequência oscilatória, como fazem as fibras sensoriais da pele. Em vez disso, suas taxas de disparo também dependem do contexto comportamental ou do estado motivacional.

Em um elegante estudo, Ranulfo Romo e colaboradores compararam as respostas de neurônios em S-I, S-II e várias regiões do lobo frontal de macacos enquanto os animais desempenhavam uma tarefa de escolha forçada com duas alternativas (Figura 23-19). Os animais eram recompensados se reconhecessem corretamente qual de dois estímulos vibratórios tinha maior frequência. Neurônios em S-I representavam fielmente os ciclos vibratórios para cada estímulo, disparando uma breve salva em resposta a cada um deles. Em contrapartida, neurônios em S-II respondiam ao primeiro estímulo com trens de espigas proporcionais a sua frequência, mas respondiam ao segundo estímulo com um sinal que combinava as frequências de ambos os estímulos. Assim, o mesmo estímulo vibratório podia evocar diferentes taxas de disparos em S-II, dependendo de o estímulo precedente ter apresentado frequência maior ou menor.

O grupo de Romo descobriu que neurônios nos córtices pré-frontal e pré-motor, que recebem aferências de S-II, preservam uma memória do primeiro estímulo, continuando a disparar após seu término. Eles propuseram que o sinal de memória é retroalimentado a S-II a partir dessas regiões encefálicas superiores, modificando a resposta de neurônios S-II aos sinais táteis diretos da mão. Desse modo, memórias sensório-motoras de estímulos prévios influenciam o processamento sensorial no encéfalo, permitindo que se estabeleçam julgamentos cognitivos acerca de estímulos táteis recém-chegados.

S-II é o portão para o lobo temporal, via córtex insular. Regiões do lobo temporal medial, em especial o hipocam-

Eixo distal-proximal

Eixo ulnar-radial

A Neurônios sensíveis ao movimento

B Neurônios sensíveis ao sentido

C Neurônios sensíveis à orientação

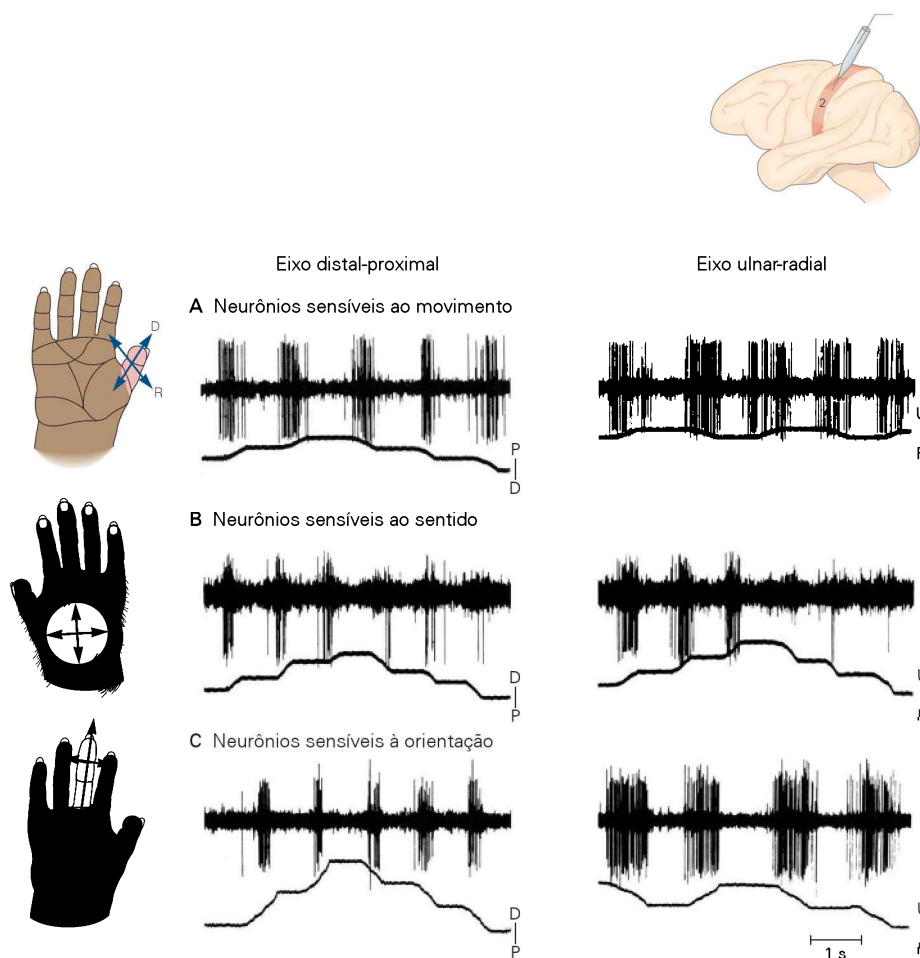



Figura 23-16 Neurônios na área 2 codificam informação tátil complexa. Esses neurônios respondem ao movimento de uma sonda ao longo do campo receptivo, mas não ao toque em um único ponto. O traçado inferior indica a direção do movimento para deflexões para cima e para baixo. (Adaptada, com permissão, de Warren, Hämäläinen e Gardner, 1986.)

A. Um neurônio sensível ao movimento responde a afagos na pele em todas as direções.

B. Um neurônio sensível ao sentido responde fortemente ao movimento no sentido ulnar da palma (afastando-se do polegar), mas não responde ao movimento no sentido oposto. Respostas a movimentos distais ou proximais são mais fracas.

C. Um neurônio sensível à orientação responde melhor ao movimento através de um dedo (ulnar-radial) que ao movimento ao longo do dedo (distal-proximal), mas não distingue o sentido ulnar do radial, nem o proximal do distal.

po, são vitais para o armazenamento da memória explícita (ver Capítulo 67). Não é armazenada na memória cada partícula de informação tátil que penetra no sistema nervoso, apenas aquela que tem algum significado comportamental. À luz da demonstração de que os padrões de disparo dos neurônios S-II são modificados pela atenção seletiva, S-II poderia decidir se determinado fragmento de informação tátil será lembrado.

O tato ativo aciona circuitos sensório-motores no córtex parietal posterior

Regiões parietais posteriores que cercam o sulco intraparietal desempenham um papel importante na orientação sensorial do movimento, e não na discriminação do tato. Em macacos, essas regiões incluem as áreas 5 e 7 e, em seres humanos, incluem o córtex parietal superior (áreas 5 e 7 de Brodmann) e o parietal inferior (áreas 39 e 40).

Neurônios nas porções mediais da área 5 recebem informação postural de fibras AL2 da pele sobre o pulso, o cotovelo e o ombro, de receptores profundos nessas articulações e de fusos musculares, que fornecem informações acerca dos movimentos do braço. Em macacos, esses neurônios são especialmente sensíveis quando o animal estende a mão para agarrar um objeto. Outras células localizadas mais lateralmente na área 5 integram informações táteis e posturais da mão. Elas respondem de modo mais vigoroso quando o macaco movimenta a mão, para que ela assuma determinada forma em antecipação ao ato de agarrar um objeto, ou apanha pedaços de comida de um pequeno recipiente.

Neurônios na área 7 do macaco integram estímulos táteis e visuais que se sobrepõem no espaço e, assim, desempenham um papel importante na coordenação olho-mão. Eles respondem de modo mais vigoroso quando o macaco

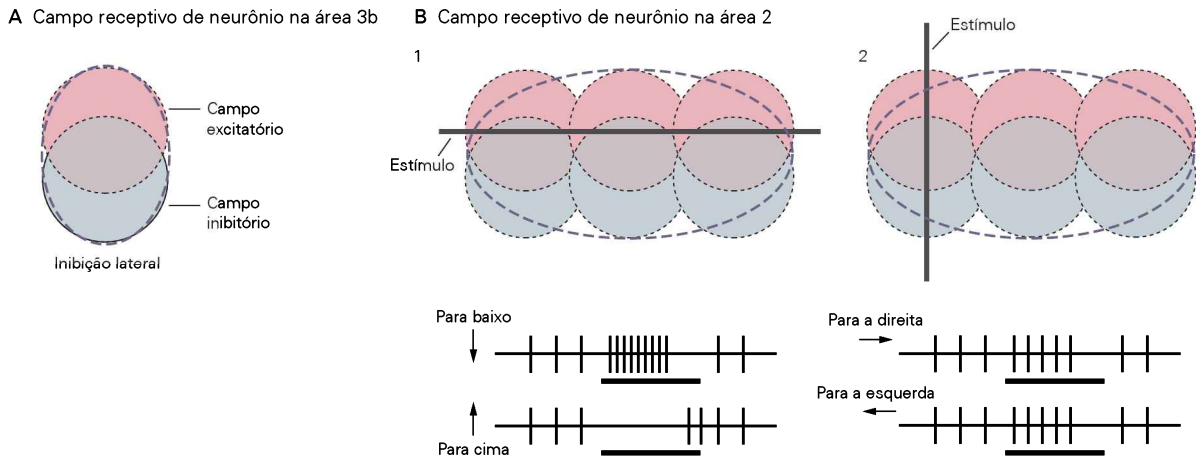



Figura 23-17 O arranjo espacial de sinais excitatórios e inibitórios para um neurônio cortical determina quais características de um estímulo serão codificadas por esse neurônio. **A.** Um neurônio na área 3b do córtex somatossensorial primário tem, dentro de seu campo receptivo, zonas excitatórias e inibitórias que se sobrepõem.
B. A convergência de três neurônios pré-sinápticos com o mesmo arranjo de zonas excitatórias e inibitórias permite a seletividade de sentido e de orientação em um neurônio na área 2. **1.** O movimento de uma barra horizontal para baixo pelo campo receptivo de uma célula pós-sináptica produz uma forte resposta excitatória, pois os campos excitatórios de todos os três neurônios pré-sinápticos são contatados simultaneamente. O movimento da barra para cima inibe fortemente os disparos, pois entra primeiro em todos os três campos inibitórios. O neurônio responde pouco ao movimento para cima pelo campo excitatório, pois a inibição inicial dura mais que o estímulo. **2.** O movimento de uma barra vertical pelo campo receptivo evoca uma resposta fraca, pois cruza simultaneamente campos receptivos excitatórios e inibitórios dos neurônios que enviam sinais. Movimentos para a esquerda e para a direita não são distinguidos neste exemplo.

é capaz de observar sua mão enquanto manipula objetos de interesse do que quando simplesmente olha para o objeto ou o manipula no escuro. Os padrões de disparo na área 7 também estão correlacionados com a postura da mão utilizada para a preensão de diferentes objetos.

Acreditava-se originalmente que as áreas 5 e 7 fossem áreas somatossensoriais de alta ordem que processavam informação tátil para o reconhecimento de objetos e a discriminação de formas e utilizavam sinais proprioceptivos para a representação interna de posturas integradas dos membros. Essas teorias eram apoiadas por dados anatômicos mostrando que as principais entradas sensoriais para a área 5 se originam na área 2 do córtex S-I. Entretanto, essas ideias acerca do papel das áreas 5 e 7 tiveram de ser alteradas após a descoberta, por Vernon Mountcastle, Juhani Hyvärinen e outros, de que elas estavam envolvidas no controle motor.

De fato, durante a busca e a preensão de um objeto, a atividade neural no córtex parietal posterior coincide com a ativação de neurônios em áreas motoras e pré-motoras do córtex frontal e precede a atividade em S-I. Há fortes evidências de que a área 5 receba sinais convergentes centrais e periféricos que lhe permitem comparar comandos motores centrais com a retroalimentação sensorial periférica durante comportamentos de buscar e agarrar. A retroalimentação sensorial da mão para o córtex parietal posterior é utilizada para confirmar o objetivo da ação planejada, reforçando, assim, uma habilidade previamente aprendida ou corrigindo aqueles planos quando ocorrem erros.

A previsão das consequências sensoriais das ações realizadas pela mão representa um componente importante do tato ativo. Por exemplo, quando um indivíduo vê um objeto e tenta alcançá-lo, prevê quão pesado ele deve ser e como será sentido pela mão; tais previsões são usadas para iniciar a preensão. Daniel Wolpert e Randy Flanagan propuseram que, durante o tato ativo, o sistema motor controla o fluxo aferente da informação somatossensorial, de modo que o indivíduo possa prever quando a informação tátil chegará em S-I e alcançará a consciência. A convergência de sinais centrais e periféricos permite aos neurônios comparar movimentos planejados e executados. Descargas assim produzidas, das áreas motoras para regiões somatossensoriais do córtex, podem desempenhar um papel-chave no tato ativo. Elas fornecem aos neurônios parietais posteriores informações sobre ações planejadas, possibilitando a esses neurônios comparar respostas neurais a estímulos táteis, aquelas planejadas e aquelas que de fato ocorreram. Tais mecanismos podem explicar por que é tão difícil para um indivíduo fazer cócegas em si próprio.

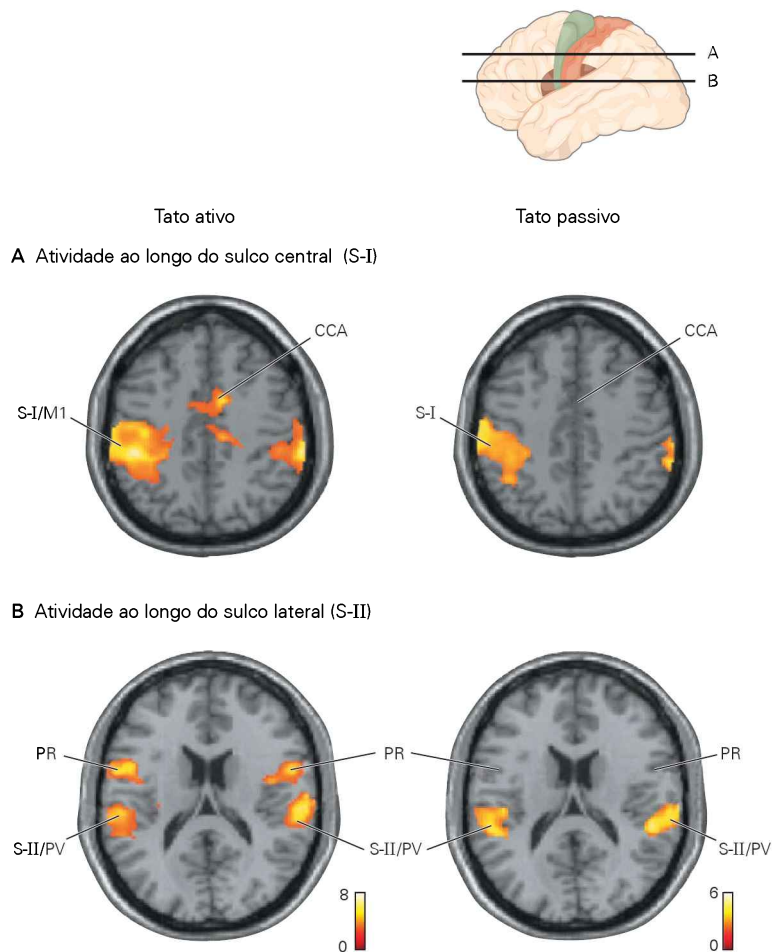
Lesões nas áreas somatossensoriais do encéfalo produzem déficits táteis específicos

A perda da sensação tátil na mão produz déficits motores significativos, além dos sensoriais. A anestesia local da mão fornece uma forma direta de avaliar o papel sensório-motor do tato.

A perda do tato não causa paralisia ou fraqueza porque muitos dos movimentos que requerem habilidade são previsíveis e se baseiam na retroalimentação sensorial para ajustes, caso necessário. O sistema motor compensa a ausência da informação tátil produzindo mais força que

Figura 23-18 O tato ativo evoca mais respostas complexas em S-I e S-II que o tato passivo. Regiões corticais no encéfalo humano estimuladas pelos tatos passivo e ativo são localizadas utilizando ressonância magnética funcional (fMRI). (Adaptada, com permissão, de Hinkley et al., 2007.)

A. Visões axiais da atividade ao longo do sulco central durante a estimulação passiva da mão direita com uma esponja (painel à direita) e durante o tato ativo da esponja (painel à esquerda). As áreas 3b e 1 são ativadas no hemisfério esquerdo em ambas as condições. O tato ativo também aciona o córtex motor primário (**M1**) no hemisfério esquerdo, o córtex cingulado anterior (**CCA**) e evoca fraca atividade no **S-I** ipsilateral (hemisfério direito). Esses locais foram confirmados independentemente com a utilização de magnetoencefalografia nos mesmos indivíduos.

B. Visões axiais da atividade ao longo da fissura de Sylvius no mesmo experimento. Atividade bilateral ocorre em **S-II** e na área parietal ventral (**PV**) durante a estimulação passiva, e é mais forte quando o indivíduo move a mão ativamente. A área parietal rostroventral (**PR**) é ativada apenas durante o tato ativo. Respostas magnetoencefalográficas em S-II/PV e em PR ocorrem posteriormente em relação a S-I, refletindo o processamento serial do tato, de S-I para S-II/PV e de S-II/PV para PR.

o requerido. Sob anestesia local, os movimentos da mão são desajeitados e apresentam menor coordenação, e a geração de força durante o ato de agarrar é anormalmente lenta. Com a perda da sensibilidade tátil, o indivíduo torna-se completamente dependente da visão para direcionar a mão.

Esses problemas motores são exacerbados pela perda crônica, a longo prazo, da função tátil por lesão nos nervos periféricos ou na coluna dorsal. A desaferenciação produz alterações importantes nas conexões aferentes no encéfalo (ver Capítulo 18), assim como certas doenças. Fibras aferentes mielinizadas na coluna dorsal degeneram em pacientes com doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla. Nos últimos estágios da sífilis, neurônios de grande diâmetro nos gânglios das raízes dorsais são destruídos (*tabes dorsalis*). Esses pacientes apresentam graves deficiências crônicas no tato e na propriocepção, mas frequentemente mostram pouca perda da percepção da temperatura e da nocicepção. As perdas somatossensoriais são acompanhadas por deficiências motoras: movimentos desajeitados e com pouca coordenação e distonia.

Prejuízos semelhantes ocorrem em pacientes com lesão em S-I causada por acidente vascular encefálico ou trauma na cabeça, ou após excisão cirúrgica do giro pós-central. A gravidade e o grau do prejuízo dependem do local da lesão. Os déficits sensoriais e motores resultantes de lesões em várias partes do lobo parietal têm sido comparados em estudos clínicos.

Pacientes com lesões no córtex parietal anterior apresentam graves dificuldades em testes táteis simples – limiares para o tato, a vibração e a percepção da posição das articulações e a discriminação de dois pontos (Figura 23-20A). Os pacientes também apresentam fraco desempenho em tarefas mais complexas, como discriminação de texturas, estereognosia e testes de pareamento visuotátil. As deficiências motoras são menos pronunciadas que as perdas sensoriais, em especial durante testes de controle de força e posição. Movimentos exploratórios e tarefas que requerem habilidade, como pegar uma bola ou pinçar objetos pequenos entre as pontas dos dedos, também são anormais em certo grau.

Em contrapartida, pacientes com lesões no córtex parietal posterior têm apenas leves dificuldades em testes táteis simples. Eles apresentam, no entanto, profundas dificuldades em tarefas complexas de reconhecimento tátil e utilizam poucos movimentos exploratórios ou que requeiram habilidade (Figura 23-20B). Observam-se deficiências cinemáticas quando o paciente interage com objetos, falhas em orientar e dar um formato adequado à mão ao agarrar objetos e orientação imprópria do braço ao tentar alcançar um objeto. Os pacientes usam muita força de preensão ao segurarem um objeto que lhes é colocado na mão e são incapazes de orientar adequadamente os dedos quando lhes

A Respostas ao primeiro estímulo (f1)

B Respostas ao estímulo comparado (f2)

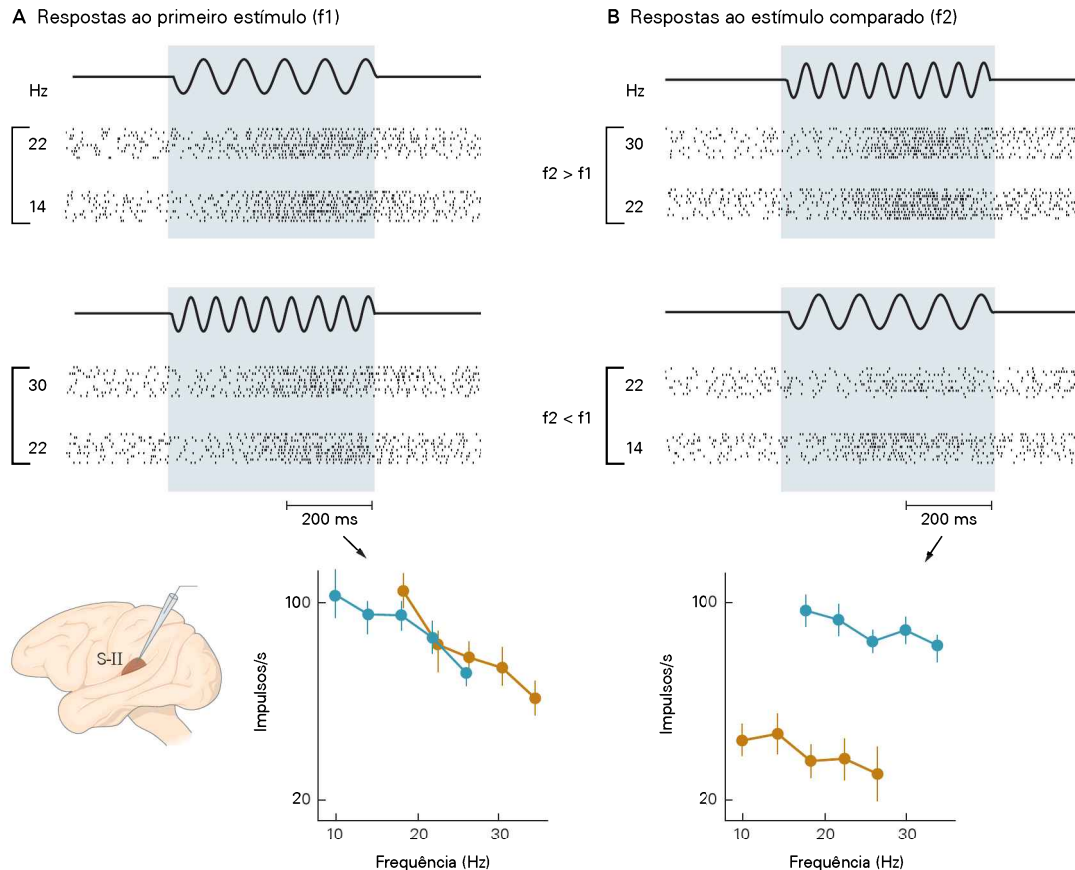



Figura 23-19 A sensibilidade de um neurônio S-II a estímulos vibratórios é modulada pela atenção e pelas condições comportamentais. Um macaco foi treinado a comparar dois estímulos vibratórios aplicados às pontas dos dedos (f1 e f2) e a relatar qual tinha maior frequência. Os gráficos mostram as taxas médias de disparos do neurônio durante cada um dos dois estímulos. A decisão do animal acerca de qual frequência é mais alta pode ser prevista a partir dos dados neurais durante cada tipo de tentativa. As taxas médias de disparos desse neurônio são significativamente mais altas em cada frequência de estimulação quando f2 é maior que f1 (em **azul**) em comparação com a situação em que f2 é menor que f1 (em **dourado**). (Adaptada, com permissão, de Romo et al., 2002.)

A. Gráficos *raster* mostrando as respostas de um neurônio S-II a vários estímulos amostrais (f1). As marcas verticais em cada coluna denotam potenciais de ação, e as colunas individuais são avaliações separadas de pares de estímulos. As avaliações são agrupadas de acordo com as frequências testadas. A taxa de disparos do neurônio codifica a frequência vibratória do estímulo que funciona como amostra; ela é mais alta para vibrações de baixa frequência, independentemente dos eventos subsequentes.

B. Cada coluna no gráfico *raster* ilustra respostas ao estímulo comparado (f2) durante as mesmas tentativas de avaliação mostradas em A. A resposta do neurônio a f2 reflete a frequência de ambos, f2 e f1. Quando f2 > f1, o neurônio mostra altas taxas de disparo durante f2, e o animal relata que f2 tem maior frequência. Quando f2 < f1, o neurônio dispara em taxas baixas durante f2, e o animal relata que f1 tem maior frequência. Dessa maneira, as respostas dos neurônios S-II refletem a memória do animal a um evento prévio.

é pedido que avaliem o tamanho e o formato desse objeto. Essas deficiências são clinicamente descritas como síndrome da "mão inútil" (apraxia tátil).

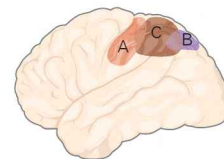
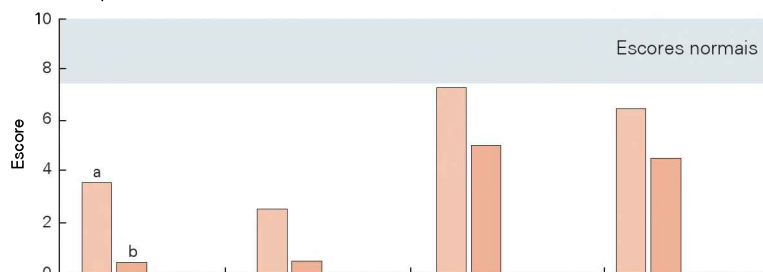
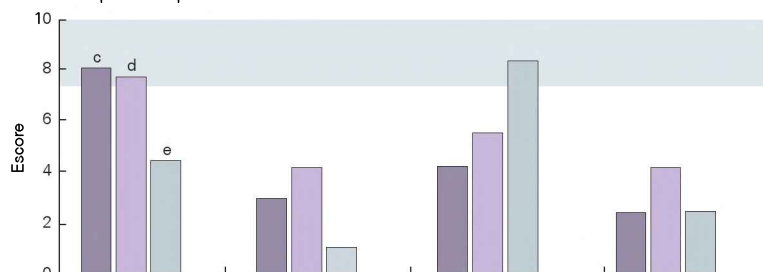
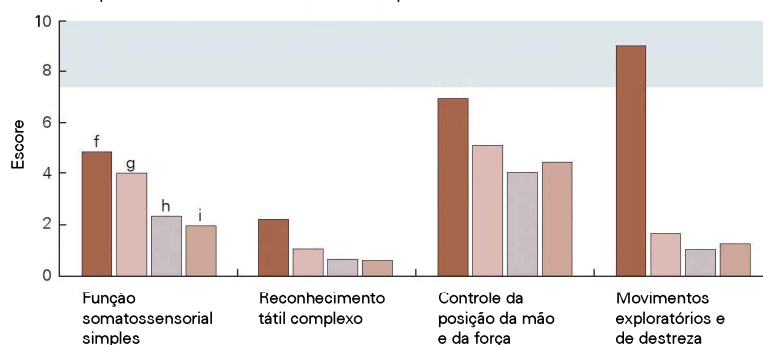
Seres humanos com lesões localizadas em S-II também são incapazes de desempenhar tarefas complexas de discriminação tátil, como a estereognosia, mas as deficiências parecem ser cognitivas, e não sensório-motoras. Mel Goodale e David Milner descobriram que pacientes que são incapazes de discriminar o tamanho de objetos em testes psicofísicos clínicos são capazes de utilizar a informação visual para adequar o formato da mão com o do objeto que devem pegar. Eles propuseram que áreas parietais dorsais ao lado do sulco intraparietal desempenham uma função sensório-motora, guiando os movimentos da mão ao manipular objetos. As áreas somatossensoriais ventrais ao lado do sulco lateral desempenham uma função cognitiva, permitindo ao indivíduo reconhecer e designar objetos e, assim, lembrá-los.

Estudos das deficiências sensoriais em pacientes humanos são complicados pelo fato de que estados de doença ou trauma raramente produzem uma lesão "limpa", confinada a uma área encefálica localizada. Por essa razão, análises de lesões experimentalmente controladas em animais têm sido úteis para a compreensão da etiologia das deficiências sensoriais observadas em pacientes humanos. Por exemplo, macacos do gênero *Macaca* com uma lesão do fascículo cuneiforme apresentam perdas crônicas da discriminação tátil, como maiores limiares para o tato, percepção prejudicada da vibração e da discriminação de dois pontos. Eles também apresentam importantes deficiências no con-

Figura 23-20 Lesões nas regiões anterior e posterior do lobo parietal produzem deficiências sensoriais e motoras características na mão. Gráficos de barras mostram o grau de desempenho de nove pacientes (a-i) em quatro conjuntos de testes padronizados de função sensorial e motora para a mão. Os desempenhos comportamentais receberam escore de normal (10) a deficiência máxima (0). Os "escores normais" mostram o desempenho desses pacientes para o membro ipsilateral. Os testes de *função somatossensorial simples* incluem toque leve de uma sonda com força calibrada para 1 g, discriminação de dois pontos no dedo e na palma, sentido de vibração e sentido de posição da articulação metacarpofalângica do dedo indicador. Os testes de *reconhecimento tátil complexo* avaliam discriminação de textura, reconhecimento de forma e discriminação de tamanho. Os testes de *posição da mão e controle da força* medem força de preensão, movimentos de tocar os dedos contra o polegar e movimento em direção a um alvo. Os testes de *movimentos exploratórios e de destreza* avaliam inserção de pinos em fendas, pinçamento de pequenos objetos e movimentos exploratórios ao tatear objetos. (Adaptada, com permissão, de Pause et al., 1989.)

A. Dois pacientes com lesões no lobo parietal anterior mostram graves prejuízos em ambos os conjuntos de testes táteis, mas apenas prejuízo moderado nas tarefas motoras.

B. Três pacientes com lesões parietais posteriores mostram apenas deficiências menores em testes somatossensoriais simples, mas grave prejuízo em testes complexos de estereognosia e forma. As deficiências motoras são maiores em tarefas que requerem habilidade.

C. Quatro pacientes com lesões combinadas no córtex parietal anterior e posterior mostram grave prejuízo em todos os testes. É interessante que o paciente que mostrou o menor prejuízo nesse grupo (paciente f) sofreu a lesão encefálica ao nascer; o encéfalo em desenvolvimento foi capaz de compensar a perda das principais áreas somatossensoriais. Lesões nos outros pacientes resultaram de acidentes vasculares encefálicos posteriormente na vida.

trole dos movimentos finos dos dedos durante comportamentos de limpeza, de coçar e de manipular objetos.

Uma deficiência semelhante na execução de movimentos que requerem habilidade pode ser produzida experimentalmente em macacos, inibindo-se neurônios na região de representação da mão na área 2. O animal tem grande dificuldade para coordenar movimentos dos dedos, pois a retroalimentação tátil está ausente (Figura 23-21).

A ablação experimental de áreas somatossensoriais do córtex forneceu informações valiosas acerca da função dessas áreas. Pequenas lesões, limitadas à área 3b, produzem grandes déficits na sensação de tato originária de determinada área do corpo. Lesões na área 1 produzem um defeito na avaliação da textura de objetos, enquanto lesões na área 2 alteram a capacidade de diferenciar o tamanho e a forma de objetos. O prejuízo resultante para a função tátil é menos grave quando tais lesões são realizadas em animais muito jovens, aparentemente porque, no encéfalo em desenvolvimento, o córtex S-II pode assumir funções normalmente realizadas por S-I.

A remoção do córtex S-II em macacos causa grave prejuízo na discriminação de formas e texturas e impede que os animais aprendam novas discriminações táteis. A ablação da área 5 produz déficits na discriminação de superfícies ásperas, mas poucas outras alterações no tato passivo. O desempenho motor, no entanto, fica gravemente comprometido na medida em que esses animais orientam mal as tentativas de alcançar objetos e não conseguem dar o formato adequado à mão para agarrar objetos com habilidade.

As semelhanças entre os prejuízos observados em seres humanos e em macacos são uma base importante para a compreensão das perdas clínicas da função somatossensorial. Nos próximos capítulos, será visto que estudos de lesões de outras áreas corticais em macacos também forne-

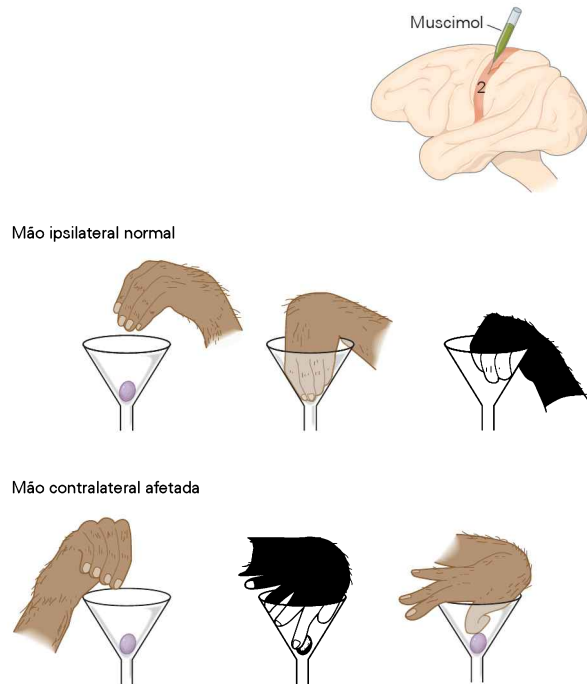



Figura 23-21 A coordenação dos dedos é prejudicada quando a transmissão sináptica é inibida no córtex somatossensorial de um macaco. Muscimol, um agonista do ácido γ-aminobutírico (GABA) que inibe células corticais, foi injetado na área 2 de Brodmann, no lado esquerdo do encéfalo de um macaco. Dentro de minutos após a injeção, a coordenação dos dedos da mão direita (contralateral) estava gravemente prejudicada; o macaco era incapaz de apanhar uma uva em um funil. Sabe-se que os efeitos da injeção são específicos para o hemisfério injetado, pois a mão esquerda (ipsilateral) continua a apresentar desempenho normal. (Adaptada, com permissão, de Hikosaka et al., 1985.)

ceram vislumbres acerca das funções sensoriais e motoras de alta ordem no encéfalo.

Visão geral

Quando um indivíduo explora um objeto com as mãos, uma grande parte do encéfalo pode envolver-se com a experiência sensorial, pelos pensamentos e emoções que evoca e pelas respostas motoras a ele. Essas sensações resultam de ações paralelas de áreas corticais múltiplas, envolvidas em redes de pró-ação e de retroalimentação.

Ao primeiro toque, o aparato sensorial periférico separa o objeto em minúsculos segmentos, distribuídos ao longo de uma grande população de cerca de 20 mil fibras nervosas sensoriais. O sistema AL1 fornece informação de alta fidelidade acerca de sua estrutura espacial, que é a base da percepção de forma e textura. O sistema AR1 transmite informação acerca do movimento do objeto na mão, o que permite que seja manipulado com habilidade. Os receptores AR2 transmitem informação sobre a vibração dos objetos, o que permite que sejam utilizados como ferramentas. O sistema AL2 fornece informação acerca da conformação e da postura da mão durante a preensão e outros movimentos da mão.

A informação é transmitida desses mecanorreceptores à consciência por tratos de fibras da coluna dorsal da medula espinal, núcleos de retransmissão no tronco encefálico e no tálamo e uma hierarquia de vias intracorticais. Ao analisar padrões de atividade ao longo de toda a população de neurônios, o encéfalo constrói uma representação neural do objeto e das ações da mão.

As vias centrais têm quatro funções importantes à medida que processam a informação desses mecanorreceptores. Primeiro, elas transmitem a informação fornecida pelos receptores aos mecanismos cognitivos responsáveis pela percepção. Para tal função, é crucial a organização dessas vias. Um tema central é a especificidade: computações de diferentes tipos são mantidas em separado por vias paralelas e pela segregação da função em estações sinápticas de retransmissão dentro de uma única via.

As computações nessas vias são complexas e realizadas de forma seriada, começando nos núcleos da coluna dorsal, progredindo pelo tálamo e de diversos estágios corticais e terminando em regiões do córtex temporal medial envolvidas com a memória e a percepção e em áreas motoras do lobo frontal que medeiam movimentos voluntários.

O processamento do tato no encéfalo é auxiliado pela organização somatotópica dos neurônios envolvidos em cada estação. Áreas adjacentes da pele, que são estimuladas conjuntamente, estão unidas anatômica e funcionalmente em estações centrais de retransmissão. Partes do corpo especialmente sensíveis ao tato – mãos, pés e boca – são representadas em grandes áreas do encéfalo, refletindo a importância da informação tátil transmitida por essas regiões.

A segunda função das vias centrais é a transformação da representação desagregada das propriedades dos objetos em milhares de neurônios em uma representação integrada das propriedades complexas dos objetos em uns poucos neurônios. Conexões excitatórias convergentes entre neurônios representando áreas vizinhas na pele e circuitos inibitórios intracorticais permitem que células corticais de alta ordem integrem as características globais dos objetos. Dessa forma, as áreas somatossensoriais do encéfalo representam propriedades comuns a determinadas classes de objetos.

A terceira função é a regulação do fluxo aferente da informação somatossensorial. As fibras periféricas transmitem muito mais informação do que pode ser manipulado em um dado momento; as vias neurais centrais compensam selecionando a informação a ser transmitida aos mecanismos de percepção e memória. Vias recorrentes de áreas encefálicas superiores modificam a informação ascendente fornecida pelos receptores do tato, ajustando, assim, a corrente de informação sensorial à experiência prévia e aos objetivos atuais.

Finalmente, o sistema do tato fornece a informação necessária para o controle e a orientação do movimento. Interações entre áreas sensoriais e motoras dos córtices parietal e frontal fornecem um mecanismo neural para prever as consequências sensoriais dos comportamentos motores e para o aprendizado de habilidades a partir da repetição de experiências.

Esther P. Gardner
Kenneth O. Johnson

Leituras selecionadas

Freund HJ. 2003. Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal Iobe Iesions. Adv NeuroI 93:179–193.

Hyvärinen J. 1982. Posterior parietal Iobe of the primate brain. PhysioI Rev 62:1060–1129.

Johnson KO. 2001. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. Curr Opin NeurobioI 11:455–461.

Jones EG, Peters A (eds). 1986. *Cerebral Cortex.*VoI 5, *Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity.* New York: Plenum Press.

Kaas JH, Gardner EP (eds). 2008. *The Senses: A Comprehensive Reference*, VoI. 6, *Somatosensation.* Oxford: EIsevier.

Kaas JH, NeIson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G AdeIman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, pp. 237–261. Cambridge, MA: MIT Press.

MountcastIe VB. 1995. The parietal system and some higher brain functions. CerebraI Cortex 5:377–390.

MountcastIe VB. 2005. *The Sensory Hand: Neural Mechanisms of Somatic Sensation.* Cambridge MA: Harvard Univ. Press.

Romo R, Salinas E. 2001. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. Ann Rev Neurosci 24:107–137.

Wing AM, Haggard P, FIanagan JR (eds). 1996. *Hand and Brain.* San Diego CA: Academic Press.

Referências

Ageranioti-BéIanger SA, Chapman CE. 1992. Discharge properties of neurones in the hand area of primary somatosensory cortex in monkeys in reIation to the performance of an active tactiIe discrimination task. II. Area 2 as compared to areas 3b and 1. Exp Brain Res 91:207–228.

BeII J, BoIanowski S, Holmes MH. 1994. The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. Prog NeurobioI 42:79–128.

BoIanowski SJ, Gescheider GA, VerriIlo RT, Checkosky CM. 1988. Four channeIs mediate the mechanicaI aspects of touch. J Acoust Soc Am 84:1680–1694.

BoIanowski SJ, Pawson L. 2003. Organization of Meissner corpuscIes in the glabrous skin of monkey and cat. Somatosens Mot Res 20:223–231.

Brisben AJ, Hsiao SS, Johnson KO. 1999. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand. J NeurophysioI 81:1548–1558.

Brochier T, Boudreau M-J, Paré M, Smith AM. 1999. The effects of muscimoI inactivation of smaII regions of motor and somatosensory cortex on independent finger movements and force controI in the precision grip. Exp Brain Res 128:31–40.

Carlson M. 1981. Characteristics of sensory deficits foIlowing lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta.* Brain Res 204:424–430.

CarIson M, Burton H. 1988. Recovery of tactiIe function after damage to primary or secondary somatic sensory cortex in infant *Macaca mulatta.* J Neurosci 8:833–859.

Chapman CE, Meftah eI-M. 2005. Independent controls of attentionaI influences in primary and secondary somatosensory cortex. J NeurophysioI 94:4094–4107.

Chen LM, Turner GH, Friedman RM, Zhang N, Gore JC, Roe AW, Avison MJ. 2007. High-resolution maps of reaI and illusory tactiIe activation in primary somatosensory cortex in individuaI monkeys with functional magnetic resonance imaging and opticaI imaging. J Neurosci 27:9181–9191.

Costanzo RM, Gardner EP. 1980. A quantitative analysis of responses of direction-sensitive neurons in somatosensory cortex of alert monkeys. J NeurophysioI 43:1319–1341.

CuIham JC, Valyear KF. 2006. Human parietaI cortex in action. Curr Opin NeurobioI 16:205–212.

DiCarlo JJ, Johnson KO, Hsaio SS. 1998. Structure of receptive fieIds in area 3b of primary somatosensory cortex in the aIert monkey. J Neurosci 18:2626–264.

Edin BB, Abbs JH. 1991. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. J NeurophysioI 65:657–670.

FeIleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

FitzgeraId PJ, Lane JW, Thakur PH, Hsiao SS. 2004. Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: evidence for muItipIe functional representations. J Neurosci 24:11193–11204.

FIanagan JR, Vetter P, Johansson RS, Wolpert DM. 2003. Prediction precedes controI in motor Iearning. Curr BioI 13:146–150.

Friedman DP, Murray EA, O'NeiII JB, Mishkin M. 1986. Cortical connections of the IateraI suIcus of macaques: evidence for a corticoIimbic pathway for touch. J Comp NeuroI 252:323–347.

Friedman RM, Chen LM, Roe AW. 2004. ModaIity maps within primate somatosensory cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 101:12724–12729.

Gardner EP. 1988. Somatosensory corticaI mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. Can J Physiol Pharmacol 66:439–454.

Gardner EP. 2008. DorsaI and ventraI streams in the sense of touch. In: JH Kaas, EP Gardner (eds). *The Senses: A Comprehensive Reference,* VoI. 6, *Somatosensation*, pp. 233–258. Oxford: EIsevier.

Gardner EP, Babu KS, Ghosh S, Sherwood A, Chen J. 2007. NeurophysioIogy of prehension: III. Representation of object features in posterior parietaI cortex of the macaque monkey. J NeurophysioI 98:3708–3730.

GIendinning DS, Cooper BY, Vierck CJ, Leonard CM. 1992. AItered precision grasping in stumptail macaques after fasciculus cuneatus Iesions. Somatosens Mot Res 9:61–73.

Goodwin AW, Browning AS, Wheat HE. 1995. Representation of curved surfaces in responses of mechanoreceptive afferent fibers innervating the monkey's fingerpad. J Neurosci 15:798–810.

GrinvaId A, Shoham D, Shmuel A, GIaser DE, Vanzetta I, Shtoyerman E, SIovin H, et aI. 1999. In-vivo opticaI imaging of cortical architecture and dynamics. In: U Windhorst, H Johansson (eds). *Modern Techniques in Neuroscience Research*, pp. 894–969. Heidelberg: Springer.

Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y. 1985. Deficits in manipulative behaviors induced by IocaI injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. Brain Res 325:375–380.

Hinkley LB, Krubitzer LA, Nagarajan SS, Disbrow EA. 2007. Sensorimotor integration in S2, PV, and parietaI rostroventraI areas of the human Sylvian fissure. J NeurophysioI 97:1288–1297.

Hsiao SS, O'Shaunessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of seIective attention on spatiaI form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. J NeurophysioI 70:444–447.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction and orientation-selective cutaneous receptive fieIds in the hand area of the post-centraI gyrus in monkeys. J PhysioI (Lond) 283:523–537.

Iwamura Y, Iriki A, Tanaka M. 1994. BilateraI hand representation in the postcentral somatosensory cortex. Nature 369:554–556.

Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka O. 1993. RostrocaudaI gradients in neuronal receptive fieId compIexity in the finger region of the aIert monkey's postcentraI gyrus. Exp Brain Res 92:360–368.

Jenmalm P, Birznieks I, Goodwin AW, Johansson RS. 2003. Influence of object shape on responses of human tactile afferents under conditions characteristic of manipuIation. Eur J Neurosci 18:164–176.

Johansson RS. 1996. Sensory control of dexterous manipuIation in humans. In: AM Wing, P Haggard, and JR FIanagan (eds). *Hand and Brain*, pp. 381–414. San Diego, CA: Academic Press.

Johansson RS, VaIlbo ÅB. 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. Trends Neurosci 6:27–32.

Johnson KO, Phillips JR. 1981. TactiIe spatiaI resoIution: I. Two-point discrimination, gap detection, grating resoIution and letter recognition. J NeurophysioI 46:1177–1191.

Jones EG, Friedman DP. 1982. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. J Neurophysiol 489:521–544.
Jones EG, Powell TPS. 1969. Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. Brain 92:477–502.
Khalsa PS, Friedman RM, Srinivasan MA, Lamotte RH. 1998. Encoding of shape and orientation of objects indented into the monkey fingerpad by populations of slowly and rapidly adapting mechanoreceptors. J Neurophysiol 79:3238–3251.
Klatzky RA, Lederman SJ, Metzger VA. 1985. Identifying objects by touch: an "expert system." Percept Psychophys 37:299–302.
Koch KW, Fuster JM. 1989. Unit activity in monkey parietal cortex related to haptic perception and temporary memory. Exp Brain Res 76:292–306.
LaMotte RH, Mountcastle VB. 1979. Disorders in somethesis following lesions of parietal lobe. J Neurophysiol 42:400–419.
Milner AD, Goodale MA. 1995. *The Visual Brain in Action*. Oxford: Oxford Univ. Press.
Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. Brain 120:701–722.
Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. 1972. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent fibers innervating the monkey hand. J Neurophysiol 35:122–136.
Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. J Neurophysiol 38:871–908.
Murray EA, Mishkin M. 1984 Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. Behav Brain Res 11:67–83.
Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH. 1980. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*.J Comp Neurol 192:611–643.
Nolano M, Provitera V, Crisci C, Stancanelli A, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Santoro L. 2003. Quantification of myelinated endings and mechanoreceptors in human digital skin. Ann Neurol 54:197–205.
Pandya DN, Seltzer B. 1982. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. J Comp Neurol 204:196–210.
Pause M, Kunesch E, Binkofski F, Freund H-J. 1989. Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. Brain 112:1599–1625.
Phillips JR, Johansson RS, Johnson KO. 1992. Responses of human mechanoreceptive afferents to embossed dot arrays scanned across finger pad skin. J Neurosci 12:827–839.
Pons TP, Garraghty PE, Cusick CG, Kaas JH. 1985. The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys. J Comp Neurol 241:445–466.
Pons TP, Garraghty PE, Mishkin M. 1992. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. J Neurophysiol 68:518–527.
Quilliam TA. 1978. The structure of finger print skin. In: G Gordon (ed). *Active Touch*, pp. 1–18. Oxford: Pergamon Press.
Robinson CJ, Burton H. 1980. Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory and granular insular cortical areas of *M. fascicularis*. J Comp Neurol 192:93–108.
Romo R, Hernandez A, Zainos A, Lemus L, Brody CD. 2002. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. Nat Neurosci 5:1217–1235.
Shoham D, Grinvald A. 2001. The cortical representation of the hand in macaque and human area S-I: high resolution optical imaging. J Neurosci 21:6820–6835.
Snider WD. 1998. How do you feel? Neurotrophins and mechanotransduction. Nat Neurosci 1(1):5–6.
Srinivasan MA, LaMotte RH. 1991. Encoding of shape in the responses of cutaneous mechanoreceptors. In: O Franzen, J Westman (eds). *Wenner Gren International Symposium Series: Information Processing in the Somatosensory System*, pp. 59–69. London: Macmillan.
Sripati AP, Yoshioka T, Denchev P, Hsiao SS, Johnson KO. 2006. Spatiotemporal receptive fields of peripheral afferents and cortical area 3b and 1 neurons in the primate somatosensory system. J Neurosci 26:2101–2114.
Sur M, Merzenich M, Kaas JH. 1980. Magnification, receptive-field area, and "hypercolumn" size in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in owl monkeys. J Neurophysiol 44:295–311.
Sur M, Wall JT, Kaas JH. 1984. Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. J Neurophysiol 56:598–622.
Vega-Bermudez F, Johnson KO. 1999. Surround suppression in the responses of primate SA1 and RA mechanoreceptive afferents mapped with a probe array. J Neurophysiol 81:2711–2719.
Warren S, Hämäläinen HA, Gardner EP. 1986. Objective classification of motion- and direction-sensitive neurons in primary somatosensory cortex of awake monkeys. J Neurophysiol 56:598–622.
Weinstein S. 1968. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: DR Kenshalo (ed). *The Skin Senses*, pp. 195–222. Springfield, IL: Thomas.
Westling G, Johansson RS. 1987. Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. Exp Brain Res 66:128–140.

24

Dor

Dor descreve uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial. Formigamento, queimação, dor e picada estão entre as mais distintas de todas as modalidades sensoriais. Como acontece com outras modalidades somatossensoriais – tato, pressão e sentido de posição –, a dor possui uma função protetora importante, alertando sobre lesões que requerem fuga ou tratamento. Em crianças nascidas com insensibilidade à dor, lesões graves com frequência passam despercebidas e podem levar a danos teciduais permanentes. Ainda assim, a dor é diferente de outras modalidades somatossensoriais, bem como da visão, da audição e do olfato, pois tem uma característica urgente e primitiva, possuindo componentes afetivos e emocionais.

A percepção da dor é subjetiva e é influenciada por muitos fatores. Um estímulo sensorial idêntico pode induzir respostas bastante distintas no mesmo indivíduo sob condições diferentes. Muitos soldados feridos, por exemplo, não sentem dor até que tenham sido removidos do campo de batalha; atletas lesionados com frequência não têm conhecimento da dor até o jogo terminar. Assim, não há um estímulo puramente "doloroso", um estímulo sensorial que invariavelmente cause percepção de dor em todos os indivíduos. A variabilidade da percepção da dor é ainda outro exemplo de um princípio encontrado nos capítulos anteriores: a dor não é uma expressão direta de um evento sensorial, mas sim o produto elaborado de uma variedade de sinais neurais processados pelo encéfalo.

Quando a dor é experimentada, ela pode ser aguda, persistente ou, em casos extremos, crônica. A dor persistente caracteriza muitas condições clínicas e normalmente é a razão pela qual os pacientes procuram atenção médica. Em contrapartida, a dor crônica parece não possuir um objetivo útil; ela somente faz o paciente sofrer. A dor é altamente individual, e sua natureza subjetiva é um dos fatores que a tornam tão difícil de se definir objetivamente e de tratar clinicamente.

Neste capítulo, são discutidos os processos neurais que constituem a base da percepção da dor em indivíduos normais, sendo explicadas as origens de alguns estados anormais de dor encontrados clinicamente.

Estímulos nocivos ativam nociceptores

Muitos órgãos na periferia, incluindo pele e estruturas subcutâneas, como articulações e músculos, possuem receptores sensoriais especializados que são ativados por estímulos nocivos. De modo diferente dos receptores somatossensoriais especializados para o tato e a pressão leves,

muitos desses *nociceptores* são simplesmente terminações nervosas livres de neurônios sensoriais primários. Há três classes principais de nociceptores: térmicos, mecânicos e polimodais – bem como uma quarta classe, mais enigmática, chamada de nociceptores silentes.

Os *nociceptores térmicos* são ativados por extremos de temperatura, em geral mais de 45°C ou menos de 5°C. Eles são terminais periféricos de axônios Aδ de pequeno diâmetro, finamente mielinizados, que conduzem potenciais de ação a velocidades de 5 a 30 m/s (Figura 24-1A). Os *nociceptores mecânicos* são ativados de modo ideal pela pressão intensa aplicada à pele; eles também são terminações de axônios Aδ finamente mielinizados. Os *nociceptores polimodais* podem ser ativados por estímulos de alta intensidade, mecânicos, químicos ou térmicos (quente e frio). Essa classe de nociceptores é encontrada nos terminais de axônios C amielínicos de pequeno diâmetro que conduzem mais lentamente, a velocidades de menos de 1,0 m/s (Figura 24-1A).

Essas três classes de nociceptores são amplamente distribuídas na pele e nos tecidos profundos e com frequência são coativadas. Quando um martelo bate no polegar de um indivíduo, ele inicialmente sente uma dor forte ("primeira dor"), seguida de uma dor mais prolongada e, às vezes, ardente ("segunda dor") (Figura 24-1B). A dor forte e rápida é transmitida pelas fibras Aδ, que levam a informação de nociceptores térmicos ou mecânicos danificados. A dor surda lenta é transmitida pelas fibras C, que transmitem sinais de nociceptores polimodais.

Os *nociceptores silentes* são encontrados nas vísceras. Essa classe de receptores normalmente não é ativada pela estimulação nociva; em vez disso, inflamação e vários agentes químicos reduzem drasticamente seu limiar de disparo. Acredita-se que sua ativação contribua para o aparecimento de hiperalgesia secundária ou sensibilização central, duas síndromes dolorosas proeminentes.

O estímulo nocivo despolariza o terminal nervoso dos axônios aferentes e gera potenciais de ação que são propagados centralmente. Como isso acontece? A membrana do nociceptor contém receptores que convertem a energia térmica, mecânica ou química dos estímulos nocivos em um potencial elétrico despolarizante. Uma dessas proteínas faz parte de uma grande família de canais iônicos de potencial de receptor transitório (TRP, de *transient receptor potential*). Esse canal receptor, o TRPV1, é expresso de maneira seletiva pelos neurônios nociceptivos e medeia a dor induzida pela capsaicina, o ingrediente ativo das pimentas e de muitos outros químicos pungentes. O canal TRPV1 também é ativado por estímulos térmicos nocivos; isso sugere que ele normalmente transduz a sensação de dor em queimação.

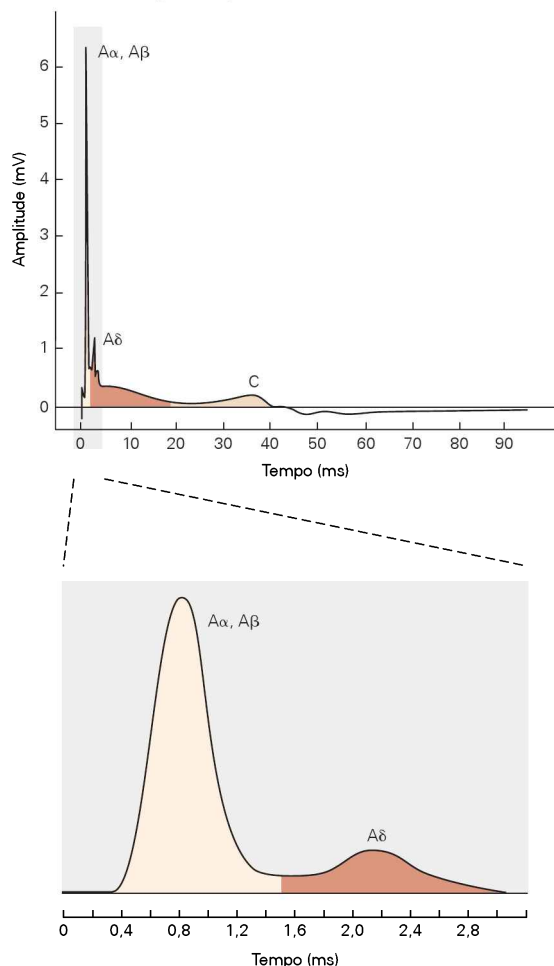
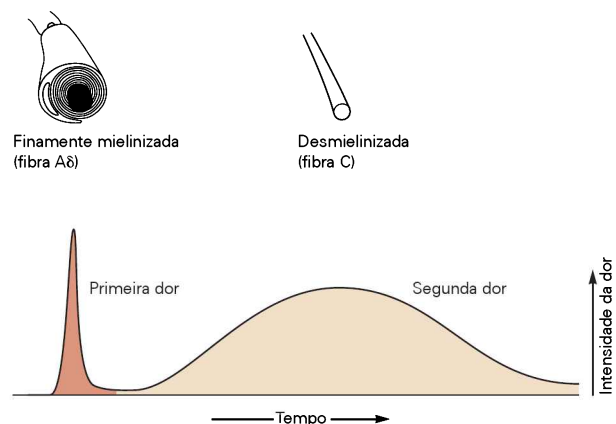



Figura 24-1 Propagação dos potenciais de ação em diferentes tipos de fibras nociceptivas.

A. A velocidade com que os potenciais de ação são conduzidos é uma função do diâmetro de secção transversal de cada fibra. Os picos de onda na figura estão rotulados alfabeticamente em ordem de latência. O primeiro pico e suas subdivisões são a soma da atividade elétrica de fibras mielinizadas tipo A. Uma deflexão mais tardia (baixa velocidade de condução) representa a soma dos potenciais de ação de fibras amielínicas tipo C. O potencial de ação composto das fibras A é mostrado em uma base de tempo mais rápida para representar a soma dos potenciais de ação de várias fibras. (Modificada, com permissão, de Perl, 2007.)

B. A primeira e a segunda dor são conduzidas por duas fibras aferentes primárias diferentes. (Modificada, com permissão, de Fields, 1987.)

Ainda, as correntes de membrana mediadas pelo TRPV1 são aumentadas pela redução no pH, uma característica do meio químico da inflamação.

Outros membros da família dos canais TRP são expressos pelos neurônios nociceptivos, e acredita-se que a variedade de canais TRP nos nociceptores seja a base da percepção de uma ampla variedade de temperaturas, do frio extremo ao calor intenso. O canal TRPV2 é expresso predominantemente nos terminais das fibras Aδ e é ativado por temperaturas muito altas, enquanto o canal TRPM8 é ativado por temperaturas baixas e por substâncias químicas como o mentol (Figura 24-2).

Associados a essa constelação de canais TRP, outros receptores e canais iônicos que participam da transdução dos estímulos periféricos são expressos nas terminações sensoriais nociceptivas. Nociceptores expressam de ma-

Figura 24-2 Canais iônicos de receptores de potencial transitório em neurônios nociceptivos.

A. Oócitos de *Xenopus* são injetados com RNA mensageiro (mRNA) que codifica canais TRP. Registros eletrofisiológicos dos oócitos revelam a termossensibilidade dos canais. A temperatura (em centígrados) na qual um canal TRP específico é ativado é mostrada pela deflexão para baixo do registro. (**À esquerda**, fotografia reproduzida, com permissão, de Erwin Sigel, 1987. **À direita**, traços reproduzidos, com permissão, de Tominaga e Caterina, 2004.)

B. Perfil de resposta à temperatura de diferentes canais TRP expressos nos neurônios do gânglio da raiz dorsal. (Modificada, com permissão, de Jordt, McKemy e Julius, 2003; Dhaka, Viswanath e Patapoutian, 2006.)

C. A bradicinina (BK, de *bradykinin*) une-se a receptores acoplados à proteína G na superfície de neurônios aferentes primários para ativar a fosfolipase C (PLC, de *phospholipase C*), levando à hidrólise do fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2, de *phosphatidylinositol bisphosphate*) na membrana, à produção de 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) e à liberação de Ca^{2+} dos depósitos intracelulares. A ativação da proteína-quinase C (PKC, de *protein kinase C*) regula a atividade dos canais TRP. O canal TRPV1 é sensibilizado, levando à abertura do canal e ao influxo de Ca^{2+}. (Modificada, com permissão, de Bautista et al., 2007.)

neira seletiva canais de Na^+ resistentes à tetrodotoxina. Um canal de Na^+ (SCN9A, também chamado de $Na_V1.7$) possui um papel-chave na percepção da dor em seres humanos, como revelado pelos raros indivíduos insensíveis à dor que possuem mutações nos genes correspondentes. Uma classe de mutações inativa o canal SCN9A e resulta em uma completa incapacidade de sentir dor. Porém, em todos os outros aspectos, esses indivíduos são saudáveis e exibem respostas sensoriais normais a tato, temperatura moderada, propriocepção, cócegas e pressão. Uma segunda classe de mutações no gene SCN9A muda a cinética de inativação desse canal; indivíduos com essas mutações exibem uma condição hereditária chamada de distúrbio da dor extrema paroxística, caracterizada por dor retal, ocular e submandibular.

Nociceptores também expressam um receptor purinérgico ionotrópico, PTX3, que é ativado pelo trifosfato de adenosina (ATP) liberado das células periféricas após dano tecidual. Adicionalmente, eles expressam membros da família de receptores associados à proteína G relacionados ao Mas (Mrg, de *Mas-related G protein-coupled receptor*), que são ativados por ligantes peptídicos e servem para sensibilizar nociceptores a outras substâncias químicas liberadas em seu ambiente local (ver Figura 24-7). Esses receptores e canais fornecem alvos atraentes para o desenvolvimento de fármacos com ações seletivas para os neurônios sensoriais nociceptivos.

A ativação descontrolada dos nociceptores é associada a muitas condições patológicas. Alodinia e hiperalgesia são dois estados dolorosos comuns que refletem mudanças na atividade dos nociceptores. Pacientes com *alodinia* sentem dor em resposta a estímulos que normalmente são inócuos: pelo afago leve na pele queimada, pelo movimento das articulações nos pacientes com artrite reumatoide, e mesmo pelo ato de sair da cama na manhã seguinte à realização de um exercício vigoroso. Todavia, pacientes com alodinia não sentem dor constantemente; na ausência de um estímulo periférico não há dor. Em contrapartida, pacientes com *hiperalgesia* – uma resposta exagerada a estímulos nocivos – costumam reportar dor persistente na ausência de estimulação sensorial.

A dor persistente pode ser subdividida em duas classes amplas: nociceptiva e neuropática. A *dor nociceptiva* resulta da ativação dos nociceptores na pele ou nos tecidos moles em resposta à lesão tecidual, e em geral surge de uma inflamação. Entorses e distensões produzem formas moderadas de dor nociceptiva, enquanto artrite ou um tumor que invade tecidos moles produzem uma dor nociceptiva muito mais grave. A *dor neuropática* resulta da lesão direta dos nervos no sistema nervoso periférico ou central e com frequência é acompanhada por uma sensação de queimação ou elétrica. Ela inclui as síndromes da distrofia simpático-reflexa, também chamadas de síndrome de dor regional complexa, e a neuralgia pós-herpética, uma dor grave experimentada pelos pacientes após surtos de herpes. Outra dor neuropática inclui a dor do membro-fantasma, a dor que ocorre após a amputação de um membro, discutida a seguir. Em alguns casos, a dor pode mesmo ocorrer sem um estímulo periférico, um fenômeno chamado de *anestesia dolorosa*. Essa síndrome pode ser desencadeada após tentativas de bloquear a dor crônica, por exemplo, após a transecção terapêutica das fibras aferentes sensoriais nas raízes dorsais.

Sinais dos nociceptores são transmitidos para os neurônios do corno dorsal da medula espinal

A percepção do estímulo nocivo origina-se de sinais nas ramificações dos axônios periféricos dos neurônios sensoriais nociceptivos cujos corpos celulares são localizados nos gânglios das raízes dorsais ou nos gânglios trigeminais. As ramificações centrais desses neurônios terminam na medula espinal em uma maneira altamente organizada. A maioria termina no corno dorsal. Neurônios aferentes primários que transmitem modalidades sensoriais distintas terminam em diferentes lâminas (Figura 24-3B). Assim, há uma forte relação entre a organização anatômica dos neurônios da coluna dorsal, suas propriedades receptivas e suas funções no processamento sensorial.

Muitos neurônios na lâmina mais superficial do corno dorsal, chamada de *lâmina I* ou *lâmina marginal*, respondem a estímulos nocivos transmitidos por fibras Aδ e C. Já que eles respondem de maneira seletiva à estimulação nociva, têm sido chamados de *neurônios específicos da nocicepção.* Esse conjunto de neurônios se projeta para centros encefálicos superiores, notavelmente o tálamo. Uma segunda classe de neurônios da lâmina l recebe impulsos das fibras C que são ativadas seletivamente por frio intenso. Outras classes de neurônios da lâmina I respondem de maneira graduada a estimulações mecânicas, ambas inócuas e nocivas, sendo chamados de *neurônios de amplo espectro dinâmico.*

A lâmina II, a substância gelatinosa, é uma camada densamente empacotada que contém muitas classes diferentes de interneurônios locais, alguns excitatórios e outros inibitórios. Alguns desses interneurônios respondem de maneira seletiva a impulsos nociceptivos, enquanto outros também respondem a estímulos inócuos. As lâminas III e IV contêm uma mistura de interneurônios locais e neurônios de projeção supraspinal. Muitos desses neurônios recebem impulsos de fibras aferentes Aβ que respondem a estímulos cutâneos inócuos, como a deflexão dos pelos e a pressão leve. A lâmina V contém neurônios que respondem a uma ampla variedade de estímulos nocivos e se projetam para o tronco encefálico e o tálamo. Esses neurônios recebem sinais de entrada diretos das fibras Aβ e Aδ e, já que seus dendritos se estendem para dentro da lâmina II, são também inervados por nociceptores de fibras C (Figura 24-3B).

Neurônios na lâmina V também recebem aferências de nociceptores dos tecidos viscerais. Essa convergência de sinais de entrada nociceptivos somáticos e viscerais para neurônios individuais da lâmina V fornece uma explicação para o fenômeno chamado de "dor referida", uma condição na qual a dor de uma lesão ao tecido visceral é percebida como originada de uma região da superfície do corpo. Pacientes com infarto do miocárdio, por exemplo, com frequência referem dor no braço esquerdo, bem como no peito (Figura 24-4). Esse fenômeno ocorre porque um único neurônio da lâmina V recebe aferência sensorial de ambas as regiões e, assim, o sinal desse neurônio não informa aos centros encefálicos superiores sobre a origem do

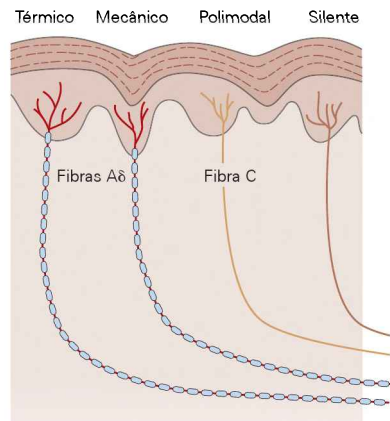
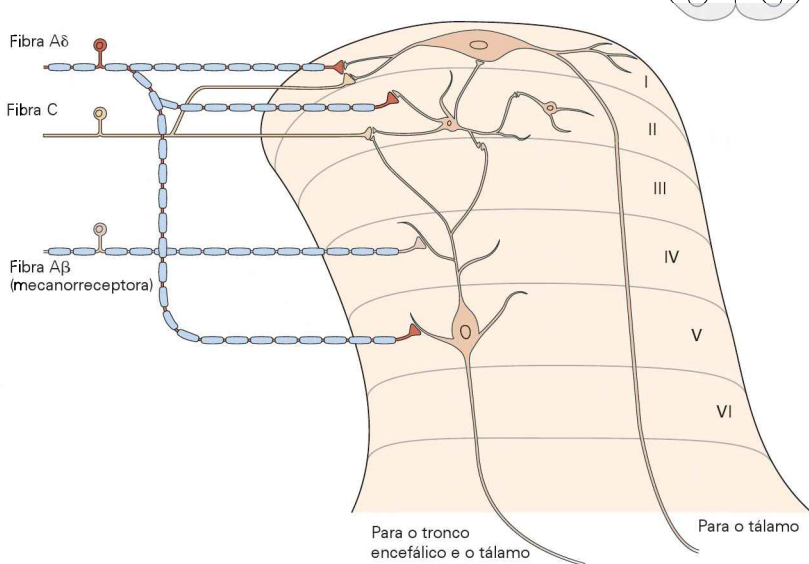



Figura 24-3 As fibras nociceptivas terminam no corno dorsal da medula espinal.

A. Tipos de nociceptores periféricos.

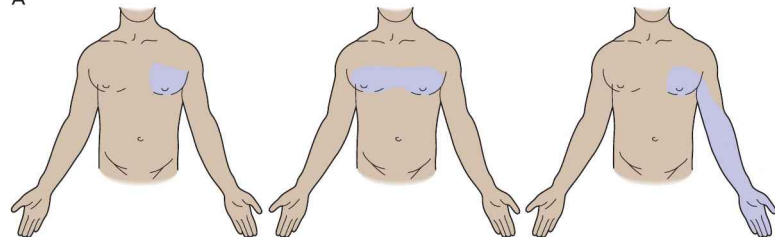
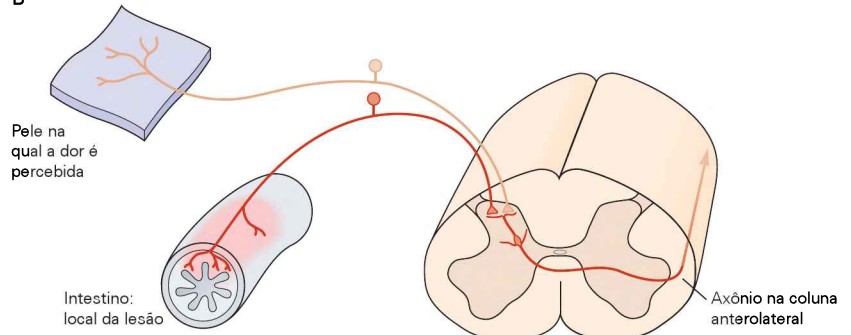
B. Os neurônios da lâmina I do corno dorsal recebem aferência direta de fibras nociceptivas mielinizadas (Aδ) e aferências diretas e indiretas de fibras nociceptivas amielínicas (C) via interneurônios da lâmina II. Os neurônios da lâmina V recebem informações de baixo limiar de fibras mielinizadas de grande calibre (Aβ) de mecanorreceptores, assim como informações de fibras aferentes nociceptivas (Aδ e C). Os neurônios da lâmina V estendem seus dendritos para a lâmina IV, onde fazem contato com as terminações dos aferentes primários Aβ. Os dendritos na lâmina III, provenientes das células da lâmina V, fazem contato com as terminações axonais dos interneurônios da lâmina II. As fibras Aα inervam os neurônios e interneurônios motores na medula espinal ventral (não mostrado). (Modificada, com permissão, de Fields, 1987.)

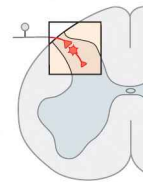
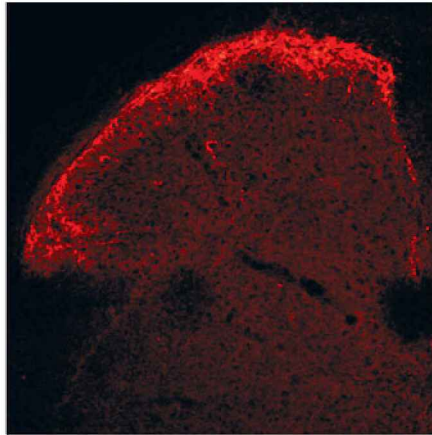
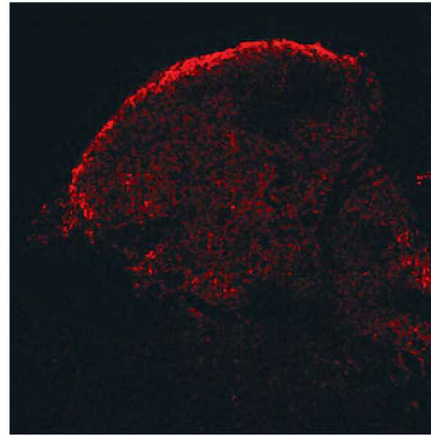
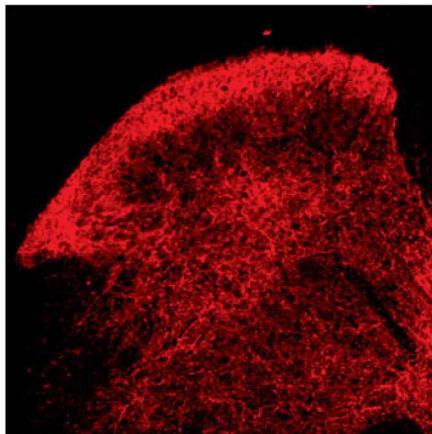
sinal. Como uma consequência, o encéfalo com frequência atribui de maneira incorreta a dor à pele, possivelmente porque os impulsos cutâneos predominam. Outra explicação anatômica para exemplos de dor referida é que axônios de neurônios sensoriais nociceptivos se ramificam na periferia, inervando a pele e alvos viscerais.

Neurônios na lâmina VI recebem aferências de fibras de grande diâmetro que inervam músculos e articulações.

Figura 24-4 Os sinais dos nociceptores das vísceras podem ser sentidos como "dor referida" em outra parte do corpo.

A. O infarto do miocárdio e a angina podem ser experimentados como uma profunda dor referida no peito e no braço esquerdo. A fonte da dor pode ser facilmente identificada pelo local da dor referida.

B. A convergência de fibras aferentes viscerais e somáticas pode explicar a dor referida. Fibras aferentes nociceptivas das vísceras e fibras de áreas específicas da pele convergem nos mesmos neurônios de projeção no corno dorsal. O encéfalo não tem como saber o local real do estímulo nocivo e associa, de maneira equivocada, o sinal de um órgão visceral a uma área da pele. (Adaptada, com permissão, de Fields, 1987.)

Esses neurônios são ativados por movimentos inócuos das articulações e não contribuem para a transmissão de informação nociceptiva. Em contrapartida, muitos neurônios localizados nas lâminas VII e VIII, as regiões ventral e intermediária da medula espinal, respondem a estímulos nocivos. Esses neurônios em geral possuem propriedades de resposta complexas, pois as aferências dos nociceptores para esses neurônios são transmitidas por muitas sinapses intervenientes. Neurônios na lâmina VII com frequência respondem à estimulação de qualquer lado do corpo, enquanto os neurônios mais dorsais do corno recebem aferências unilaterais. Portanto, acredita-se que a ativação dos neurônios da lâmina VII contribua para a qualidade difusa de muitas condições dolorosas.

Os neurônios sensoriais nociceptivos que ativam neurônios no corno dorsal da medula espinal liberam duas classes principais de neurotransmissores. O glutamato é o neurotransmissor primário de todos os neurônios sensoriais primários, independentemente da modalidade sensorial. Os neuropeptídeos são liberados como cotransmissores por muitos nociceptores com axônios amielínicos. Esses peptídeos incluem a substância P, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, de *calcitonin gene-related peptide*), a somatostatina e a galanina (Figura 24-5).

A Substância P

Receptor NK-1

B Encefalina

Receptor μ opioide

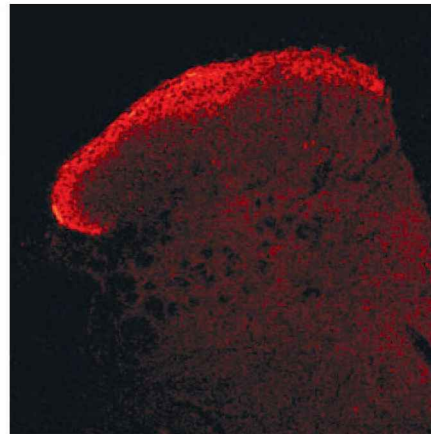



Figura 24-5 Neuropeptídeos e seus receptores no corno dorsal superficial da medula espinal de rato. (Imagens de A. Basbaum, reproduzidas com permissão.)

A. A substância P concentra-se nos terminais de neurônios sensoriais primários no corno dorsal superficial. Seu receptor, o antagonista de neurocinina-1 (NK1, de *neurokinin-1*), é expresso, também, pelos neurônios no corno dorsal superficial.

B. A encefalina é localizada em interneurônios e encontrada na mesma região do corno dorsal que os terminais que contêm substância P. O receptor opioide μ para encefalinas é expresso pelos neurônios do corno dorsal superficial e também em terminais sensoriais aferentes.

O glutamato é estocado em vesículas pequenas, elétron-lúcidas, enquanto os peptídeos são armazenados em vesículas grandes, de centro denso, nos terminais centrais dos neurônios sensoriais nociceptivos (Figura 24-6). Os locais separados de estocagem permitem que essas duas classes de neurotransmissores possam ser liberadas sob condições fisiológicas diferentes.

Dos neuropeptídeos expressos pelos neurônios sensoriais nociceptivos, a ação da substância P, um membro da família dos peptídeos neurocinina, tem sido estudada em detalhe. A substância P é liberada dos terminais centrais dos aferentes nociceptivos em resposta a lesão tecidual ou após estimulação intensa dos nervos periféricos. Sua interação com os receptores neurocinina nos neurônios do corno dorsal provoca potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos que prolongam a despolarização induzida pelo glutamato. Embora as ações fisiológicas do glutamato e dos neuropeptídeos nos neurônios do corno dorsal sejam diferentes, esses transmissores agem de maneira coordenada para regular as propriedades de disparo dos neurônios do corno dorsal.

Como não há um meio eficiente para a recaptação dos peptídeos nos terminais nervosos, os neuropeptídeos liberados dos terminais sensoriais difundem-se a uma distância maior que o glutamato; desse modo, eles possuem uma influência excitatória em muitos neurônios do corno dorsal nas imediações do local de onde foram liberados. Esse sistema de sinalização difusa pode contribuir para o caráter pobremente localizado de muitas condições dolorosas. Além disso, os níveis de expressão de neuropeptídeos nos neurônios nociceptivos primários estão aumentados em algumas condições patológicas. Tais mudanças reativas na expressão de peptídeos podem contribuir para o aumento da excitabilidade dos neurônios no corno dorsal que acompanha alguns estados de dor crônica.

Detalhes da interação dos neuropeptídeos com seus receptores nos neurônios do corno dorsal têm sugerido estratégias para a regulação da dor. A infusão de substância P associada a uma neurotoxina no corno dorsal de animais experimentais resulta em uma destruição seletiva de neurônios que expressam receptores neurocinina. Animais tratados dessa maneira não desenvolvem a sensibilização central, que normalmente é associada à lesão periférica. Esse método de ablação neuronal é mais seletivo que as intervenções cirúrgicas tradicionais, como a transecção parcial da medula espinal (cordotomia anterolateral), e está sendo investigado como um tratamento para pacientes que sofrem da síndrome de dor crônica.

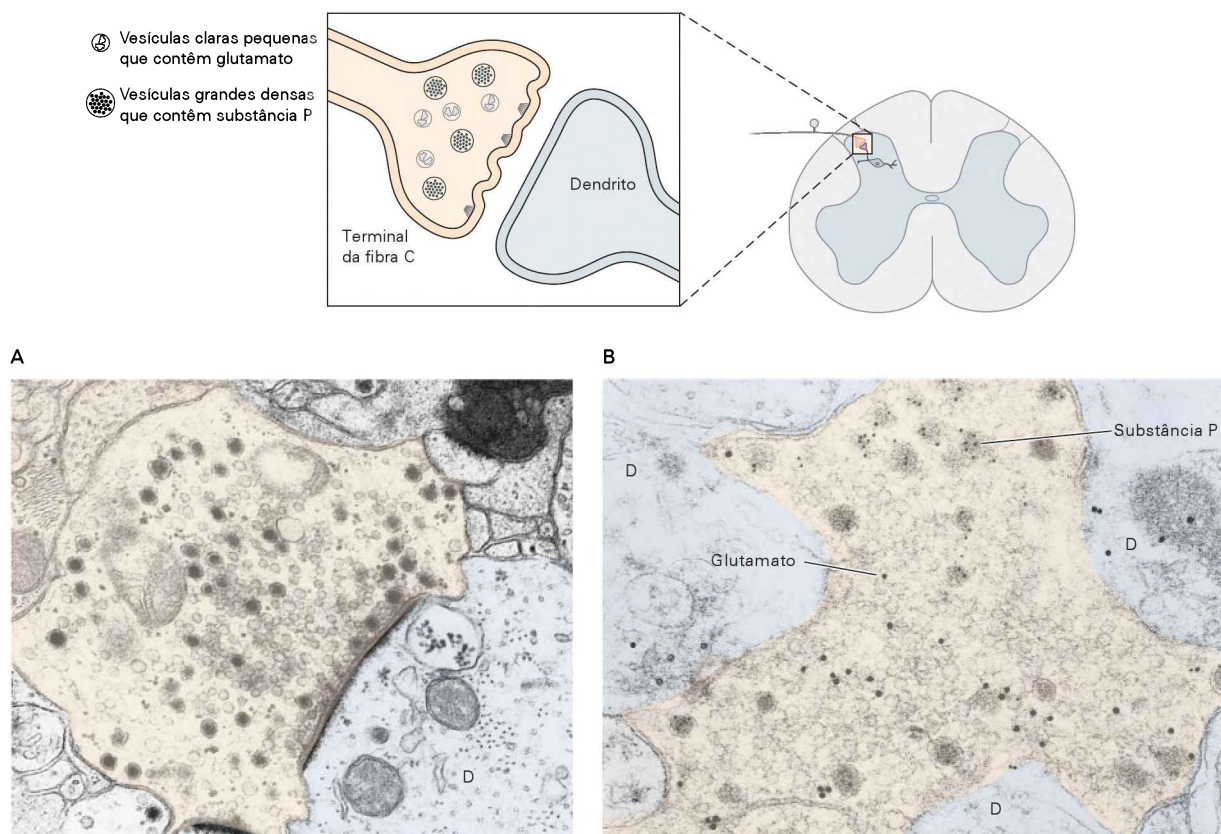



Figura 24-6 Armazenamento de neurotransmissor nos terminais sinápticos dos neurônios nociceptivos primários na medula espinal dorsal.

A. O terminal de uma fibra C no dendrito (**D**) de um neurônio do corno dorsal possui dois tipos de vesículas sinápticas que contêm diferentes neurotransmissores. As vesículas pequenas elétron-lúcidas contêm glutamato, enquanto as vesículas maiores, elétron-densas, contêm neuropeptídeos. (Imagem de H. J. Ralston III, reproduzida com permissão.)

B. O glutamato e o peptídeo substância P estão dispersos no axoplasma de um terminal sensorial na lâmina II do corno dorsal. (Imagem de A. Rustioni, reproduzida com permissão.)

A hiperalgesia possui origem periférica e central

Até este ponto, foram considerados os mecanismos que convertem sinais nocivos em estados fisiológicos normais. Contudo, o processo normal de sinalização sensorial pode ser dramaticamente alterado quando o tecido periférico é lesionado, resultando em um aumento da sensibilidade à dor, ou hiperalgesia. Essa condição pode ser provocada pela sensibilização de nociceptores periféricos por exposição repetitiva a estímulos mecânicos nocivos (Figura 24-7).

A sensibilização é desencadeada por uma mistura complexa de substâncias químicas liberadas das células danificadas que se acumulam no local do tecido lesionado. Esse coquetel de substâncias contém peptídeos e proteínas, como bradicinina, substância P e fator de crescimento do nervo, bem como moléculas, como ATP, histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos e acetilcolina. Muitos desses mediadores químicos são liberados por tipos celulares distintos, mas juntos eles agem diminuindo o limiar de ativação nociceptiva.

De onde vêm essas substâncias e o que exatamente elas fazem? A histamina é liberada dos mastócitos após uma lesão tecidual e ativa nociceptores polimodais. O lipídeo anandamida, um agonista canabinoide endógeno, é liberado sob condições de inflamação, ativa os canais TRPV1 e pode desencadear a dor associada à inflamação. ATP, acetilcolina e serotonina são liberados das células endoteliais danificadas e das plaquetas; eles agem indiretamente sensibilizando os nociceptores por desencadearem a liberação de agentes químicos, como as prostaglandinas e a bradicinina das células periféricas. A bradicinina é um dos agentes mais ativos em produzir dor. Sua potência se deve em parte ao fato de que ativa diretamente os nociceptores $A\delta$ e C, bem como aumenta a síntese e a liberação de prostaglandinas das células vizinhas.

Células danificadas também liberam prostaglandinas, metabólitos do ácido araquidônico que são gerados pela atividade de enzimas cicloxigenase (COX) que quebram o ácido araquidônico. A enzima COX2 é induzida preferencialmente sob condições de inflamação periférica, contribuindo para o aumento da sensibilidade à dor. As vias enzimáticas da síntese das prostaglandinas são alvos de fármacos analgésicos comumente usados. O ácido acetilsalicílico e outros analgésicos anti-inflamatórios não esteroides são efetivos em controlar a dor, pois bloqueiam a atividade de muitas enzimas COX, reduzindo a síntese de prostaglandinas. O paracetamol, por exemplo, exerce seu afeito analgésico por uma inibição seletiva da COX3.

A inflamação do tecido também resulta de lesão periférica. Os sinais cardinais de inflamação são calor, vermelhidão (rubor) e edema (tumor). O calor e o rubor resultam da dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, enquanto o edema resulta do extravasamento de plasma, um processo no qual proteínas, células e fluidos penetram nas vênulas pós-capilares. A liberação dos neuropeptídeos substância P e CGRP dos terminais periféricos das fibras C pode induzir cada uma dessas respostas patológicas. Já que essa forma de inflamação depende da atividade neuronal, ela tem sido chamada de *inflamação neurogênica* (Figura 24-8).

A liberação da substância P e do CGRP dos terminais periféricos dos neurônios sensoriais é também responsável pelo *reflexo axonal*, um processo fisiológico caracterizado pela vasodilatação na vizinhança de uma lesão cutânea. Antagonistas farmacológicos da substância P são capazes de bloquear a inflamação neurogênica e a vasodilatação em seres humanos; essa descoberta ilustra como o conhecimento dos mecanismos nociceptivos é relevante para melhorar as terapias clínicas para a dor.

Além dessas pequenas moléculas e peptídeos, as neurotrofinas são agentes causadores de dor. O fator de crescimento neural (NGF, de *nerve growth factor*) é particularmente ativo nos estados inflamatórios dolorosos; a síntese de NGF está aumentada em muitos tecidos periféricos inflamados (Figura 24-9). Moléculas que neutralizam o NGF são agentes analgésicos efetivos nos modelos animais de

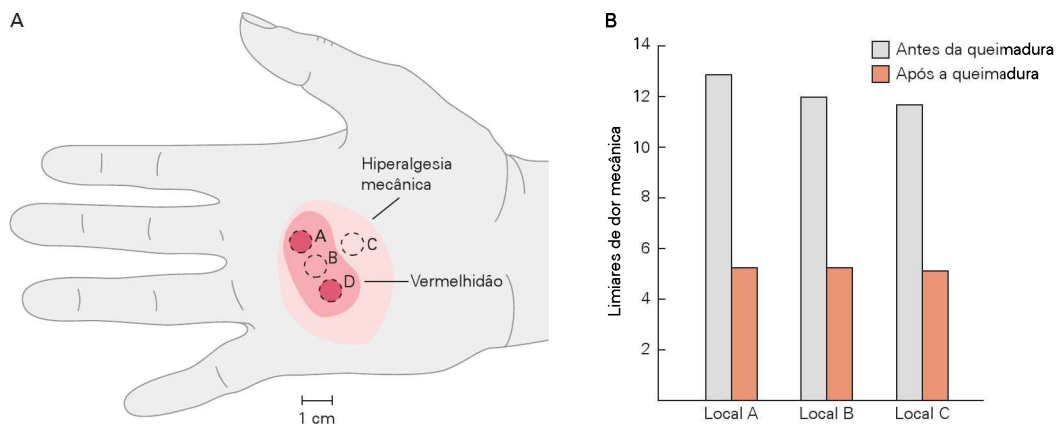



Figura 24-7 A hiperalgesia é resultado da sensibilização dos nociceptores. (Reproduzida, com permissão, de Raja, Campbell e Meyer, 1984.)

A. Os limiares mecânicos para dor foram registrados nos locais A, B e C antes e depois das queimaduras nos locais A e D. As áreas avermelhadas e de hiperalgesia mecânica que resultaram das queimaduras são mostradas na mão de um sujeito. Em todos os sujeitos, a área de hiperalgesia mecânica foi maior que a área queimada. A hiperalgesia mecânica estava presente mesmo depois de a vermelhidão ter desaparecido.

B. Média dos limiares de dor mecânica, antes e depois da queimadura. O limiar mecânico para dor é diminuído de maneira significativa após a queimadura.

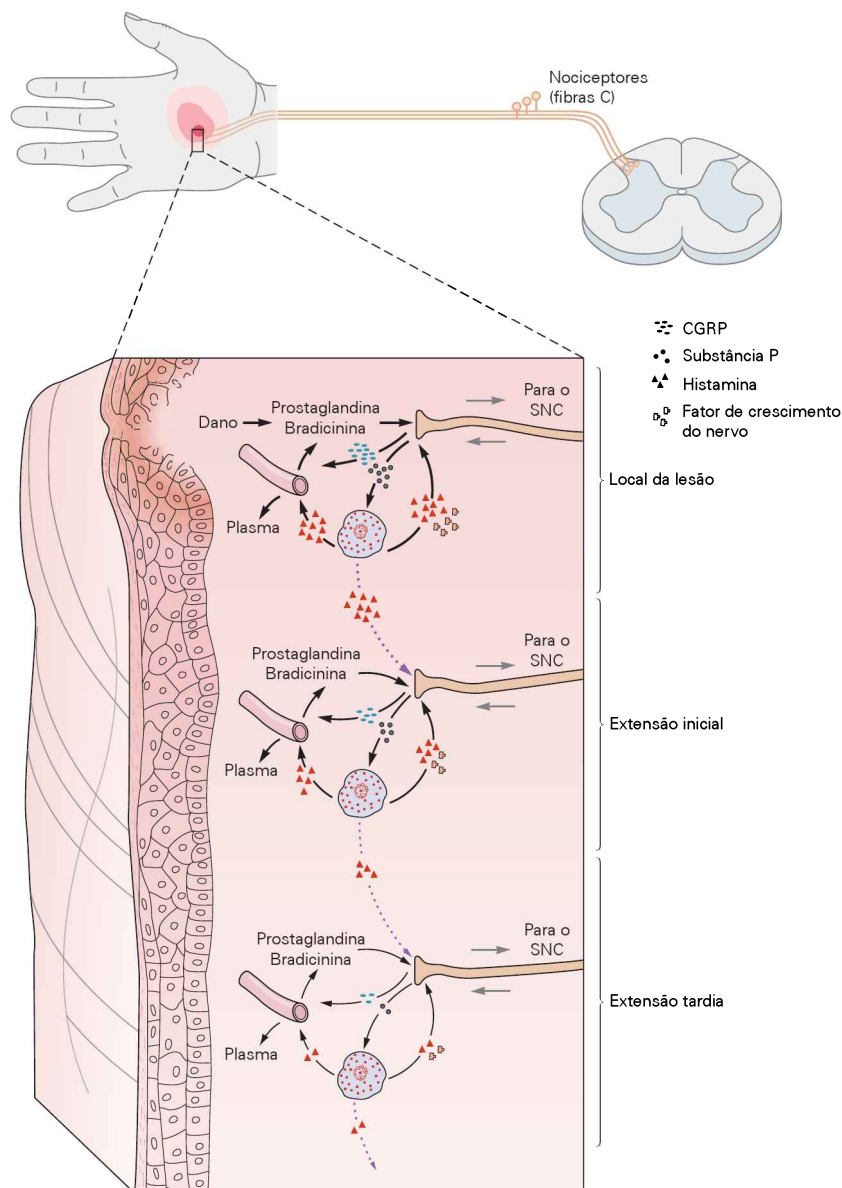



Figura 24-8 Inflamação neurogênica. Lesões ou danos nos tecidos liberam bradicininas e prostaglandinas, as quais ativam ou sensibilizam nociceptores. A ativação de nociceptores leva à liberação de substância P e de CGRP. A substância P atua nos mastócitos na vizinhança dos terminais sensoriais e evoca a desgranulação e a liberação de histamina, que excita diretamente os nociceptores. A substância P produz extravasamento do plasma, e o CGRP produz dilatação de vasos sanguíneos periféricos; o edema resultante causa liberação adicional de bradicinina. Esses mecanismos também ocorrem no tecido saudável, onde causam hiperalgesia secundária ou generalizada.

dor persistente. De fato, a inibição da função e da sinalização do NGF bloqueia a sensação da dor tão eficientemente quanto os inibidores da COX e os opiáceos. A expressão do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain derived neurotrophic factor*) está também elevada nos neurônios nociceptivos sob condições de dor inflamatória e neuropática. O BDNF é transportado para os terminais centrais dos aferentes primários no corno dorsal espinal, onde é liberado e aumenta a resposta dos neurônios do corno dorsal aos estímulos dolorosos (Figura 24-9). Fármacos que bloqueiam a expressão do BDNF nos neurônios nociceptivos podem, assim, ser úteis como analgésicos.

O que aumenta a sensibilidade dos neurônios do corno dorsal aos sinais nociceptivos? Sob condições de lesão persistente, as fibras C disparam repetidamente, e a resposta dos neurônios do corno dorsal aumenta de maneira progressiva (Figura 24-10A). O aumento gradual na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal tem sido chamado de potenciação da dor (*wind up*) e acredita-se que envolva receptores para glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Figura 24-10B).

A exposição repetida ao estímulo nocivo resulta, assim, em mudanças a longo prazo na resposta dos neurônios da coluna dorsal por mecanismos que são similares àqueles

A Exposição periférica ao NGF

B Transporte retrógrado dos endossomas sinalizadores

C Aumento da transcrição do BDNF

D Liberação central de BDNF

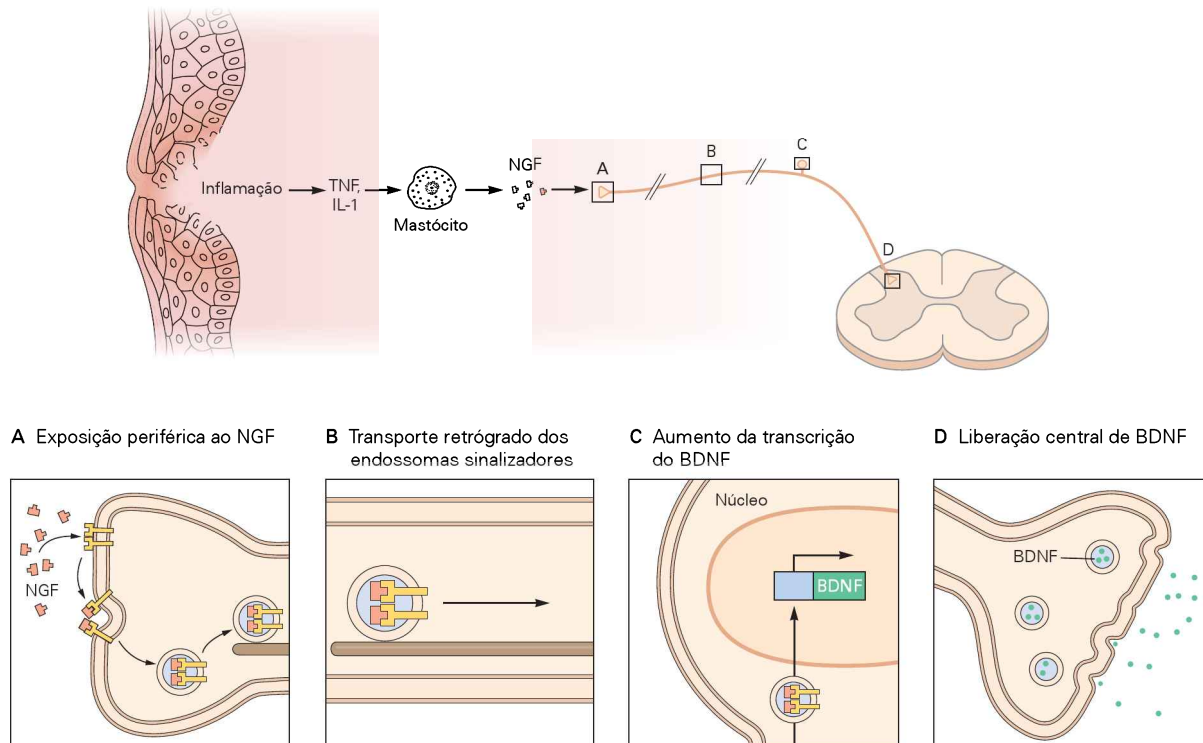



Figura 24-9 As neurotrofinas são mediadores de dor. A produção local de citocinas inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) promove a síntese e a liberação do NGF a partir de diversos tipos de células na periferia. O NGF une-se aos receptores TrkA nos terminais nociceptivos primários (**A**), disparando mudanças pós-transcricionais localizadas na expressão de canais iônicos que aumentam a excitabilidade do receptor. O transporte retrógrado de endossomas sinalizadores para o corpo celular (**B**) resulta em uma expressão aumentada do BDNF (**C**), e sua liberação dos terminais sensoriais na medula espinal (**D**) causa ainda maior aumento da excitabilidade e facilita a ativação dos neurônios do corno dorsal.

envolvidos na potenciação de longa duração das respostas sinápticas em muitos circuitos no encéfalo. Em essência, essas mudanças prolongadas na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal constituem uma "memória" dos sinais de entrada da fibra C. Esse fenômeno tem sido chamado de *sensibilização central*, para distinguir da sensibilização dos terminais periféricos dos neurônios do corno dorsal, um processo que envolve a ativação das vias enzimáticas da síntese de prostaglandinas.

A sensibilização dos neurônios do corno dorsal também envolve o recrutamento de vias de segundos mensageiros e a ativação de proteínas-quinase que têm sido implicadas no armazenamento da memória em outras regiões do sistema nervoso central. Uma consequência dessa cascata enzimática é a expressão de genes de resposta imediata que codificam fatores de transcrição como *c-fos*, os quais acredita-se que ativem proteínas efetoras que sensibilizam os neurônios do corno dorsal às aferências sensoriais.

Em certas condições clínicas, as alterações na excitabilidade dos neurônios no corno dorsal podem diminuir o limiar de dor e levar à dor espontânea. Uma ilustração notável desse fenômeno é a dor do membro-fantasma, uma sensação persistente de dor que parece se originar de uma região do membro amputado (Figura 24-11). Até recentemente, a amputação de membro era realizada somente com anestesia geral, com a suposição de que essa anestesia sozinha seria suficiente para eliminar a memória do procedimento cirúrgico traumático. Cirurgiões observaram, contudo, que, mesmo sob anestesia geral, a medula espinal "sente" a agressão do procedimento cirúrgico, presumidamente devido a uma sensibilização central. Então, para reduzir o risco de dor no membro-fantasma, a amputação agora inclui uma intervenção que bloqueia a sensibilização central dos neurônios do corno dorsal. A anestesia geral com frequência é suplementada com a administração espinal direta de um agente analgésico ou a administração de anestésico no local da lesão.

A informação nociceptiva é transmitida da medula espinal ao tálamo

Cinco vias ascendentes principais transmitem a informação nociceptiva

As cinco vias ascendentes principais – os tratos espinotalâmico, espinorreticular, espinomesencefálico, cervicotalâmico e espino-hipotalâmico – contribuem para o processamento central da informação nociceptiva.

O *trato espinotalâmico* é a via nociceptiva ascendente mais proeminente da medula espinal. Ele inclui os axônios de neurônios específicos nociceptivos, os termossensíveis e os de amplo espectro dinâmico das lâminas I e V a VII no corno dorsal. Esses axônios cruzam a linha média da medula espinal em seu segmento de origem e ascendem

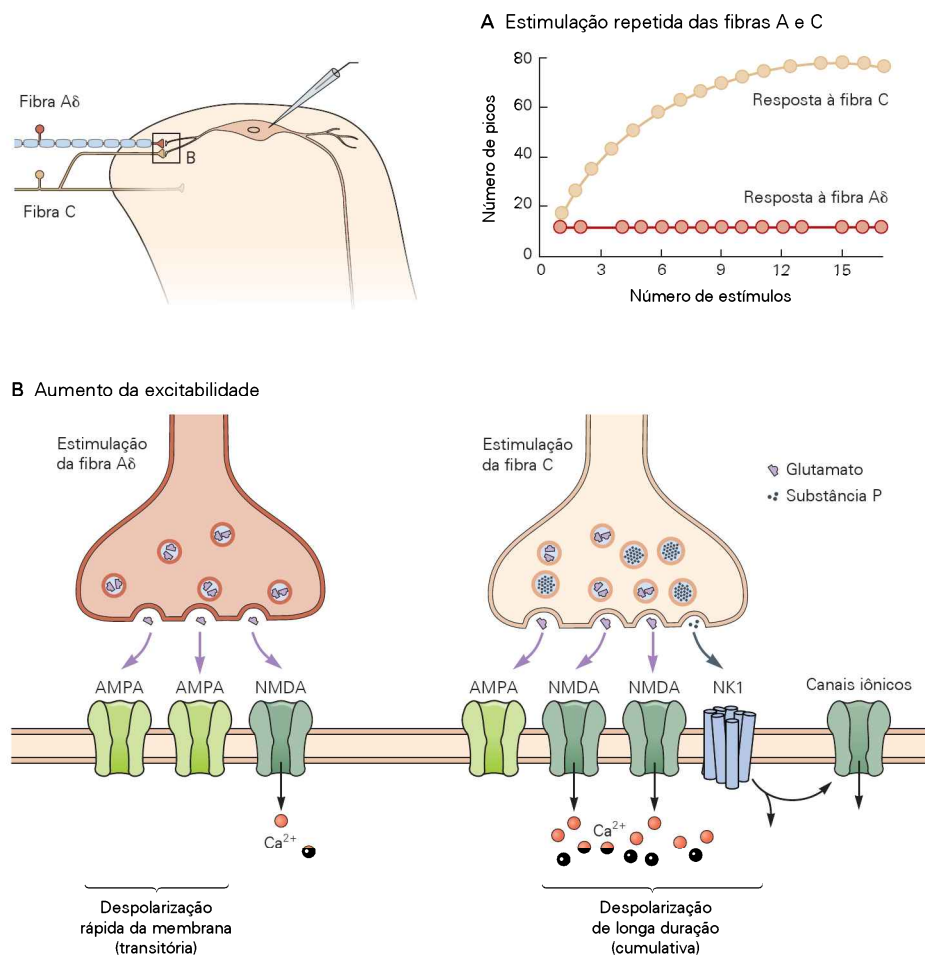



Figura 24-10 Mecanismos que aumentam a excitabilidade dos neurônios do corno dorsal.

A. Respostas típicas de um neurônio do corno dorsal de rato a um estímulo elétrico aplicado de maneira transcutânea a uma frequência de 1 Hz. Com a estimulação repetida, o componente de latência longa evocado pela fibra C aumenta gradualmente, enquanto o componente de latência curta evocado pela fibra A se mantém constante.

B. O neurônio do corno dorsal recebe aferências monossinápticas dos mecanorreceptores (fibras A) e aferências polissinápticas dos nociceptores (fibras C). A elevação do Ca^{2+} no terminal pré-sináptico leva a uma liberação aumentada de glutamato e substância P. A ativação dos receptores pós-sinápticos para glutamato tipo α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) pelas fibras A causa uma rápida e transitória despolarização da membrana, que libera o bloqueio dos receptores tipo NMDA pelo Mg^{2+}. A ativação dos receptores pós-sinápticos tipo NMDA e dos receptores antagonistas de neurocinina-1 (NK1) pelas fibras C gera uma despolarização cumulativa de longa duração. A concentração de Ca^{2+} no citosol do neurônio no corno dorsal aumenta devido à entrada de Ca^{2+} através dos canais NMDA e AMPA, e canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O Ca^{2+} elevado e a ativação dos receptores NK1 aumentam o desempenho dos receptores NMDA por meio de sistemas de segundos mensageiros. A ativação de receptores NK1, a despolarização acumulativa, o Ca^{2+} citosólico elevado e outros fatores regulam o comportamento dos canais iônicos responsáveis pelos potenciais de ação, resultando em excitabilidade aumentada.

na substância branca anterolateral antes de terminar nos núcleos talâmicos (Figura 24-12). O trato espinotalâmico tem um papel crucial na transmissão da informação nociceptiva. A estimulação elétrica desse trato é suficiente para provocar a sensação de dor; por outro lado, a lesão desse trato (cordotomia anterolateral) pode resultar em uma redução importante na sensação de dor no lado do corpo contralateral à lesão.

O *trato espinorreticular* contém os axônios dos neurônios de projeção das lâminas VII e VIII. Ele ascende no quadrante anterolateral da medula espinal e termina na formação reticular e no tálamo (Figura 24-12). Os axônios dos neurônios desse trato não cruzam a linha média.

O *trato espinomesencefálico* (ou *espinoparabraquial*) contém os axônios dos neurônios de projeção das lâminas I e V. A informação transmitida ao longo dele contribui para o componente afetivo da dor. Esse trato se projeta no quadrante anterolateral da medula espinal para a formação reticular mesencefálica e para a substância cinzenta periaquedutal (Figura 24-12). Axônios desse trato também se projetam para o núcleo parabraquial. Neurônios do núcleo parabraquial projetam-se para a amígdala, um núcleo-chave do sistema límbico que regula o estado emocional. Muitos dos axônios dessa via cursam pela parte dorsal do funículo lateral em vez do quadrante anterolateral. Nos procedimentos cirúrgicos destinados a aliviar a dor, como

Figura 24-11 Mudanças na ativação neural na dor do membro-fantasma.

A. As regiões do córtex cerebral ativadas pela informação das vias sensoriais ascendentes da medula espinal estão expandidas em pacientes com dor no membro-fantasma.

B. Imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) de pacientes com dor no membro-fantasma e pacientes saudáveis durante uma tarefa de franzir o lábio. Em pacientes amputados com dor no membro-fantasma, a representação cortical da boca se ampliou para regiões da mão e do braço. Em pacientes amputados sem dor, as áreas dos córtices somatossensorial primário e motor que são ativadas são similares àquelas dos controles saudáveis (imagem não mostrada). (Modificada, com permissão, de Flor, Nokolajsen e Jensen, 2006.)

A Representação cortical da informação espinal ascendente

Normal

Membro-fantasma

Medula espinal

B Regiões do córtex ativas durante a tarefa de franzir o lábio

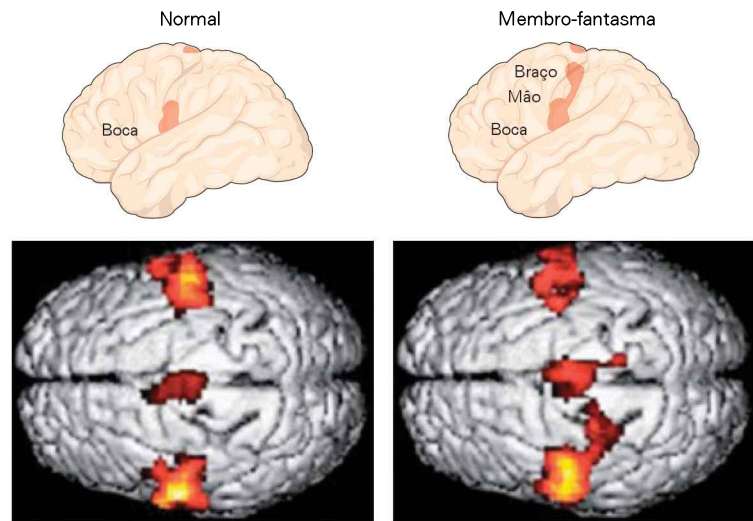
Normal

Membro-fantasma

Boca

Braço

Mão

Boca

a cordotomia anterolateral, a dispersão dessas fibras pode explicar a persistência ou a recorrência de dor mesmo após a cirurgia.

O *trato cervicotalâmico* ascende na substância branca lateral dos dois segmentos cervicais superiores da medula espinal e contém os axônios dos neurônios do núcleo cervical lateral, que recebem sinais dos neurônios das lâminas III e IV do corno dorsal. A maioria dos axônios desse trato cruza a linha média e ascende no lemnisco medial do tronco encefálico, terminando nos núcleos mesencefálicos e nos núcleos ventroposterior lateral e posteromedial do tálamo. Outros neurônios das lâminas III e IV mandam seus axônios diretamente para a coluna dorsal e terminam nos núcleos cuneiforme e grácil do bulbo.

O *trato espino-hipotalâmico* contém os axônios dos neurônios encontrados nas lâminas I, V e VIII do corno dorsal da medula espinal. Esses axônios se projetam para núcleos hipotalâmicos que servem como centros de controle autônomo, envolvidos na regulação das respostas neuroendócrinas e cardiovasculares que acompanham as síndromes dolorosas.

Vários núcleos talâmicos retransmitem a informação nociceptiva ao córtex cerebral

O tálamo contém vários núcleos de retransmissão que participam do processamento central da informação nociceptiva. Duas das mais importantes regiões talâmicas são os grupos nucleares lateral e medial.

O *grupo nuclear lateral* compreende o núcleo medial ventroposterior, o núcleo lateral ventroposterior e o núcleo posterior. Esses três núcleos recebem aferências através do trato espinotalâmico de neurônios nociceptivos específicos e de amplo espectro dinâmico das lâminas I e V do corno dorsal. Acredita-se que o tálamo lateral seja responsável pelo processamento da informação sobre a localização precisa de uma lesão, informação que geralmente é levada à consciência como dor aguda. Em concordância com esse ponto de vista, neurônios dos núcleos talâmicos laterais

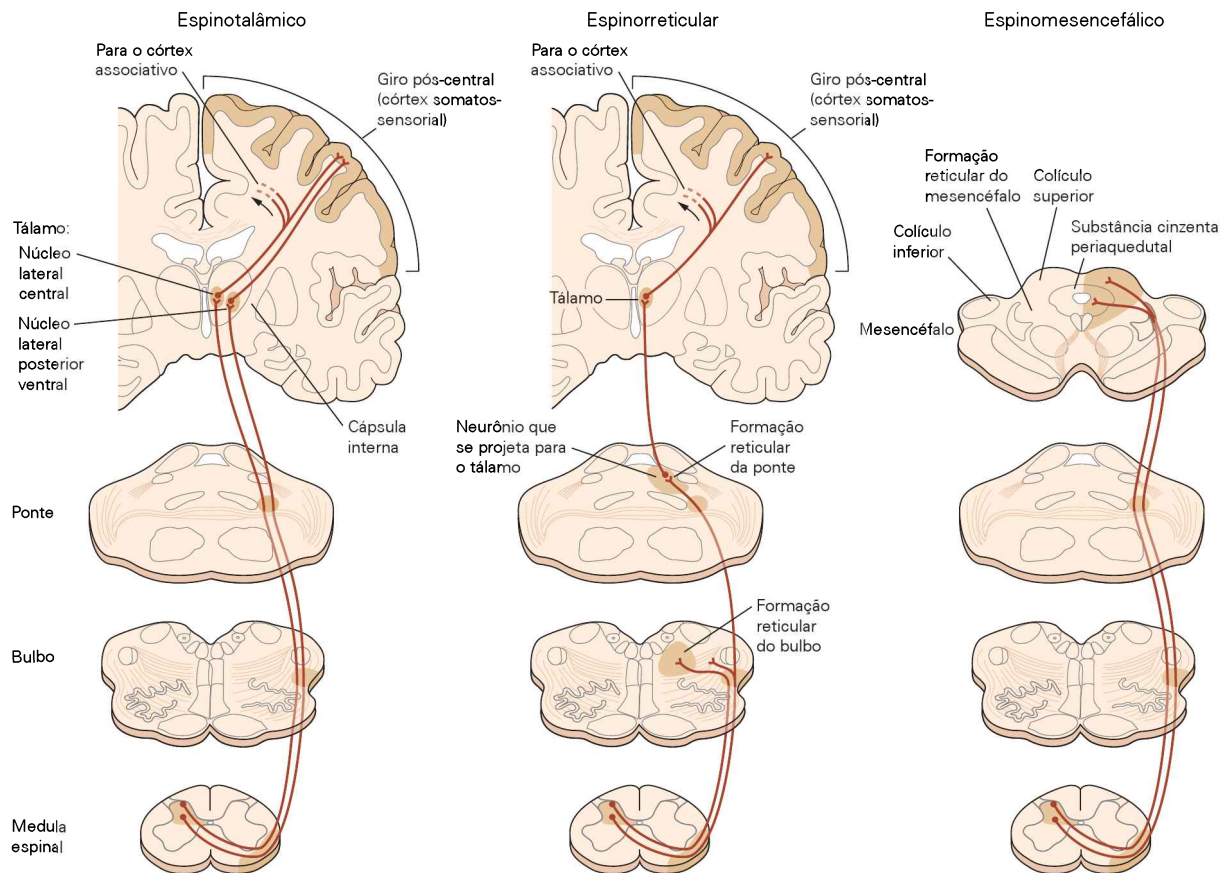



Figura 24-12 Três das cinco vias ascendentes que transmitem a informação nociceptiva da medula espinal aos centros superiores. (Adaptada, com permissão, de Willis, 1985.)

possuem campos receptivos pequenos, correspondentes àqueles dos neurônios espinais pré-sinápticos.

Lesões do trato espinotalâmico e seus alvos no tálamo causam uma forma grave de dor, chamada de *dor central*. Um infarto em uma pequena região do tálamo ventroposterior lateral produz a percepção de uma dor em queimação espontânea, associada a outras sensações anormais (chamadas de disestesias) que são percebidas como originadas de diversas regiões do corpo. Esse conjunto de percepções anormais tem sido chamado de síndrome de Dejerine-Roussy. A estimulação elétrica do tálamo pode também resultar em dor intensa. Em um caso clínico notável, essa estimulação causou uma sensação de angina de peito tão real que o anestesiologista pensou que o paciente estava tendo um ataque cardíaco. Essa e outras observações clínicas sugerem que, em condições de dor crônica, há uma mudança fundamental na circuitaria talâmica e cortical.

O *grupo nuclear medial* talâmico compreende o núcleo lateral central do tálamo e o complexo intralaminar. Sua principal entrada é de neurônios das lâminas VII e VIII do corno dorsal. A via para o tálamo medial foi a primeira projeção espinotalâmica evidente na evolução dos mamíferos, sendo conhecida como *trato paleoespinotalâmico*. Esse trato é também algumas vezes referido como trato espinorreticulotalâmico, pois inclui conexões indiretas pela formação reticular do tronco encefálico. A projeção do tálamo lateral aos núcleos lateral e medial ventroposterior está mais desenvolvida em primatas, e é chamada de *trato neoespinotalâmico*. Muitos neurônios no tálamo medial respondem de maneira ideal a estímulos nocivos e se projetam amplamente para os núcleos da base e para diferentes áreas corticais.

A dor é controlada por mecanismos corticais

As áreas dos córtices cingulado e insular estão ativas durante a percepção da dor

Até recentemente, pesquisas sobre o processamento central da dor se concentravam no tálamo. Contudo, a dor é uma percepção mais complexa, envolvendo muitas áreas corticais cuja atividade é influenciada de modo crítico pelo contexto no qual o estímulo nocivo é apresentado, bem como pela experiência individual prévia.

Neurônios em muitas áreas do córtex cerebral respondem a sinais nociceptivos. Neurônios do córtex somatossensorial em geral possuem campos receptivos pequenos e podem não contribuir muito para a percepção difusa das dores que caracterizam a maioria das síndromes clínicas. O giro cingulado e o córtex insular contêm neurônios que são ativados forte e seletivamente pelos estímulos somatossensoriais nociceptivos (Quadro 24-1). O giro cingulado forma parte do sistema límbico e acredita-se que esteja envolvido no processamento do estado emocional associado à dor. O córtex insular recebe projeções diretas do tálamo,

Quadro 24-1 Localização da dor ilusória no córtex cerebral

A ilusão de Thunberg, demonstrada pela primeira vez em 1896, é uma forte, e frequentemente dolorosa, sensação de calor sentida após o toque em uma grelha de barras quentes e frias alternadas (Figura 24-13A).

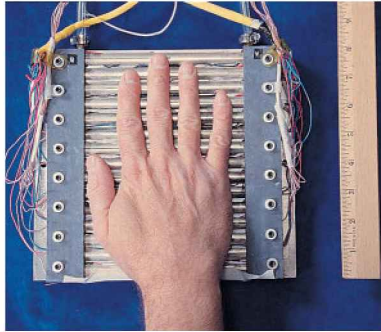



Figura 24-13A Grelha térmica de Thunberg. A superfície de estímulo (20 × 14 cm) é composta de 15 barras de prata, de 1 cm de largura cada, dispostas aproximadamente com 3 mm de separação. Embaixo de cada barra há três elementos termoelétricos (Peltier) (1 cm^2) separados longitudinalmente, e no topo de cada barra há um termostato. Barras alternadas (numeradas como pares e ímpares) podem ser controladas em separado. (Adaptada, com permissão, de Craig e Bushnell, 1994; Craig et al., 1996.)

Essa sensação ilusória ocorre porque duas classes de neurônios do trato espinotalâmico ascendente, que são sensíveis ao frio inócuo ou ao frio nocivo, respondem de maneira diferente à grelha. Essa descoberta levou a um modelo de percepção da dor com base em um processo central de desinibição ou desmascaramento no córtex cerebral (Figura 24-13B).

Esse modelo prevê semelhanças perceptivas entre a dor provocada pela grelha e pelo frio, o que foi verificado psicofisicamente. A integração talamocortical dos estímulos de dor e temperatura pode explicar a sensação de queimadura sentida quando os nociceptores são ativados pelo frio.

Para identificar os sítios anatômicos do fenômeno de desmascaramento descrito anteriormente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi utilizada para comparar as áreas corticais ativadas pela grelha de Thunberg com aquelas ativadas pelos estímulos de frio, de calor, de frio nocivo e de calor nocivo separadamente. Todos os estímulos térmicos ativam os córtices da ínsula e somatossensorial. O córtex cingulado anterior é ativado pela grelha de Thunberg e pelo calor e frio nocivos, mas não por estímulos separados de calor e frio (Figura 24-13C).

Figura 24-13B Modelo de regulação da percepção da dor. A excitação de neurônios espinotalâmicos nociceptivos por estímulos frios não produz dor, provavelmente porque os neurônios espinotalâmicos específicos para o frio exercem uma ação supressora dos nociceptores. O estímulo da grelha tem um efeito similar, mas excita as células específicas para o frio em uma extensão menor, reduzindo assim seu efeito supressivo da dor ao frio. "TTP medial" refere-se à temperatura de teste da pele (TTP) que se projeta para o núcleo dorsal medial do tálamo; "TTP lateral" refere-se aos axônios espinotalâmicos no meio do funículo lateral, em oposição às projeções ventral e anterior do TTP, que se encontram no funículo anterior. (**MD_{VC}**, núcleo dorsal medial, porção ventrocaudal; **VM_{PO}**, núcleo medial ventroposterior.) (Adaptada, com permissão, de Craig e Bushnell, 1994; Craig et al., 1996.)

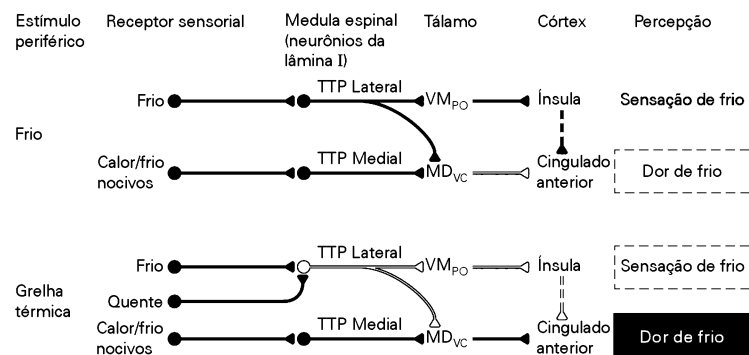
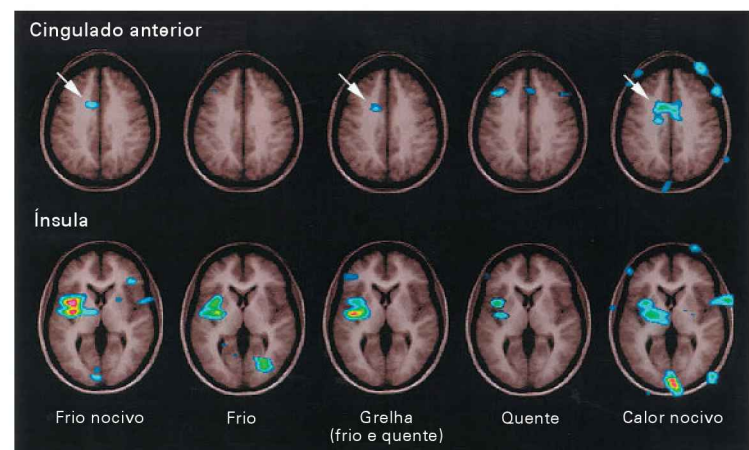



Figura 24-13C Áreas corticais ativadas pela grelha de Thunberg. As regiões do cingulado anterior e da ínsula do córtex cerebral são ativadas quando a mão é colocada na grelha, mas não quando os estímulos de calor e frio são aplicados separadamente. (Adaptada, com permissão, de Craig e Bushnell, 1994; Craig el al., 1996.)

especificamente dos núcleos mediais e do núcleo medial ventroposterior. Os neurônios no córtex insular processam a informação sobre o estado interno do corpo e contribuem para o componente autônomo das respostas à dor.

Pacientes com lesões no córtex insular apresentam a impressionante síndrome de assimbolia para dor: eles percebem estímulos nocivos como dolorosos e podem distinguir entre dor aguda e dor surda, mas não apresentam resposta emocional apropriada. Essas observações implicam o córtex insular como uma área na qual os componentes sensoriais, afetivos e cognitivos da dor são integrados.

A percepção da dor é regulada por um equilíbrio da atividade nas fibras aferentes nociceptivas e não nociceptivas

Muitos neurônios de projeção no corno dorsal da medula espinal respondem de maneira seletiva aos sinais nocivos, mas outros recebem sinais de entrada convergentes de aferentes nociceptivos e não nociceptivos. O conceito de que a convergência das aferências sensoriais sobre os neurônios de projeção regula o processamento da dor emergiu pela primeira vez década de 1960.

Ronald Melzak e Patrick Wall propuseram que o equilíbrio relativo da atividade dos aferentes nociceptivos e não nociceptivos pode influenciar a transmissão e a percepção da dor. Especificamente, eles propuseram que a ativação de neurônios sensoriais não nociceptivos fecha um "portão" para a transmissão central dos sinais nociceptivos, podendo ser aberto pela ativação de neurônios sensoriais nociceptivos. Na forma original e mais simples da teoria de controle do portão, a interação entre fibras de grande e pequeno diâmetro ocorre no primeiro local possível de convergência – nos neurônios de projeção no corno dorsal da medula espinal (Figura 24-14). Sabe-se agora que essas interações podem também ocorrer em muitos centros de retransmissão supraspinais, e as determinações anatômicas exatas da teoria de controle do portão ainda não estão estabelecidas.

Fibra C (nociceptiva)
Interneurônio inibitório
Neurônio de projeção
Fibra Aβ (não nociceptiva)

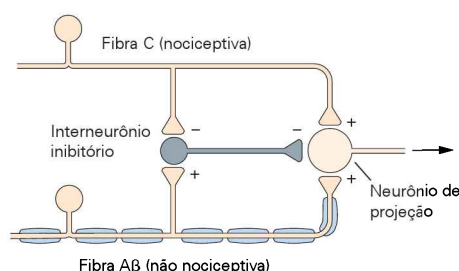



Figura 24-14 Teoria do portão para o controle da dor. A hipótese do portão para o controle da dor foi proposta nos anos de 1960 para explicar a capacidade da ativação de uma fibra de baixo limiar para atenuar a dor. A hipótese teve como foco a interação de neurônios no corno dorsal da medula espinal: os neurônios sensoriais nociceptivos (C) e não nociceptivos (Aβ), os neurônios de projeção e os interneurônios inibitórios. Na versão original do modelo, como mostrado aqui, o neurônio de projeção é excitado por ambos os tipos de neurônios sensoriais e inibido por interneurônios no corno dorsal superficial. Os dois tipos de fibras sensoriais também terminam nos interneurônios inibitórios; as fibras tipo C inibem os interneurônios, incrementando, assim, a atividade do neurônio de projeção, enquanto as fibras tipo Aβ excitam os interneurônios, suprimindo, assim, a saída de informação do neurônio de projeção.

Mesmo assim, o conceito central da convergência de diferentes modalidades sensoriais tem fornecido uma base importante para o delineamento de novas terapias para dor. Visto em seu sentido mais amplo, a convergência de sinais de entrada de altos e baixos limiares na medula ou em regiões supraspinais fornece uma explicação plausível para muitas observações empíricas sobre a percepção da dor. O balançar da mão que se segue ao golpe de um martelo ou a uma queimadura é um comportamento reflexo e pode aliviar a dor por ativar aferentes de grande diâmetro que suprimem a transmissão central do estímulo nocivo.

A ideia de convergência também ajudou a incentivar o uso da estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS, de *transcutaneous electrical nerve stimulation*) e da estimulação da coluna dorsal para o alívio da dor. Com a TENS, os eletrodos de estimulação são colocados na periferia e ativam fibras aferentes de grande diâmetro que se sobrepõem na área da lesão e da dor. A região do corpo na qual a dor é reduzida delineia aqueles segmentos da medula espinal nos quais terminam os aferentes nociceptivos e não nociceptivos dessa parte do corpo. Isso tem um sentido intuitivo: o indivíduo não irá agitar a perna esquerda para aliviar a dor no braço direito.

A estimulação elétrica do encéfalo produz analgesia

Muitos locais de regulação endógena da dor são localizados no encéfalo. Um meio efetivo de suprimir a nocicepção envolve a estimulação da região cinzenta periaquedutal, a área do mesencéfalo que circunda o terceiro ventrículo e o aqueduto cerebral. A estimulação dessa região em animais experimentais provoca uma analgesia profunda e seletiva. Essa *analgesia produzida pela estimulação* é bastante específica; os animais ainda respondem ao toque, à pressão e à temperatura na área do corpo que exibe analgesia, mas eles sentem menos dor. De fato, a analgesia induzida pela estimulação tem provado ser uma via efetiva para o alívio da dor em um número limitado de condições dolorosas em seres humanos.

A estimulação da substância cinzenta periaquedutal é capaz de bloquear os reflexos de retirada mediados de modo espinal que normalmente são evocados pela estimulação nociva. Poucos neurônios nessa substância se projetam diretamente para o corno dorsal da medula espinal. Muitos fazem conexões excitatórias com neurônios do bulbo rostroventral, incluindo neurônios serotonérgicos em uma região da linha média chamada de núcleo magno da rafe, ou neurônios dos núcleos do complexo da rafe. Os axônios desses neurônios serotonérgicos projetam-se através da região dorsal do funículo lateral para a medula espinal, onde eles formam conexões inibitórias com os neurônios das lâminas I, II e V do corno dorsal (Figura 24-15). Assim, a estimulação do bulbo rostroventral inibe o disparo de muitas classes de neurônios do corno dorsal, incluindo os neurônios de projeção do trato espinotalâmico que transmitem sinais nociceptivos aferentes.

Um segundo importante sistema descendente monoaminérgico também pode suprimir a atividade dos neurônios nociceptivos no corno dorsal. Esse sistema noradrenérgico se origina no *locus ceruleus* e em outros núcleos do

Local da analgesia induzida por opiáceo
Local do bloqueio da analgesia (usando naloxona)
Substância cinzenta periaquedutal
Mesencéfalo
Locus ceruleus
Ponte
Via noradrenérgica
Núcleo magno da rafe
Bulbo
Via serotonérgica
Medula espinal

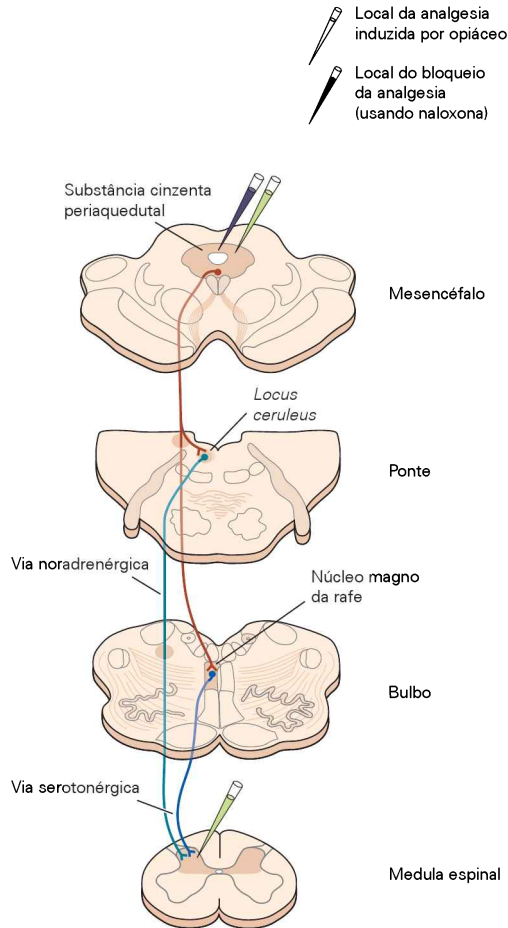



Figura 24-15 Vias monoaminérgicas descendentes regulam a retransmissão nociceptiva na medula espinal. Uma via serotonérgica origina-se no núcleo magno da rafe e projeta-se através do funículo dorsolateral para o corno dorsal da medula espinal. O sistema noradrenérgico origina-se no *locus ceruleus* e em outros núcleos da ponte e do bulbo. (Ver Figura 46-2 para a localização e as projeções dos neurônios monoaminérgicos.) Na medula espinal, essas vias descendentes inibem os neurônios de projeção nociceptivos por meio de conexões diretas, assim como por meio de interneurônios nas lâminas superficiais do corno dorsal. O núcleo magno da rafe serotonérgico e os núcleos noradrenérgicos recebem informações dos neurônios da substância cinzenta periaquedutal. São mostrados os locais de expressão dos peptídeos opioides e de ação dos opioides administrados exogenamente.

bulbo e da ponte. Essas projeções inibem os neurônios das lâminas I e V do corno dorsal por meio de ações sinápticas diretas e indiretas.

Peptídeos opioides contribuem para o controle endógeno da dor

Desde sua descoberta pelos sumérios em 3300 a.C., a papoula do ópio e seus ingredientes ativos, opiáceos como a morfina e a codeína, têm sido reconhecidos como poderosos agentes analgésicos. Ao longo das últimas duas décadas, tem-se começado a entender muito dos mecanismos moleculares e dos circuitos neurais pelos quais os opiáceos exercem seus efeitos analgésicos. Além disso, tem-se percebido que as redes neurais envolvidas na analgesia produzida pela estimulação e na induzida pelos opiáceos são intimamente relacionadas.

Duas descobertas essenciais levaram a esses avanços. A primeira foi o reconhecimento de que a morfina e outros opiáceos interagem com receptores específicos nos neurônios da medula espinal e do encéfalo. A segunda foi o isolamento de neuropeptídeos endógenos com atividades nesses receptores como as dos opiáceos. A observação de que a naloxona, um antagonista opiáceo, bloqueia a analgesia produzida pela estimulação forneceu a primeira pista de que o encéfalo contém opioides endógenos.

Peptídeos opioides endógenos e seus receptores estão distribuídos nos sistemas moduladores da dor

Os receptores opioides são classificados em quatro classes principais: mu (μ), delta (δ), kappa (κ) e orfanina FQ. Os genes que codificam cada um desses receptores constituem uma subfamília de receptores acoplados a proteínas G. Os receptores μ são particularmente diversificados; numerosas isoformas têm sido identificadas, muitas com diferentes padrões de expressão. Esse achado tem impulsionado a procura por fármacos analgésicos que visam isoformas específicas.

Os receptores opioides foram originalmente definidos com base em sua afinidade de ligação a diferentes compostos agonistas. A morfina e outros alcaloides opioides são agonistas potentes para receptores μ, e há uma forte correlação entre a potência de um analgésico e sua afinidade de ligação a esses receptores. Camundongos nos quais o gene para o receptor μ foi inativado são insensíveis à morfina e a outros agonistas opioides. Muitos fármacos antagonistas opioides, como a naloxona, também se ligam ao receptor μ e competem com a morfina para ocupá-lo sem ativar a sinalização do receptor.

Os receptores μ são altamente concentrados na superfície do corno dorsal da medula espinal, no bulbo ventral e na substância cinzenta periaquedutal, locais anatômicos importantes para a regulação da dor. Contudo, como em outras classes de receptores opioides, eles também são encontrados em muitos outros lugares nos sistemas nervosos central e periférico. Sua ampla distribuição explica por que a administração sistêmica de morfina influencia muitos processos fisiológicos além da percepção da dor.

A descoberta dos receptores opioides e de sua expressão pelos neurônios dos sistemas nervosos central e periférico levou à definição de quatro importantes classes de peptídeos opioides endógenos, cada uma interagindo com uma classe específica de receptores opioides (Tabela 24-1).

Três classes – as encefalinas, as β-endorfinas e as dinorfinas – são as mais bem caracterizadas. Esses peptídeos são formados a partir de grandes precursores polipeptídicos por clivagem enzimática (Figura 24-16) e codificados por genes diferentes. Apesar das diferenças na sequência de aminoácidos, cada um contém a sequência Tyr-Gly-Gly-Phe. Há duas encefalinas, a leucil-encefalina e a metionil-encefalina, que são pequenos peptídeos intimamente relacionados. A β-endorfina é um produto da clivagem de um precursor que também gera o peptídeo ativo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de

Tabela 24-1 Os quatro principais tipos de peptídeos opioides endógenos

Pró-peptídeo	Peptídeo (s)	Receptor preferencial
POMC	β-endorfina	μ/δ
	Endomorfina-1	μ
	Endomorfina-2	μ
Pró-encefalina	Met-encefalina	δ
	Leu-encefalina	δ
Pró-dinorfina	Dinorfina A	κ
	Dinorfina B	κ
Pró-orfanina FQ	Orfanina FQ	Receptor orfanina

adrenocorticotropic hormone). A β-endorfina e o ACTH são sintetizados por células na hipófise e são liberados na circulação sanguínea em resposta ao estresse. As dinorfinas são derivadas do produto proteico do gene da *dinorfina*. As encefalinas agem nos receptores μ e δ, enquanto a dinorfina é um agonista relativamente seletivo do receptor κ. O quarto peptídeo opioide endógeno é a orfanina FQ ou nociceptina (OFQ/N1-17). Esse peptídeo de 17 aminoácidos está relacionado em sequência à dinorfina e se liga ao receptor OFQ/N.

Os membros das quatro classes de peptídeos opioides são amplamente distribuídos no sistema nervoso central, e os peptídeos individuais estão localizados em locais associados com o processamento ou a modulação da informação nociceptiva. Corpos das células neuronais e terminais axonais contendo encefalina e dinorfina são encontrados no corno dorsal da medula espinal, em particular nas lâminas I e II, bem como no bulbo ventral rostral e na substância cinzenta periaquedutal. Neurônios que sintetizam β-endorfina são primariamente confinados ao hipotálamo; seus axônios terminam na substância cinzenta periaquedutal e/ou nos neurônios noradrenérgicos do tronco encefálico. A orfanina FQ parece participar de uma ampla variedade de outras funções fisiológicas.

A morfina controla a dor pela ativação de receptores opioides

A microinjeção de baixas doses de morfina ou outros opiáceos diretamente em regiões específicas do encéfalo do rato produz uma analgesia profunda. A substância cinzenta pe-

A Proteína precursora

Pré-pró-encefalina

L

Pré-próopiomelanocortina

γ-MSH α-MSH γ-LPH β-END

Pré-pró-dinorfina

D D

Pré-pró-orfanina FQ

O

B Peptídeos opioides processados proteoliticamente

		Sequência de aminoácidos
■	Metionil-encefalina	Tyr Gly Gly Phe Met OH
L	Leucil-encefalina	Tyr Gly Gly Phe Leu OH
β-END	β-Endorfina	Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Val Lys Asn Ala His Lys Gly Gln OH
D	Dinorfina	Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Arg Ile Arg Pro Lys Leu Lys Trp Asp Asn Gln OH
■	α-Neoendorfina	Tyr Gly Gly Phe Leu Arg Lys Tyr Pro Lys
O	Orfanina FQ	Tyr Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln

Figura 24-16 Quatro famílias de peptídeos opioides endógenos provêm de grandes precursores proteicos.

A. Cada uma das moléculas precursoras é clivada por enzimas proteolíticas para gerar peptídeos biologicamente ativos de menor tamanho, alguns dos quais são mostrados no diagrama. A proteína precursora pró-encefalina contém múltiplas cópias de metionil-encefalina (M), leucil-encefalina (L) e diversas encefalinas com número maior de resíduos de aminoácidos. A pró-opiomelanocortina (POMC) contém β-endorfina, hormônio estimulador dos melanócitos (MSH, de *melanocyte-stimulating hormone*), ACTH e o peptídeo do lobo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP, de *corticotropin-like intermediate-lobe peptide*). A proteína precursora pró-dinorfina pode produzir dinorfina (D) e α-neoendorfina (N). O precursor pró-orfanina contém o peptídeo orfanina FQ (O). Os domínios pretos indicam um sinal peptídico.

B. Sequência de aminoácidos de peptídeos bioativos proteoliticamente processados. Os resíduos de aminoácidos mostrados em negrito medeiam a interação com os receptores opioides. (Adaptada, com permissão, de Fields, 1987.)

riaquedutal está entre os locais mais sensíveis, mas a administração local de morfina em outras regiões, incluindo a medula espinal, também produz analgesia profunda.

A analgesia induzida pela morfina pode ser bloqueada pela injeção da naloxona, um antagonista opioide, na substância cinzenta periaquedutal ou no núcleo magno da rafe (Figura 24-15). Além disso, a transecção bilateral do funículo lateral dorsal na medula espinal bloqueia a analgesia induzida pela administração central de morfina. Assim, a ação analgésica central da morfina envolve a ativação de vias descendentes para a medula espinal.

Na medula espinal, como nos demais locais, a morfina age mimetizando a ação dos peptídeos opioides endógenos. O corno dorsal superficial da medula espinal contém interneurônios que expressam encefalinas e dinorfina, e os terminais desses neurônios encontram-se perto das sinapses formadas pelos neurônios sensoriais nociceptivos e pelos neurônios de projeção (Figura 24-17A). Além disso, os receptores μ, δ e κ estão localizados nos terminais dos neurônios sensoriais nociceptivos, bem como nos dendritos dos neurônios do corno dorsal que recebem impulsos nociceptivos aferentes, de modo que os peptídeos opioides

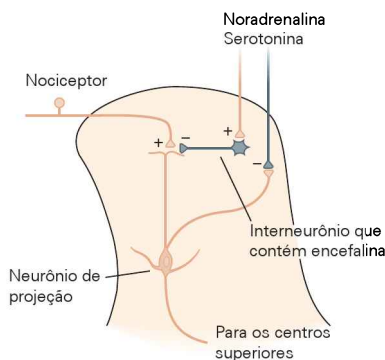
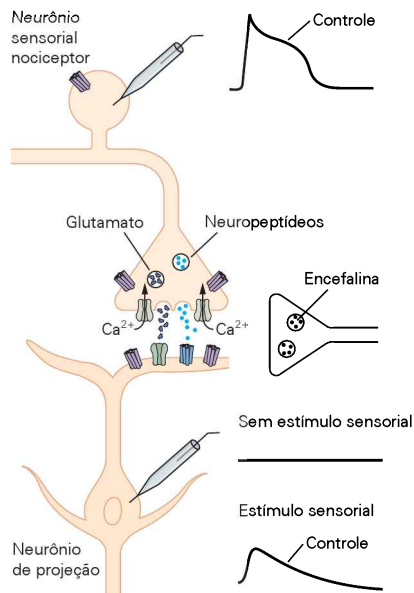
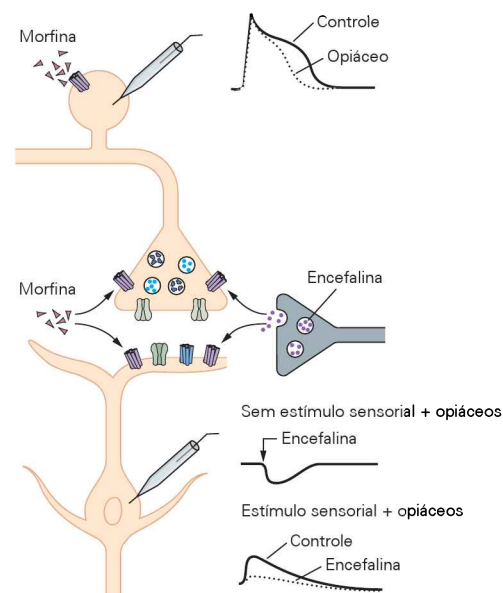



Figura 24-17 Interneurônios locais na medula espinal integram vias nociceptivas descendentes e aferentes.

A. Fibras aferentes nociceptivas, interneurônios locais e fibras descendentes interconectam-se no corno dorsal da medula espinal (ver também Figura 24-3B). Fibras nociceptivas terminam nos neurônios de projeção espinotalâmicos de segunda ordem. Interneurônios locais que contêm encefalinas exercem ação inibitória pré e pós-sináptica nessas sinapses. Neurônios serotonérgicos e noradrenérgicos no tronco encefálico ativam os interneurônios locais e também suprimem a atividade dos neurônios de projeção espinotalâmicos.

B. Regulação dos sinais nociceptivos nas sinapses do corno dorsal. **1.** A ativação de um nociceptor leva à liberação de glutamato e de neuropeptídeos do neurônio sensorial primário, produzindo um potencial pós-sináptico excitatório no neurônio de projeção. **2.** Os opiáceos diminuem a duração do potencial pós-sináptico, provavelmente por meio da redução do influxo de Ca^{2+} e, assim, diminuem a liberação de transmissores dos terminais sensoriais primários. Além disso, os opiáceos hiperpolarizam os neurônios do corno dorsal pela ativação da condutância ao K^+ e, assim, diminuem a amplitude dos potenciais pós-sinápticos no neurônio do corno dorsal.

endógenos estão em uma posição estratégica para regular os sinais aferentes sensoriais. O número de receptores μ nos nociceptores Aδ, que medeiam a dor rápida e aguda ou "primeira dor", é menor que aquele nos nociceptores das fibras C, que medeiam a dor persistente lenta ou "segunda dor" (Figura 24-1). Isso pode ajudar a explicar por que a morfina é mais efetiva no tratamento da dor persistente em comparação às dores agudas.

Os opiáceos regulam a transmissão nociceptiva das sinapses no corno dorsal por meio de dois mecanismos principais. Primeiro, eles aumentam a condutância ao K^+ nos neurônios do corno dorsal, hiperpolarizando os neurônios e, assim, aumentando o limiar para ativação. Segundo, pela ligação aos receptores nos terminais sensoriais pré-sinápticos, os opiáceos inibem a liberação do neurotransmissor e, assim, diminuem o grau de ativação dos neurônios pós-sinápticos do corno dorsal. A diminuição da liberação dos neurotransmissores resulta da diminuição da condutância do Ca^{2+} e da consequente redução de entrada de Ca^{2+} nos terminais nervosos sensoriais (Figura 24-17B).

Muitos dos efeitos secundários dos opiáceos são causados pela ativação dos receptores opioides no encéfalo e na periferia. Por exemplo, esses receptores são expressos pelos músculos do intestino e do esfincter anal; sua ativação contribui para a constipação. A ativação dos receptores opioides no núcleo do trato solitário é responsável pelos efeitos colaterais cardiovasculares e de depressão respiratória. Portanto, limitar a administração do fármaco à medula espinal ou à periferia pode minimizar os efeitos secundários sistêmicos dos opiáceos. A liberação dos peptídeos opioides endógenos das células cromafins da medula suprarrenal ou das células do sistema imunitário que migram para os locais de lesão pode estar envolvida na regulação da ativação normal dos nociceptores. A presença de receptores opioides periféricos tem relevância clínica em potencial. Por exemplo, foi induzido alívio prolongado da dor após cirurgia artroscópica pela injeção de morfina nas articulações em doses que são ineficazes quando administradas sistemicamente. Essa via periférica de administração de opiáceos reduz de maneira significativa os efeitos secundários dos fármacos opiáceos.

Já que o corno dorsal da medula espinal possui uma alta densidade de receptores opioides, a morfina injetada no líquido cerebrospinal do espaço subaracnóideo da medula espinal interage com esses receptores e produz uma analgesia profunda e prolongada. A administração local de morfina tem sido usada no tratamento da dor pós-operatória, em especial a dor associada à cesariana durante o parto. Além de produzir analgesia prolongada, a injeção intratecal de morfina causa poucos efeitos secundários porque o fármaco não se difunde muito longe de seu local de injeção. A infusão local contínua de morfina na medula espinal tem sido usada também para o tratamento de certas dores relacionadas ao câncer.

A tolerância e a dependência aos opioides são fenômenos diferentes

O uso crônico de morfina causa grandes problemas, como a tolerância e a dependência. O uso repetido de morfina para o alívio da dor pode levar os pacientes a desenvolver resistência aos efeitos analgésicos desse fármaco e, consequentemente, doses cada vez mais altas são necessárias para alcançar o mesmo efeito terapêutico.

Quais são os mecanismos que induzem a tolerância aos opiáceos? Uma teoria sustenta que a tolerância resulta de um desacoplamento do receptor opioide de sua proteína G transdutora. Contudo, a ligação da naloxona ao receptor μ opioide pode precipitar os sintomas de abstinência em pacientes tolerantes, sugerindo que o receptor opioide ainda está ativo no estado tolerante. A tolerância pode, assim, também refletir uma resposta celular à ativação dos receptores opioides, uma resposta que neutraliza os efeitos dos opiáceos e recompõe o sistema. Então, quando o opiáceo é abruptamente removido, ou a naloxona é administrada, essa resposta compensatória é desmascarada e há abstinência.

Tal tolerância fisiológica difere da dependência, um desejo psicológico pela droga. A dependência psicológica quase nunca ocorre quando a morfina é usada para tratar a dor crônica.

Visão geral

A dor é um estado sensorial complexo que reflete a integração de muitos sinais sensoriais. Mais do que a maioria das modalidades sensoriais, sua percepção é influenciada pelo estado emocional e por contingências ambientais. Como a dor é dependente da experiência e varia de forma marcante de pessoa para pessoa, ela permanece notoriamente difícil de ser tratada.

O entendimento da organização dos circuitos centrais da dor, sob ambas as condições, normal e patológica, infelizmente permanece incompleto. Contudo, na última década, notáveis conhecimentos sobre os mecanismos moleculares da transdução da dor periférica foram adquiridos, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias novas e mais efetivas.

Primeiro, a genética humana e a biologia molecular têm revelado que canais de Na^+ específicos são expressos de maneira seletiva nos neurônios sensoriais nociceptivos, e a mutação nos genes que codificam um desses canais resulta em insensibilidade congênita à dor, enquanto preserva outras modalidades somatossensoriais. Essas constatações levaram à busca de moléculas pequenas com a capacidade de bloquear canais de Na^+ específicos de nociceptores e, assim, servir como analgésicos periféricos seletivos. Segundo, a descoberta de que canais TRP codificam respostas sensoriais a uma gama de temperaturas – da queimação do frio ao calor escaldante – e o conhecimento de que a capsaicina e outras moléculas pequenas ativam esses canais de uma maneira seletiva têm levado ao desenvolvimento de muitas moléculas pequenas antagonistas dos canais TRP, algumas das quais podem se revelar eficazes no tratamento de síndromes clínicas dolorosas.

No entanto, permanece um mistério como estímulos mecânicos nocivos são transduzidos, e um grande desafio a ser desvendado é a definição da natureza dos canais iônicos envolvidos na mecanotransdução dos estímulos nocivos.

O achado clássico de que o equilíbrio da atividade das fibras sensoriais de pequeno e grande diâmetro modula a percepção da dor levou ao uso da estimulação elétrica

transcutânea e da coluna dorsal no controle de certos tipos de dor periférica. Isso, com a observação de que a estimulação de regiões específicas do tronco encefálico produz analgesia profunda, tem fomentado esforços para o controle da dor pela ativação de sistemas moduladores endógenos. Por exemplo, o conhecimento de que opiáceos aplicados diretamente na medula espinal provocam uma analgesia potente levou à administração localizada de opiáceos em certas condições clínicas pelas vias intratecal ou epidural.

Contudo, as incertezas sobre a anatomia básica e a organização funcional das vias da dor indicam que, para muitas síndromes dolorosas centrais, ainda não há terapia efetiva. O progresso futuro na terapia da dor dependerá da definição dos circuitos encefálicos que transmitem sinais nociceptivos sob condições normais e patológicas.

Allan I. Basbaum
Thomas M. Jessell

Leituras sugeridas

Basbaum AI, Julius D. 2006. Toward better pain control. Sci Am 294:60–67.
Campbell JN, Meyer RA. 2006. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron 52:77–92.
D'Mello R, Dickenson AH. 2008. Spinal cord mechanisms of pain. Br J Anaesth 101:8–16.
Fields HL, Basbaum AI. 1999. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: P Wall, R Melzack (eds). *Textbook of Pain*, pp. 243–57. Edinburgh: Churchill-Livingston.
Julius D. 2006. From peppers to peppermints: natural products as probes of the pain pathway. Harvey Lect 101:89–115.
Marchand F, Perretti M, McMahon SB. 2005. Role of the immune system in chronic pain. Nat Rev Neurosci 6:521–532.
Perl ER. 2007. Ideas about pain, a historical view. Nat Rev Neurosci 8:71–80.
Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. 2004. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. Trends Pharmacol Sci 25:613–617.
Tracey I. 2008. Imaging pain. Br J Anaesth 101:32–39.
Wood JN. 2007. Ion channels in analgesia research. Handb Exp Pharmacol 177:329–358.

Referências

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. 1976. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science 191:961–962.
Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. 2007. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. Nature 44:204–208.
Bingham S, Beswick PJ, Blum DE, Gray NM, Chessell IP. 2006. The role of the cyclooxygenase pathway in nociception and pain. Semin Cell Dev Biol 17:544–554.
Brooks J, Tracey I. 2005. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. J Anat 207:19–33.
Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389: 816–824.
Cervero F, Iggo A. 1980. The substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. Brain 103:717–772.
Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, DeKonick Y. 2005. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. Nature 15:1017–1021.
Coutaux A, Adam F, Willer, J, LeBars D. 2005. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. Joint Bone Spine 72:359–371.
Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, et al. 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. Nature 444:894–898.
Craig AD. 2003. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 26:1–30.
Craig AD, Bushnell MC. 1994. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. Science 265:252–255.
Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. 1996. Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384:258–260.
Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. 1988. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends Neurosci 21:215–221.
De Biasi S, Rustioni A. 1988. Glutamate and substance P co-exist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 85:7820–7824.
Dejerine J, Roussy G. 1906. Le syndrome thalamique. Rev Neurol 14:521–532.
Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. 2006. TRP ion channels and temperature sensation. Annu Rev Neurosci 29:135–161.
Eide PK. 2000. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. Eur J Pain 4:5–15.
Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Sevensson O, Solders G, Holmgren G, Holmberg D, Holmberg M. 2004. A mutation in the nerve growth factor beta gene causes loss of pain perception. Hum Mol Genet 13:799–805.
Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, Ostman J, et al. 2006. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. Neuron 52:767–774.
Fields H. 1987. *Pain*. New York: McGraw-Hill.
Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen TS. 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? Nature Rev Neurosci 7:873–881.
Foley KM. 1999. Advances in cancer pain. Arch Neurol 56:413–417.
Gold MS, Flake NM. 2005. Inflammation-mediated hyperexcitability of sensory neurons. Neurosignals 14:147–157.
Hefti FF, Rosenthal A, Walicke PA, Wyatt S, Vergara G, Shelton DL, Davies AM. 2006. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. Trends Pharmacol Sci 27:85–91.
Heppenstall PA, Lewin GR. 2000. Neurotrophins, nociceptors and pain. Curr Opin Anaesthesiol 13:573–576.
Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. 2000. Wind-up of spinal cord neurons and pain sensation: much ado about something? Prog Neurobiol 61:169–203.
Hill RG, Oliver KR. 2007. Neuropeptide and kinin antagonists. Handb Exp Pharmacol 177:181–216.
Hosobuchi Y. 1986. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans: report of 122 cases 1970–1984. J Neurosurg 64:543–553.
Huang J, Zhang X, McNaughton PA. 2006. Modulation of temperature-sensitive TRP channels. Semin Cell Dev Biol 17:638–645.
Ji RR, Strichartz G. 2004. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. Sci STKE 14:1–19.
Jones SL. 1992. Descending control of nociception. In: AR Light (ed). *Pain and Headache*, Vol. 12, *The Initial Processing of Pain and Its Descending Control: Spinal and Trigeminal Systems*, pp. 203-295. New York: Karger.
Jordt SE, McKemy DD, Julius D. 2003. Lessons from peppers and peppermint: the molecular basis of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 13:487–492.
La Motte RH. 1984. Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? Hum Neurobiol 3:47–52.
Levine JD, Fields HL, Basbaum A. 1993. Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci 13:2273–2286.
Lewin GR, Moshourab R. 2004. Mechanosensation and pain. J Neurobiol 61:30–44.
Light AR, Perl ER. 1984. Peripheral sensory systems. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Bunge (eds). *Peripheral Neuropathy* Vol. 1, 2nd ed, pp. 210–230. Philadelphia: Saunders.

Mason, P. 2001. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annu Rev Neurosci 24:737–777.

Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, Allen BJ, Gilardi JR, Li J, Daughters RS, Lappi DA, Wiley RG, Simone DA. 1997. Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. Science 278: 275–279.

Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, et al. 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. Nature 383:819–823.

Melzack R, Wall PD. 1965. Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971–979.

Milne RJ, Foreman RD, Giesler GJ Jr, Willis WD. 1981. Convergence of cutaneous and pelvic visceral nociceptive inputs onto primate spinothalamic neurons. Pain 11:163–183.

Minde JK. 2006. Norrbottnian congenital insensitivity to pain. Acta Orthop Suppl 77:2–32.

Pasternak GW. 2004. Multiple opiate receptors: déjà vu all over again. Neuropharmacology 47:312–323.

Pezet S, McMahon SB. 2006. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci 29:507–538.

Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. 2002. Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends Neurosci 25:319–325.

Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. 1984. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. Brain 107:791–1188.

Reid G. 2005. ThermoTRP channels and cold sensing: what are they really up to? Eur J Physiol 451:250–263.

Silbert SC, Beacham DW, McCleskey EW. 2003. Quantitative single-cell differences in mu-opioid receptor mRNA distinguish myelinated and unmyelinated nociceptors. J Neurosci 23:34–42.

Strigo IA, Duncan GH, Boivin M, Bushnell MC. 2003. Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. J Neurophysiol 89:3294–3303.

Suzuki R, Dickenson A. 2005. Spinal and supraspinal contributions to central sensitization in peripheral neuropathy. Neurosignals 14:175–181.

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 251:1355–1358.

Terman GW, Shavit Y, Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. 1984. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. Science 226:1270–1277.

Tominaga M, Caterina MJ. 2004. Thermosensation and pain. J Neurobiol 61:3–12.

Trafton JA, Basbaum AI. 2000. The contribution of spinal cord neurokinin-1 receptor signaling to pain. J Pain 1:57–65.

Willis WD. 1985. *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System.* Basel: Karger Press.

Yaksh TL, Noueihed R. 1985. The physiology and pharmacology of spinal opiates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 25:433–462.

Yaksh TL, Rudy TA. 1976. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357–1358.

Yotsumoto S, Setoyama M Hozumi H, Mizoguchi S, Fukumaru S, Kobayashi K, Saheki T, Kanzaki T. 1999. A novel point mutation affecting the tyrosine kinase domain of the TRKA gene in a family with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. J Invest Dermatol 112:810–814.

Zeilhofer HU, Brune K. 2006. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. Trends Pharmacol Sci 27:467–4774.

25

A natureza construtiva do processamento visual

Estamos tão familiarizados com a visão, que é preciso um salto de imaginação para perceber que existem problemas a serem resolvidos. Mas considere isto. Recebemos imagens minúsculas e distorcidas de cabeça para baixo nos olhos e vemos objetos sólidos separados no espaço circundante. A partir dos padrões de estimulação na retina percebemos um mundo de objetos, e isso não é nada menos que um milagre.

— Richard L. Gregory, *Eye and Brain*, 1966

A maior parte das impressões do mundo e das memórias de um ser humano é baseada na visão. Ainda assim, os mecanismos envolvidos na visão não são de todo óbvios. Como se percebem a forma e o movimento? Como se distinguem as cores? Identificar objetos em ambientes visuais complexos é uma extraordinária realização computacional que sistemas visuais artificiais ainda não conseguiram reproduzir. A visão não é utilizada somente para o reconhecimento de objetos, mas também para guiar os movimentos, e essas funções separadas são mediadas por pelo menos duas vias paralelas que interagem entre si.

A existência de vias paralelas no sistema visual levanta uma das questões centrais da cognição, o problema da ligação. Como diferentes tipos de informações levados por vias distintas são integrados resultando em uma imagem visual coerente?

A percepção visual é um processo construtivo

A visão é comparada, muitas vezes de maneira incorreta, com uma câmera fotográfica. Ao contrário de uma câmera, no entanto, o sistema visual é capaz de criar uma representação tridimensional do mundo a partir de imagens bidimensionais sobre a retina. Além disso, um objeto é percebido como ele mesmo sob condições visuais muito diferentes.

Uma câmera reproduz ponto a ponto as intensidades de luz em um plano do campo visual. O encéfalo, em contrapartida, analisa cenas em componentes distintos, separando o primeiro plano do plano de fundo, para determinar quais dos estímulos luminosos pertencem a um objeto e quais pertencem a outros. Ao fazer isso, ele usa regras previamente aprendidas sobre a estrutura do mundo. Ao analisar a entrada de sinais visuais, o encéfalo faz suposições da cena apresentada aos olhos com base em experiências do passado.

Essa natureza *construtiva* da percepção visual apenas recentemente foi apreciada por completo. O entendimento prévio acerca da percepção sensorial recebeu muitas influências de filósofos britânicos empíricos, como John Locke, David Hume e George Berkeley, que pensavam que a percepção era como um processo atomista, no qual elementos sensoriais simples, como cor, forma e brilho, eram montados em um conjunto de uma maneira aditiva, componente por componente. A concepção moderna de que a percepção é um processo ativo e criativo, que envolve mais do que apenas as informações fornecidas para a retina, tem suas raízes na filosofia de Immanuel Kant, e foi desenvol-

vida em detalhes no início do século XX pelos psicólogos alemães Max Wertheimer, Kurt Koffka e Wolfgang Köhler, que fundaram a escola Gestalt de psicologia.

O termo alemão *gestalt* significa configuração ou forma. A ideia central dos psicólogos da Gestalt é que o que se vê de um estímulo – interpretação perceptiva que se faz de qualquer objeto visual – depende não apenas das propriedades do estímulo, mas também de seu contexto, de outras características no campo visual. Os psicólogos da Gestalt argumentaram que o sistema visual processa as informações sensoriais de forma, cor, distância e movimento de objetos de acordo com regras computacionais inerentes ao sistema. O encéfalo tem uma maneira de olhar o mundo, um conjunto de expectativas que deriva, em parte, da experiência e, em parte, da construção da circuitaria neural.

Max Wertheimer escreveu: "Existem entidades em que o comportamento do todo não pode ser derivado de seus elementos individuais, nem da forma como esses elementos se encaixam; o oposto, entretanto, é verdadeiro: as propriedades de qualquer uma das partes são determinadas pelas leis intrínsecas estruturais do todo". No início do século XX, os psicólogos da Gestalt elaboraram as leis da percepção, que determinam como o ser humano vê, incluindo a similaridade, a proximidade e a continuidade.

É possível ver uma matriz uniforme de pontos seis-por-seis, arranjada tanto em linhas como em colunas, devido à tendência do encéfalo de impor padrões. Então, se os pontos em cada linha forem similares, é mais provável que se veja um padrão de linhas alternadas (Figura 25-1A). Se os pontos em cada coluna forem mais próximos do que os das linhas, o indivíduo estará mais propenso a ver o padrão de colunas (Figura 25-1B). O princípio da continuidade é uma base importante para a ligação de elementos de linhas em formas unificadas (Figura 25-1C). É também visto em fenômenos de contorno saliente, em que contornos suaves tendem a salientar-se sobre fundos complexos (Figura 25-1D).

Um passo importante no reconhecimento de objetos é a separação de figuras do plano de fundo. Em momentos diferentes, os mesmos elementos no campo visual podem ser organizados em figuras reconhecíveis ou servir como plano de fundo para outras figuras (Figura 25-2). A segmentação não depende apenas de certos princípios geométricos, mas também de influências cognitivas, como atenção e expectativa. Assim, um estímulo inicial que funciona como uma dica (*priming*) ou uma representação interna da forma do objeto pode facilitar a associação de elementos visuais em uma percepção unificada (Figura 25-3).

O encéfalo analisa a cena visual em três níveis: inferior, intermediário e superior (Figura 25-4). No nível mais baixo, que é considerado no próximo capítulo, são discriminados os atributos visuais como contraste local, orientação, cor e movimento. O nível intermediário envolve análise da disposição das cenas e das propriedades de superfície, analisando a superfície da imagem visual e o contorno global, distinguindo o primeiro plano do plano de fundo (ver Capítulo 27). O nível mais alto envolve o reconhecimento do objeto (ver Capítulo 28). Uma vez que a cena tenha sido analisada pelo encéfalo e os objetos tenham sido reconhecidos, os objetos podem ser combinados com memórias de formas e seus significados associados. A visão também tem um papel importante em guiar o movimento do corpo, particularmente o movimento das mãos (ver Capítulo 29).

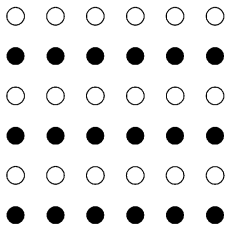
Na visão, como em outras operações cognitivas, várias características – movimento, forma, profundidade e cor – ocorrem em conjunto em uma percepção unificada. Essa unidade é atingida não por um sistema de hierarquia neural, mas por múltiplas áreas encefálicas que recebem sinais de pelo menos duas grandes vias neurais de interação. Em razão de o processamento distribuído ser um dos principais princípios organizacionais da neurobiologia da visão, é necessário que se tenha uma ideia das vias anatômicas do sistema visual para compreender plenamente a descrição fisiológica do processamento visual nos capítulos posteriores.

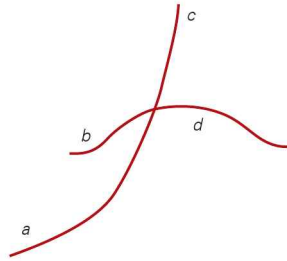
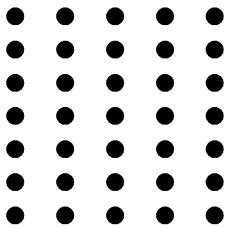
Neste capítulo, são estabelecidas as bases para compreender a circuitaria neural e os princípios organizacionais das vias visuais. Esses princípios aplicam-se de forma bastante ampla e são relevantes não só para as várias áreas do encéfalo relacionadas com a visão, mas também para outros tipos de processamento de informação encefálica.

A percepção visual é mediada pela via geniculoestriatal

O processamento visual começa nas duas retinas (ver Capítulo 26). Os axônios das células ganglionares da retina, os neurônios de projeção da retina, formam o nervo óptico, que se estende e cruza a linha média no ponto chamado quiasma óptico. Após o quiasma, as fibras das hemirretinas temporais dirigem-se para o hemisfério ipsilateral; as fibras das hemirretinas nasais cruzam para o hemisfério contralateral (Figura 25-5). Como a hemirretina temporal de um olho enxerga a mesma metade do campo visual (hemicampo) que a hemirretina nasal do outro olho, a decussação parcial das fibras no quiasma assegura que toda a informação de cada hemicampo seja processada no córtex visual do hemisfério contralateral.

Após o quiasma óptico, os axônios das hemirretinas, conduzindo informação de um hemicampo, juntam-se no trato óptico, que se estende até o núcleo geniculado lateral no tálamo. O núcleo geniculado lateral nos primatas consiste em seis camadas, cada uma recebendo informações do olho ipsilateral ou contralateral. Como cada camada contém um mapa do hemicampo contralateral, seis mapas concordantes são empilhados uns sobre os outros. Os neurônios talâmicos, então, retransmitem informações da retina para o córtex visual primário.

A via visual primária é também chamada de via geniculoestriatal, porque passa pelo núcleo geniculado lateral no trajeto para o córtex visual primário, também conhecido como córtex estriado devido às estrias ricas em mielina que percorrem suas camadas do meio. Uma segunda via que se origina na retina dirige-se ao colículo superior e é importante por controlar os movimentos oculares. Essa via continua até a formação pontina no tronco encefálico e então se dirige aos núcleos motores extraoculares. A terceira via se estende desde a retina até a área pré-tectal do mesencéfalo, onde estão os neurônios que medeiam os reflexos pupilares que controlam a quantidade de luz que entra nos olhos.

A Similaridade

B Proximidade

C Continuidade

D Saliência de contorno

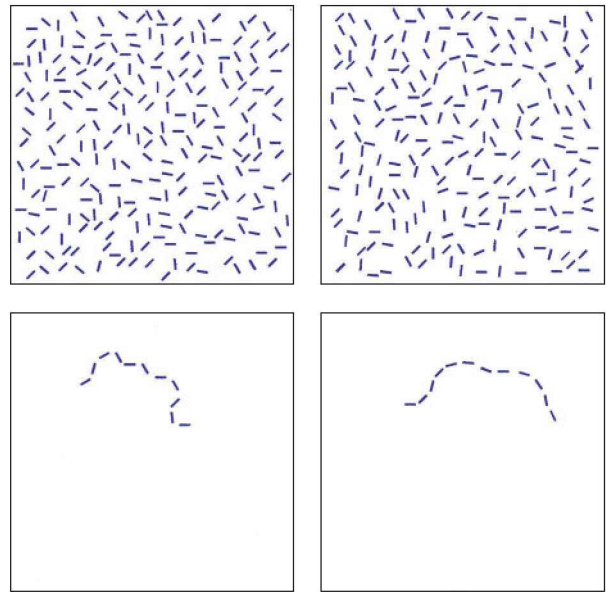



Figura 25-1 Regras organizacionais da percepção visual. Para ligar os elementos de uma cena visual em percepções unificadas, o sistema visual se baseia em regras organizacionais, como similaridade, proximidade e continuidade.

A. Os pontos em cada linha têm a mesma cor, e, assim, o padrão geral de linhas alternadas azuis e brancas é percebido.

B. Os pontos nas colunas são mais próximos do que nas linhas, resultando na percepção de colunas.

C. Os segmentos de linhas são perceptualmente ligados quando são colineares. No conjunto de linhas do topo, é mais provável ver um segmento da linha **a** como pertencendo mais a **c** do que a **d**. No conjunto inferior, **a** e **c** parecem ligadas porque mantêm a mesma curvatura, enquanto **a** e **b** parecem ser descontínuas.

D. O princípio de continuidade é também visto em saliência de contornos. À direita, um contorno suave de elementos da linha se salienta do plano de fundo, enquanto o contorno irregular à esquerda se confunde com o plano de fundo. (Adaptada, com permissão, de Field, Hayes e Hess, 1993.)

Figura 25-2 O reconhecimento de objetos depende da separação do primeiro plano e do plano de fundo em uma cena. O reconhecimento das salamandras brancas nesta imagem depende da segmentação da imagem no encéfalo, situando as salamandras brancas no primeiro plano e as de cor marrom e preta no plano de fundo. A imagem também ilustra o papel de influências superiores na segmentação: pode-se conscientemente selecionar qualquer uma das cores como primeiro plano. (Reproduzida, com permissão de M.C. Escher's "Symmetry Drawing E56" © 2010 The M.C. Escher Company-Holland. Direitos reservados. www.mcescher.com.)

Figura 25-3 Expectativa e tarefa perceptiva desempenham um papel crítico no que se vê. É difícil segmentar as manchas escuras e brancas no primeiro plano e no plano de fundo nesta figura, sem informações adicionais. Depois de ver a imagem modelada na página 561, esta figura torna-se imediatamente reconhecível. Neste exemplo, os processos de ordem superior de representações de forma guiam os processos de ordem inferior de segmentação. (Reproduzida, com permissão, de Porter, 1954.)

Cada núcleo geniculado lateral se projeta para o córtex visual primário através da via conhecida como radiação óptica (Figura 25-6A). Essas fibras aferentes formam um mapa neural completo do campo visual contralateral no córtex visual primário. Depois do córtex estriado, estão as áreas extraestriatais, um conjunto de áreas visuais de ordem superior que também estão organizadas como mapas neurais do campo visual. A preservação do arranjo espacial das informações vindas da retina é chamada de retinotopia, e um mapa neural do campo visual é descrito como mapa retinotópico ou como tendo uma moldura retinotópica de referência.

O córtex visual primário constitui o primeiro nível do processamento cortical da informação visual. Dele, as informações são transmitidas através de duas vias principais: uma via ventral para o lobo temporal, que conduz informação sobre qual é o estímulo, e uma via dorsal para o lobo parietal, que conduz informação sobre onde está o estímulo, a qual é crucial para guiar o movimento.

Um grande feixe de fibras chamado de corpo caloso conecta os dois hemisférios, transmitindo informações através da linha média. O córtex visual primário em cada hemisfério representa um pouco mais da metade do campo visual, com as representações dos dois hemicampos sobrepostas no meridiano vertical. Uma das funções do corpo caloso é unificar a percepção de objetos que atravessam o meridiano vertical ligando as áreas corticais que representam os hemicampos opostos.

Forma, cor, movimento e profundidade são processados em distintas áreas do córtex cerebral

No final do século IX e início do século XX, o córtex cerebral foi diferenciado usando critérios anatômicos pelo anatomista Korbinian Brodmann e outros. Esses critérios incluíam tamanho, forma e densidade de neurônios nas camadas corticais e a espessura e densidade de mielina. As áreas corticais com funções distintas consideradas até hoje correspondem apenas vagamente à classificação de Brodmann. O córtex visual primário (V1) é idêntico à área de Brodmann 17. O córtex extraestriatal, a área visual secundária, V2, corresponde à área 18. Além delas, entretanto, a área 19 contém várias áreas funcionalmente distintas, que, em geral, não podem ser definidas por critérios anatômicos.

O número de áreas funcionalmente distintas do córtex visual varia entre espécies. Os macacos do gênero *Macaca* têm mais de 30 áreas. Embora nem todas as áreas visuais em humanos tenham sido identificadas, o número parece ser pelo menos tão numeroso quanto o dos macacos. Se forem incluídas as áreas oculomotoras e as áreas pré-frontais que contribuem para a memória visual, quase a metade do córtex cerebral está envolvida com a visão. A ressonância magnética funcional (fMRI) tornou possível estabelecer homologias entre as áreas visuais do macaco e do humano (Figura 25-7). Com base nos estudos de traçadores de vias em macacos, pode-se apreciar agora que essas áreas são organizadas em fluxos funcionais (Figura 25-7B).

As áreas visuais do córtex podem ser diferenciadas tanto por sua representação do espaço visual, conhecido como um mapa visuotópico (ou retinotópico), como pelas propriedades funcionais de seus neurônios. Estudos dessas duas diferenças têm revelado que as áreas visuais são organizadas em duas vias hierárquicas, uma via ventral envolvida no reconhecimento de objetos e uma via dorsal dedicada ao uso da informação visual para guiar os movimentos. A via ventral ou de reconhecimento de objetos se estende desde o córtex visual primário até o lobo temporal e é descrita em detalhes no Capítulo 28. A via dorsal, de orientação do movimento, conecta o córtex visual primário com o lobo parietal e, então, com os lobos frontais.

As vias estão interligadas de modo que as informações são compartilhadas. Por exemplo, a informação sobre o movimento na via dorsal pode contribuir para o reconhecimento de objetos por meio de dicas cinemáticas. A informação sobre os movimentos no espaço derivados de áreas na via dorsal é, portanto, importante para a percepção da forma do objeto e é enviada para a via ventral.

A reciprocidade é uma característica importante da conectividade entre áreas corticais. Todas as conexões entre áreas corticais são recíprocas – cada área envia informações de volta para as áreas de onde recebe sinais. Essas conexões de retroalimentação fornecem informações acerca das funções cognitivas, incluindo a atenção espacial, a expectativa de estímulo e o conteúdo emocional, para níveis anteriores

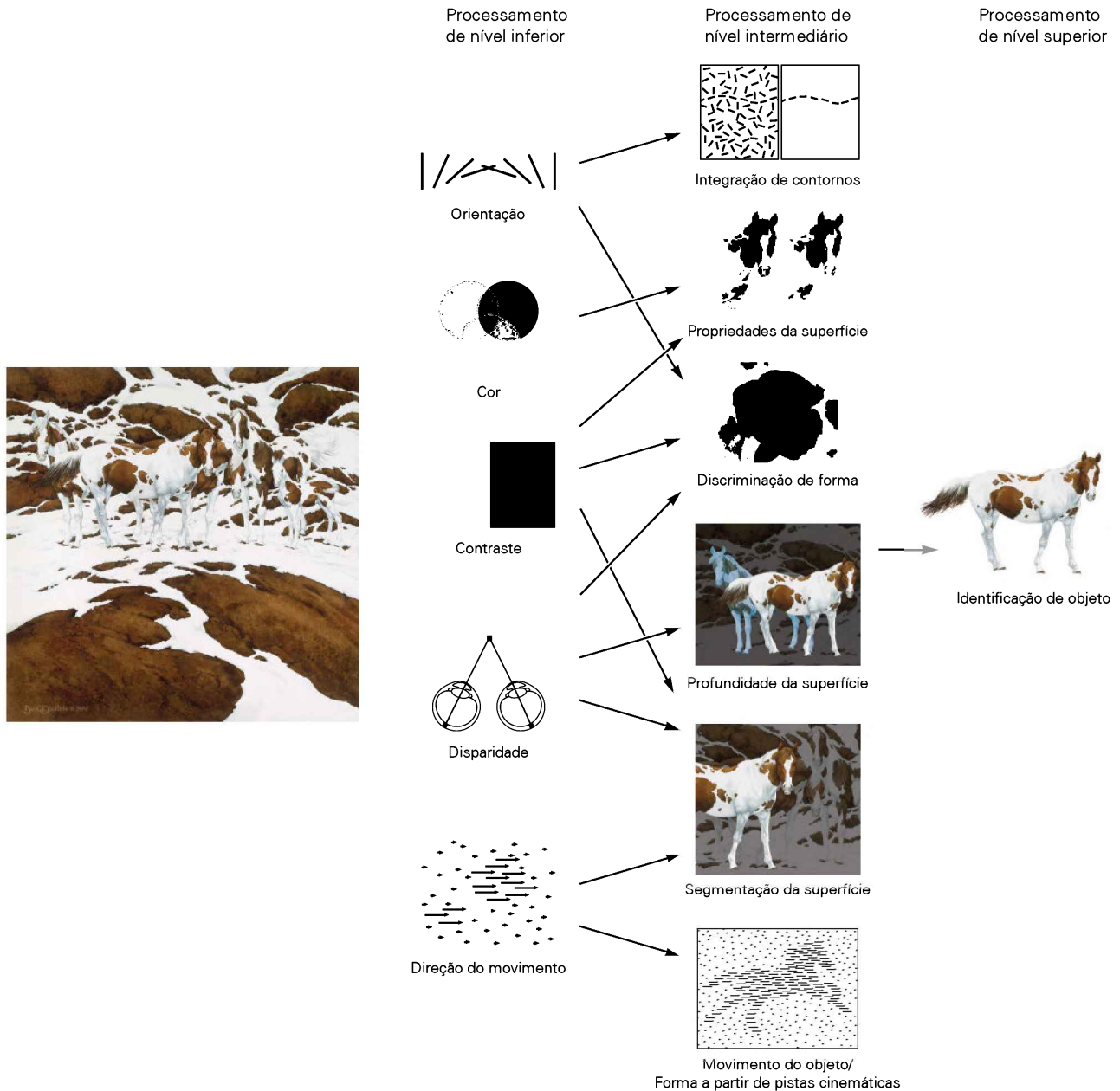



Figura 25-4 Uma cena visual é analisada em três níveis. Primeiro, os atributos simples do ambiente visual são analisados (processamento de nível inferior). Essas características de baixo nível são usadas para analisar a cena visual (processamento de nível intermediário): as características visuais locais são agrupadas em superfícies, os objetos são separados do plano de fundo (segmentação de superfície), a orientação local é integrada em contornos globais (integração de contornos), e a forma da superfície é identificada por sombreamentos e pistas cinemáticas. Finalmente, as superfícies e os contornos são usados para identificar o objeto (processamento de nível superior). (Imagens dos cavalos reproduzidas, com permissão, de *Pintos*, © Bev Doolittle, cortesia de The Greenwich Workshop, Inc., www.greenwichworkshop.com.)

do processamento visual. O pulvinar do tálamo serve como uma ligação de retransmissão (relé) entre as áreas corticais (ver Figura 25-6A).

A via dorsal passa pelo córtex parietal, uma região que usa a informação visual para dirigir o movimento dos olhos e dos membros, ou seja, para a integração visuomotora. A área intraparietal lateral, chamada assim por sua localização no sulco interparietal, está envolvida na representação de pontos no espaço que são os alvos dos movimentos oculares ou dos movimentos para alcançar objetos. Pacientes com lesões de áreas parietais não percebem objetos em um lado do corpo, uma síndrome chamada de *negligência unilateral* (ver Capítulo 17).

A via ventral se estende para o lobo temporal. O córtex temporal inferior armazena informações sobre as formas e as identidades dos objetos; uma parte dele representa faces, uma vez que danos nessa região resultam na incapacidade de reconhecer faces (*prosopagnosia*).

Imagem modelada para a Figura 25-3

Figura 25-5 Representação do campo visual ao longo da via visual. Cada olho vê a maior parte do campo visual, com exceção de uma porção periférica do campo visual conhecida como crescente monocular. Os axônios dos neurônios da retina (células ganglionares) conduzem informações de cada hemicampo visual ao longo do nervo óptico até o quiasma óptico, onde as fibras da hemirretina nasal cruzam para o hemisfério oposto. Fibras da hemirretina temporal permanecem no mesmo lado, juntando-se às fibras da hemirretina nasal do olho contralateral para formar o trato óptico. O trato óptico conduz informações do hemicampo visual oposto de ambos os olhos e projeta-se para o núcleo geniculado lateral. Células nesse núcleo enviam seus axônios ao longo da radiação óptica para o córtex visual primário.

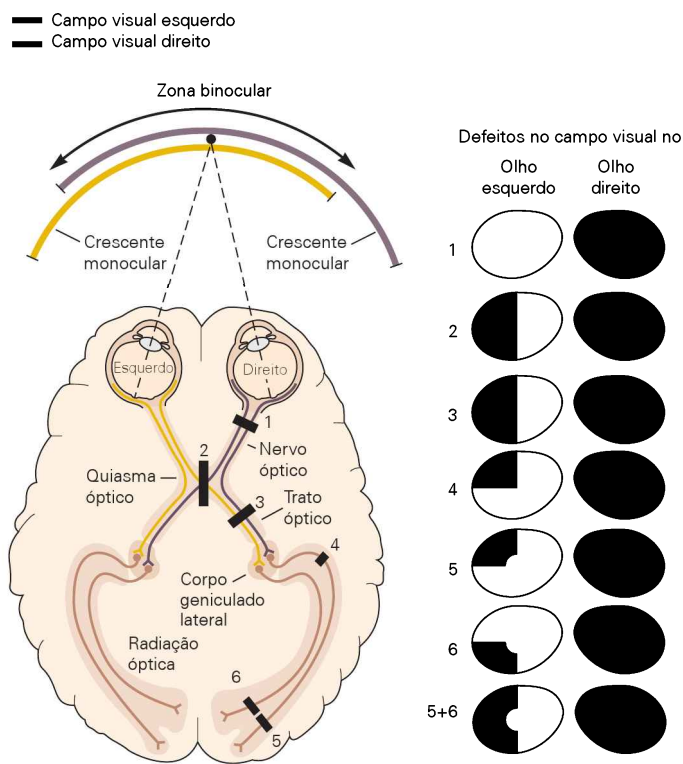
Lesões ao longo da via visual produzem déficits específicos de campo visual, como mostrado à direita:

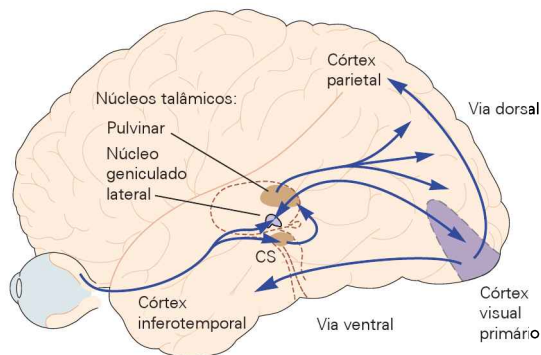
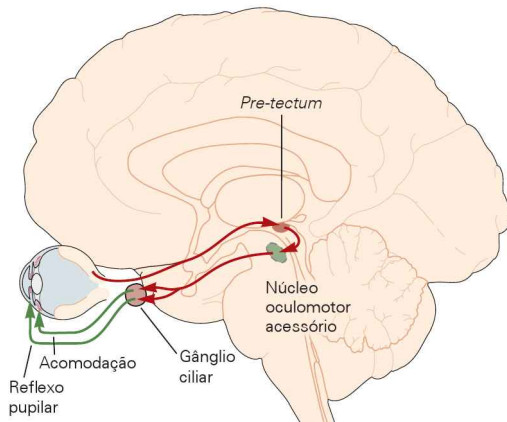
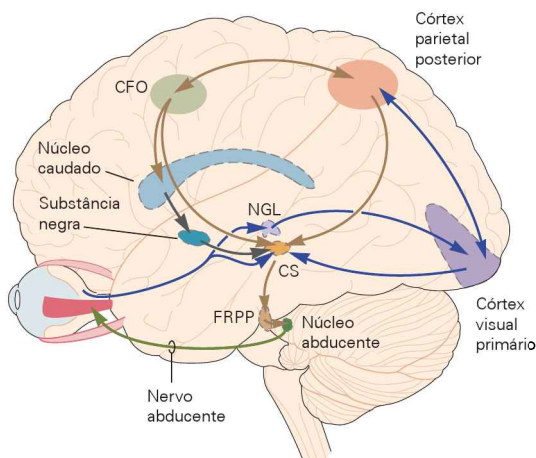
1. Uma lesão de um nervo óptico leva a uma perda total de visão em um olho.

2. Uma lesão do quiasma óptico provoca uma perda de visão na metade temporal de cada hemicampo visual (hemianopsia bitemporal).

3. Uma lesão do trato óptico provoca uma perda de visão na metade oposta do hemicampo visual (hemianopsia contralateral).

4. Uma lesão das fibras da radiação óptica que se curva para o lobo temporal (alça de Meyer) provoca perda de visão no quadrante superior do hemicampo visual contralateral em ambos os olhos (quadrantanopsia superior contralateral).

5,6. Lesões parciais do córtex visual levam a déficits em porções do hemicampo visual contralateral. Por exemplo, uma lesão na margem superior do sulco calcarino (**5**) provoca um déficit parcial no quadrante inferior, ao passo que uma lesão na margem inferior (**6**) provoca um déficit parcial no quadrante superior. A área central do campo visual tende a não ser afetada por lesões corticais devido à extensão da representação da fóvea e à representação duplicada do meridiano vertical nos hemisférios.

Cada via dorsal e ventral compreende uma série hierárquica de áreas que podem ser delineadas por vários critérios. Em primeiro lugar, em muitos relés, o conjunto de informações aferentes forma um mapa do hemicampo visual, e cada representação pode ser utilizada para delinear uma área visual. Isso é particularmente útil em níveis iniciais da via onde os campos receptivos de neurônios são pequenos e os mapas visuotópicos são precisamente organizados. Em níveis mais elevados, no entanto, os campos receptivos se tornam maiores, os mapas menos precisos, e a organização visuotópica é, portanto, uma base menos confiável para delinear os limites de uma área.

Outro meio de distinguir uma área da outra, como mostrado em experimentos com macacos, depende das propriedades funcionais distintas exibidas pelos neurônios em cada área. O exemplo mais claro é uma área na via dorsal, a área temporal média (TM ou V5), que contém neurônios com uma forte seletividade para a direção de movimentos em seus campos receptivos. Consistente com a ideia de que a área temporal média está envolvida na análise de movimentos, lesões nessa área produzem déficits na capacidade de rastrear objetos em movimento.

Os campos receptivos dos neurônios em relés sucessivos na via aferente fornecem pistas de como o encéfalo analisa a forma visual

Em 1906, Charles Sherrington cunhou o termo *campo receptivo* em sua análise do reflexo de retirada por arranhadura: "O conjunto dos pontos da superfície da pele a partir do qual o reflexo por arranhadura pode ser desencadeado é denominado campo receptivo do reflexo." Quando se tornou possível o registro de neurônios individuais no olho, H. Keffer Hartline aplicou o conceito de campo receptivo no seu estudo sobre a retina do caranguejo-ferradura, *Limulus*: "A região da retina que deve ser iluminada de forma a obter uma resposta em qualquer fibra... é denominada campo receptivo daquela fibra." No sistema visual, o campo receptivo de um neurônio representa uma pequena janela no espaço visual (Figura 25-8).

Mas respostas medidas com apenas um ponto de luz forneceram apenas uma compreensão limitada do campo receptivo de uma célula. Com o uso de dois pontos pequenos de luz, ambos, Hartline e Stephen Kuffer, que estudavam a retina dos mamíferos, descobriram uma inibição periférica ou região inibitória lateral ao campo receptivo. Em 1953, Kuffer observou que "não somente as áreas nas

Figura 25-6 Vias para o processamento visual, reflexo pupilar, acomodação e controle da posição dos olhos.

A. *Processamento visual.* O olho envia informação primeiramente a núcleos talâmicos, incluindo o núcleo geniculado lateral e o pulvinar, e dali para as áreas corticais. As projeções corticais dirigem-se para a frente desde o córtex visual primário até áreas no lobo parietal (via dorsal, que é responsável por guiar visualmente o movimento) e áreas no lobo temporal (via ventral, responsável pelo reconhecimento de objetos). O pulvinar do tálamo serve também como uma ligação de retransmissão (relé) entre áreas corticais para suplementar suas conexões diretas.

B. *Reflexo pupilar e de acomodação.* Sinais de luz são retransmitidos através do *pre-tectum* no mesencéfalo aos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo de Edinger-Westphal, e para eferência parassimpática do nervo oculomotor ao gânglio ciliar. Neurônios pós-ganglionares inervam o músculo liso do esfincter pupilar, bem como os músculos que controlam o cristalino.

C. *Movimento ocular.* A informação da retina é enviada ao colículo superior (**CS**) diretamente pelo nervo óptico e indiretamente pela via geniculoestriatal às áreas corticais (córtex visual primário, córtex parietal posterior e campos visuais frontais) que se projetam de volta ao colículo superior. Os colículos se projetam para a ponte (**FRPP**), que então manda sinais aos núcleos oculomotores, incluindo o núcleo abducente, que controla o movimento lateral dos olhos. (**CFO**, campo frontal ocular; **NGL**, núcleo geniculado lateral; **FRPP**, formação reticular pontina paramedial).

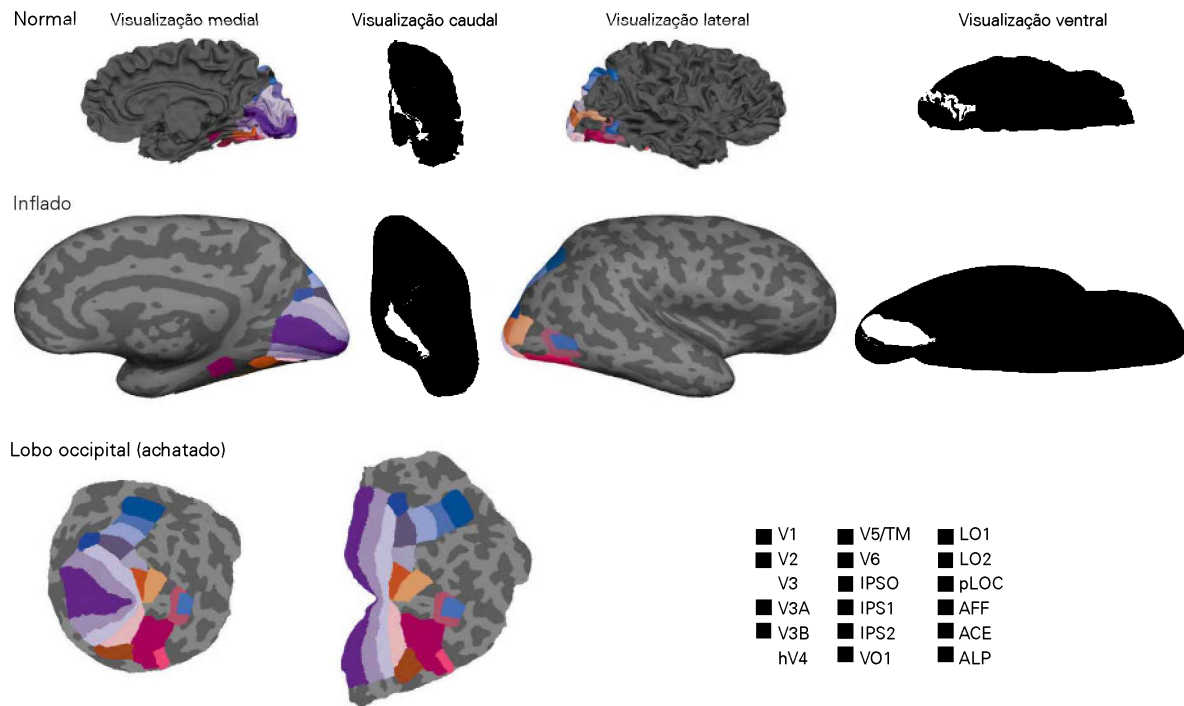
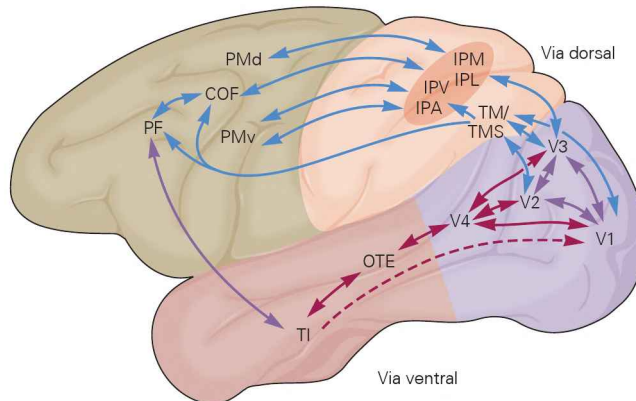



Figura 25-7 Vias visuais no córtex cerebral.

A. Áreas do córtex cerebral humano envolvidas no processamento visual mostradas por ressonância magnética. As imagens na **parte superior** mostram as áreas nos giros e sulcos de um encéfalo normal; as imagens na **parte do meio** mostram visualizações infladas do encéfalo, com as regiões cinzentas claras e escuras representando os giros e sulcos; a **linha inferior** mostra uma representação bidimensional do lóbulo occipital (**à esquerda**) e uma representação com menos distorção, fazendo um corte ao longo da fissura calcarina. As áreas são delineadas na retinotopia baseada em estímulos (áreas visuais iniciais V1, V2, V3 convergem para a representação da fóvea no polo occipital, V3A, V3B, V6, V7, hV4, VO1, LO1, LO2, V5/TM), na retinotopia baseada em atenção (IPS1 e IPS2), ou na responsividade a atributos específicos ou classes de objetos (por áreas retinotópicas menos estritas). A especificidade funcional tem sido demonstrada por certo número dessas áreas: VO1 está implicada no processamento de cor, o complexo lateral do occipital (LO2, pLOC) codifica a forma de objetos, AFF (área fusiforme da face) codifica faces, a área de localização para-hipocampal (ALP) responde mais fortemente a lugares do que a objetos, a área do corpo extraestriado (ACE) responde mais fortemente a partes do corpo do que a objetos, e V5/TM está envolvida no processamento de movimento. Áreas no sulco intraparietal (IPS1 e IPS2) estão envolvidas no controle da atenção espacial e dos movimentos oculares sacádicos. (Imagens de V. Piech, reproduzidas com permissão.)

B. No macaco do gênero *Macaca*, V1 está localizado na superfície do lobo occipital e envia axônios em duas vias. A via dorsal percorre através de uma série de áreas no lobo parietal para o lobo frontal, e uma via ventral se projeta através de V4 em áreas do córtex temporal inferior. Além de vias que se estendem a partir do córtex visual primário para os lobos parietal, temporal e frontal, existem vias recíprocas ou de retroalimentação dirigindo-se na direção oposta. (**IPA**, área intraparietal anterior; **COF**, campo ocular frontal; **TI**, córtex temporal inferior; **IPL**, área intraparietal lateral; **IPM**, área intraparietal medial; **TM**, área temporal média; **PF**, córtex pré-frontal; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **V1**, córtex visual primário, a área de Brodmann 17; **V2**, área visual secundária, área de Brodmann 18; **V3**, **V4**, terceira e quarta áreas visuais; **IPV**, área intraparietal ventral.)

A Campos receptivos da retina

Campo receptivo
na periferia

Campo receptivo
perto da fóvea

B Campo receptivo de uma célula ganglionar da retina

Célula ganglionar da retina

Células bipolares, horizontais e amácrinas

Fotorreceptores contribuindo para o campo receptivo das células ganglionares

Estrutura centro-periférica do campo receptivo da célula ganglionar

Área ligada (*on*) (centro)

Área desligada (*off*) (periferia)

Luz

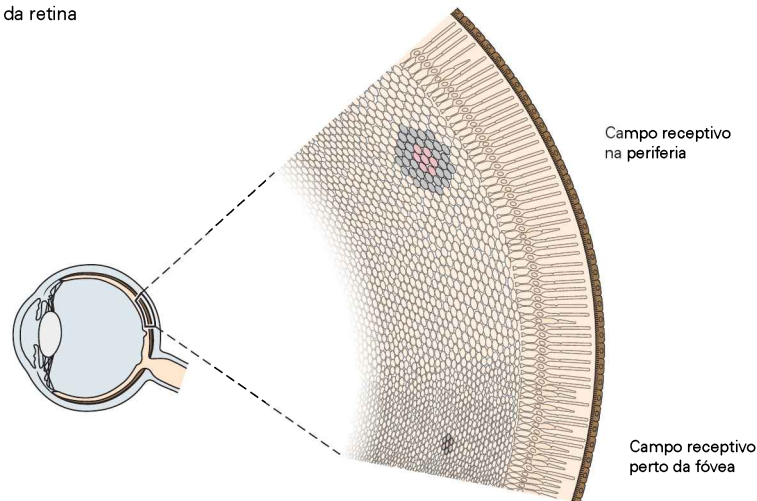
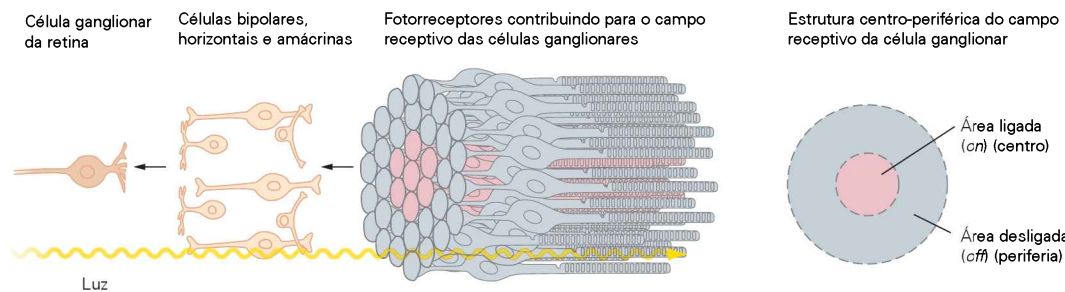



Figura 25-8 Campos receptivos das células ganglionares da retina em relação aos fotorreceptores.

A. O número de fotorreceptores que contribuem para o campo receptivo de uma célula ganglionar da retina varia dependendo da localização na retina. Uma célula perto da fóvea recebe informações aferentes de menos receptores, cobrindo uma área menor, ao passo que uma célula mais longe da fóvea recebe informação aferente de muito mais receptores, cobrindo uma área maior (ver Figura 25-10).

B. A luz passa por camadas de células nervosas para alcançar os fotorreceptores na parte de trás da retina. Os sinais dos fotorreceptores são, então, transmitidos através de neurônios nas camadas nuclear interna e externa para uma célula ganglionar da retina.

quais as respostas podem ser efetivamente observadas pela iluminação da retina podem ser incluídas na definição do campo receptivo, mas também todas as áreas que mostram uma ligação funcional, por meio de um efeito inibitório ou excitatório sobre uma célula ganglionar". Kuffer, assim, revelou que os campos receptivos de células ganglionares da retina têm subáreas funcionalmente distintas. Esses campos receptivos têm uma organização centro-periferia e pertencem a uma de duas categorias: *de centro-ligado* e *de centro-desligado* (do inglês, *on-center e off-center*). Trabalhos posteriores mostraram que os neurônios do núcleo geniculado lateral têm campos receptivos semelhantes.

As células no centro-ligado disparam quando um ponto de luz é ligado dentro de uma região circular central. As células no centro-desligado disparam quando um ponto de luz no centro do seu campo receptivo é desligado. A região anular periférica tem o sinal oposto. Para as células de centro-ligado, um estímulo de luz que não inclui o centro produz uma resposta quando a luz é desligada, uma resposta denominada *centro-ligada, periférica-desligada*. O centro e as áreas periféricas circundantes são mutuamente inibitórios (Figura 25-9). Quando tanto o centro como a periferia são iluminados com luz difusa, há pouca ou nenhuma resposta. Por outro lado, uma borda limitante de claro-escuro através do campo receptivo produz uma resposta marcante. Como esses neurônios são mais sensíveis a margens e contornos – a diferenças em iluminação, em oposição a superfícies uniformes –, eles codificam informações acerca do contraste no campo visual.

O tamanho de um campo receptivo na retina varia de acordo tanto com a *excentricidade* do campo – sua posição em relação à fóvea, a parte central da retina onde a acuidade visual é maior – como com a posição dos neurônios ao longo da via visual. Os campos receptivos com a mesma excentricidade são relativamente pequenos nos primeiros níveis do processamento visual e ficam progressivamente maiores em níveis posteriores. Os tamanhos dos campos receptivos são expressos em termos de graus do ângulo visual; o campo visual inteiro cobre cerca de 180° (Figura 25-10A). Em relés precoces do processamento visual, os campos receptivos perto da fóvea são os menores. Os campos receptivos para as células ganglionares da retina que monitoram as porções da fóvea subtendem aproximadamente 0,1°, ao passo que aqueles da periferia visual alcançam 10°.

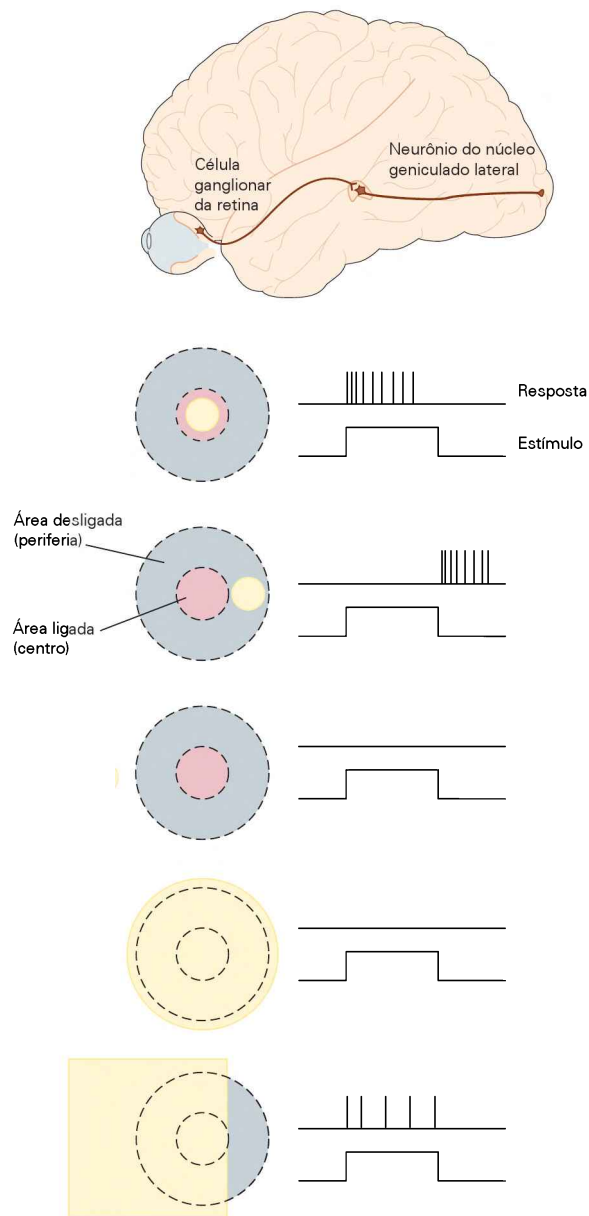



Figura 25-9 Campos receptivos nos neurônios em relés iniciais da via visual. Um campo receptivo simétrico circular com centro e periferia mutuamente antagônicos é característico das células ganglionares da retina e dos neurônios no núcleo geniculado lateral do tálamo. O centro pode responder ao aparecimento ou ao desaparecimento de um ponto de luz (**amarelo**), e a periferia responde de maneira oposta. Fora da periferia não há resposta, definindo assim o limite do campo receptivo. A resposta é fraca quando a luz cobre tanto o centro quanto a periferia, de modo que estes neurônios respondem de forma otimizada ao contraste (limite entre claro-escuro) no campo visual.

Figura 25-10 Tamanho do campo receptivo, excentricidade, organização retinotópica e fator de magnificação. O código de cores refere-se à posição no espaço visual ou sobre a retina.
A. A distância de um campo receptivo a partir da fóvea é referida como a excentricidade do campo receptivo.
B. O tamanho do campo receptivo varia com a distância a partir da fóvea. Os menores campos encontram-se no centro do olhar, a fóvea, onde a resolução visual é a mais elevada; os campos tornam-se progressivamente maiores com a distância a partir da fóvea.
C. A quantidade de área cortical dedicada às informações aferentes dentro de cada grau do espaço visual, conhecido como fator de magnificação, também varia com a excentricidade. A parte central do campo visual comanda a maior área do córtex. Por exemplo, na área V1, mais áreas são dedicadas aos 10° centrais do espaço visual do que a todo o resto. O mapa de V1 mostra a lâmina cortical desdobrada.

A quantidade de córtex dedicada a um grau do espaço visual muda com a excentricidade. Mais espaço cortical é dedicado à parte central da visão onde os campos receptivos são os menores e o sistema visual tem a maior resolução espacial (Figura 25-10C).

As propriedades dos campos receptivos mudam de relé em relé ao longo da via visual. Ao se determinarem essas propriedades, pode-se testar a função de cada um dos núcleos de retransmissão (de relé) e como a informação visual é progressivamente analisada pelo encéfalo. Por exemplo, a alteração na estrutura do campo receptivo que ocorre entre o núcleo geniculado lateral e o córtex cerebral revela um importante mecanismo na análise encefálica da forma visual. A propriedade-chave da via da forma é a se-

letividade para a orientação dos contornos no campo visual. Essa é uma propriedade emergente do processamento de sinal no córtex visual primário; não é uma propriedade das informações aferentes corticais, mas é gerada dentro do próprio córtex.

Enquanto as células ganglionares da retina e os neurônios no núcleo geniculado lateral possuem campos receptivos concêntricos centro-periferia, aqueles no córtex, embora igualmente sensíveis ao contraste, também analisam contornos. David Hubel e Torsten Wiesel descobriram essa característica em 1958, enquanto estudavam quais estímulos visuais provocavam atividade em neurônios no córtex visual primário. Enquanto mostravam ao animal anestesiado projeções contendo uma variedade de imagens, os pesquisadores faziam registros extracelulares de neurônios individuais no córtex visual. À medida que mudavam de uma imagem para outra, eles encontraram um neurônio que produzia uma salva rápida de potenciais de ação. A célula respondia não à imagem projetada, mas sim às bordas da imagem quando esta era movida de posição.

O córtex visual é organizado em colunas de neurônios especializados

A característica dominante da organização funcional do córtex visual primário é a organização visuotópica de suas células: o campo visual é sistematicamente representado na superfície do córtex (Figura 25-11A).

Além disso, as células do córtex visual primário com propriedades funcionais similares estão localizadas próximas umas das outras em colunas que se estendem a partir da superfície cortical em direção à substância branca. As colunas responsáveis pelas propriedades funcionais que são analisadas em qualquer área cortical determinada refletem, portanto, o papel funcional desta área de visão. As propriedades que são desenvolvidas no córtex visual primário incluem especificidade de orientação e integração das informações aferentes dos dois olhos, que é medida como a força relativa da informação aferente de cada olho, ou dominância ocular.

As colunas de dominância ocular refletem a segregação das aferências talamocorticais que chegam de diferentes camadas do núcleo geniculado lateral. As camadas alternadas desse núcleo recebem a informação a partir de células ganglionares da retina ipsilateral ou contralateral (Figura 25-12). Essa segregação é mantida nas aferências do núcleo geniculado lateral para o córtex visual primário, produzindo bandas de dominância ocular alternante entre olho esquerdo e olho direito (Figura 25-11B), que recebem aferências das camadas respectivas do núcleo geniculado lateral.

As células com preferências de orientação semelhantes também estão agrupadas em colunas. Através da superfície cortical há uma ciclagem regular no sentido horário e no anti-horário de preferência de orientação com ciclo completo de 180° repetido a cada 750 μm (Figura 25-11C). Um ciclo completo de colunas de orientação é chamado de *hipercoluna*. Da mesma forma, as colunas de dominância de olho esquerdo e direito alternam com uma periodicidade de 750 a 1.000 μm. As colunas de orientação e de dominância ocular estão atravessadas sobre a superfície cortical.

Ambos os tipos de colunas foram primeiramente mapeadas por meio de registros das respostas de neurônios utilizando eletrodos com espaçamentos próximos no córtex. As colunas de dominância ocular foram também identificadas por lesões ou injeções de traçadores em camadas individuais do núcleo geniculado lateral. Mais recentemente, uma técnica conhecida como imagem óptica tem permitido aos pesquisadores visualizar a representação da superfície da orientação e das colunas de dominância ocular em animais vivos. Desenvolvida para os estudos de organização cortical por Amiram Grinvald, essa técnica visualiza mudanças na refletância de superfície associada às exigências metabólicas de grupos de neurônios ativos, conhecida como imagem óptica de sinal intrínseco, ou mudanças na fluorescência de corantes sensíveis à voltagem. A imagem de sinal intrínseco depende das alterações associadas à atividade no fluxo sanguíneo local e de alterações no estado oxidativo da hemoglobina e outros cromóforos intrínsecos.

Um experimentador pode visualizar a distribuição de células com dominância ocular esquerda ou direita, por exemplo, subtraindo a imagem obtida pela estimulação de um olho daquela adquirida quando estimula o outro olho. Quando vistas em um plano tangencial à superfície cortical, as colunas de dominância ocular aparecem como listras alternantes de olho esquerdo e direito, cada uma com largura aproximada de 750 μm (Figura 25-11B).

Os ciclos de colunas de orientação formam várias estruturas, desde tiras paralelas até do tipo cata-ventos. Saltos acentuados na preferência de orientação ocorrem nos centros do cata-vento, como "fraturas" no mapa de orientação (Figura 25-11C). Sobreposto a esses sistemas está o terceiro sistema colunar de preferência direcional com mudanças contínuas.

Incorporados dentro das colunas de orientação e de dominância ocular estão os aglomerados de neurônios que têm baixa seletividade à orientação, mas com forte preferência à cor. Essas unidades de especialização, localizadas dentro das camadas superficiais, foram reveladas por histoquímica usando a enzima citocromo-oxidase, que está distribuída em um padrão regular de bolhas (*blobs*) e interbolhas (*interblobs*). No córtex visual primário, essas bolhas têm poucas centenas de micrômetros de diâmetro e estão distantes umas das outras por 750 μm (Figura 25-11D). As bolhas correspondem aos aglomerados de neurônios seletivos à cor. Como essas bolhas são ricas em células com seletividade à cor e pobres em células com seletividade à orientação, elas são especializadas em fornecer informações sobre superfícies, em vez de bordas.

Na área V2, as listras escuras grossas e finas separadas por listras claras são evidentes por histoquímica com citocromo-oxidase (Figura 25-11D). As listras grossas contêm neurônios seletivos para a direção de movimento e para a disparidade binocular, bem como células sensíveis a contornos ilusórios e pistas de disparidade globais. As listras finas contêm células especializadas em cor. As listras pálidas contêm neurônios seletivos à orientação.

Para cada atributo visual ser analisado em cada posição no campo visual, deve haver uma cobertura adequada de neurônios, com diferentes propriedades funcionais. À medida que se segue em qualquer direção pela superfície cortical, a progressão da localização visuotópica dos

A Mapa visuotópico

Estímulo

V2

V1

Padrão de excitação em resposta a um estímulo listrado

B Colunas de dominância ocular

V2

V1

Olho esquerdo

Olho direito

C Colunas de orientação

Preferência de orientação

D Bolhas, interbolhas (V1) e listras (V2)

Listras

Bolhas

Listras finas

Listras grossas

Figura 25-11 Arquitetura funcional do córtex visual primário. (Imagens da M. Kinoshita e A. Das, reproduzidas com permissão.)

A. A superfície do córtex visual primário é funcionalmente organizada em um mapa do campo visual. As elevações e azimutes de espaço visual são organizados em uma grade regular que é distorcida em razão da variação do fator de magnificação (ver Figura 25-10). A grade é visível aqui em listras escuras (visualizadas com imagem óptica de sinal intrínseco), que refletem o padrão de neurônios que respondem a uma série de listras verticais. Dentro desse mapa de superfície encontram-se ciclos repetidos sobrepostos de colunas de células com funcionalidade específica, tal como ilustrado em B, C, e D.

B. As listras escuras e claras representam a visão da superfície das colunas de dominância ocular esquerda e direita. Essas listras interceptam a fronteira entre as áreas de V1 e V2, a representação do meridiano vertical, em ângulo reto.

C. Algumas colunas contêm células com seletividade semelhante para a orientação dos estímulos. As cores diferentes indicam a preferência de orientação das colunas. A melhor descrição das colunas de orientação na visão de superfície é como particularidades que circundam cata-ventos com mudanças bruscas de orientação (o centro do cata-vento). A barra de escala representa 1 mm. (A imagem da superfície das colunas de orientação à esquerda foi reproduzida, com permissão, de G. Blasdel.)

D. Padrões das bolhas em V1 e listras em V2 representam outros módulos de organização funcional. Esses padrões são visualizados com a enzima citocromo-oxidase.

Figura 25-12 Projeções do núcleo geniculado lateral para o córtex visual. O núcleo geniculado lateral em cada hemisfério recebe aferências a partir da retina temporal do olho ipsilateral e da retina nasal do olho contralateral. O núcleo é uma estrutura laminada que compreende quatro camadas parvocelulares (camadas 3-6) e duas camadas magnocelulares (camadas 1 e 2). As aferências dos dois olhos terminam em camadas diferentes: as aferências do olho contralateral projetam-se para as camadas 1, 4 e 6, enquanto as do olho ipsilateral para as camadas 2, 3 e 5. As aferências parvocelular e magnocelular para o córtex visual primário chegam em subcamadas separadas. As camadas parvocelulares projetam para a camada IVCβ, e as camadas magnocelulares para a camada IVCα. Além disso, as aferências das camadas ipsilateral e contralateral do núcleo geniculado lateral são separadas em colunas de dominância ocular alternadas.

campos receptivos é gradual, enquanto o ciclo de colunas ocorre mais rapidamente. Qualquer posição no espaço pode, portanto, ser analisada de forma adequada, em termos da orientação dos contornos, da cor e da direção do movimento dos objetos e da profundidade estereoscópica. O pequeno segmento do córtex visual que lida com essa parte específica do campo visual representa todos os possíveis valores de todos os sistemas de colunas (Figura 25-13).

O sistema de colunas serve como substrato para dois tipos fundamentais de conectividade ao longo da via visual. O *processamento serial* ocorre em conexões sucessivas entre áreas corticais, conexões que percorrem desde a parte posterior do encéfalo até a frente. Ao mesmo tempo, o *processamento paralelo* ocorre simultaneamente em subconjuntos de fibras que processam submodalidades diferentes, como, forma, cor e movimento.

Muitas áreas do córtex visual refletem esse arranjo, por exemplo, células funcionalmente específicas em V1 se comunicam com as células de mesma especificidade em V2. Entretanto, essas vias não são absolutamente segregadas, porque há alguma mistura de informações entre os diferentes atributos visuais (Figura 25-14).

A organização colunar confere várias vantagens. Ela minimiza a distância necessária para que os neurônios com propriedades funcionais similares se comuniquem uns com os outros e permite que eles compartilhem aferências de vias distintas que conduzem informações sobre determinados atributos sensoriais. Essa eficiente conectividade economiza no uso de volume encefálico e maximiza a velocidade do processamento. A aglomeração de neurônios em grupos funcionais, tal como nas colunas corticais, permite que o encéfalo possa minimizar o número de neurônios necessários para analisar diferentes atributos. Se todos os neurônios fossem ajustados para cada atributo, a explosão combinatória resultante necessitaria de um número proibitivo de neurônios.

Circuitos corticais intrínsecos transformam a informação neural

Cada área do córtex visual transforma a informação recebida pelos olhos e processada em relés sinápticos anteriores em um sinal que representa a cena visual. Essa transformação é realizada por circuitos locais formados por neurônios excitatórios e inibitórios.

A principal aferência para o córtex visual primário provém de duas vias paralelas que se originam nas camadas parvocelular e magnocelular do núcleo geniculado la-

Figura 25-13 Um módulo computacional cortical. Um pedaço de tecido cortical de cerca de 1 mm de diâmetro contém uma orientação hipercolunar (um ciclo completo de colunas de orientação), um ciclo de colunas de dominância ocular esquerda e direita, e bolhas e interbolhas. Este módulo, presumivelmente, conteria todos os tipos de células funcionais e anatômicas do córtex visual primário, e se repetiria centenas de vezes para cobrir o campo visual. (Adaptada, com permissão, de Hubel, 1988.)

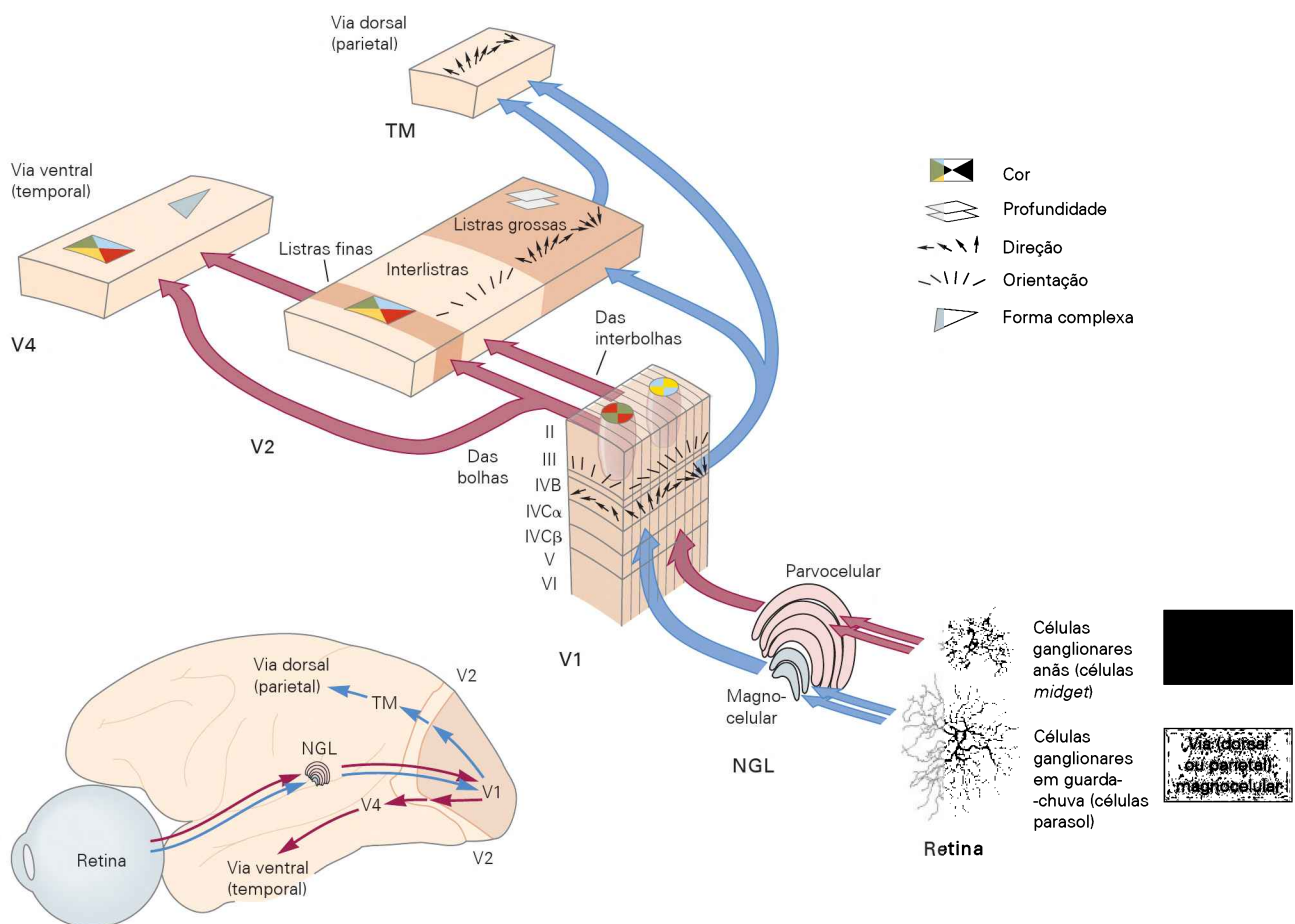
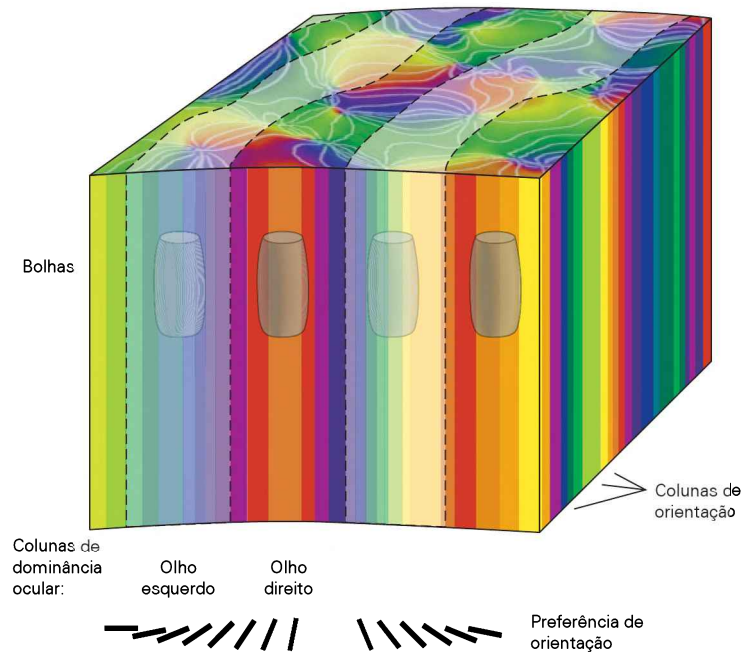



Figura 25-14 Processamento paralelo em vias visuais. O fluxo ventral é principalmente responsável pela identificação de objetos, levando informações sobre a forma e a cor. A via dorsal é dedicada a guiar o movimento visualmente, com células seletivas para a direção do movimento. No entanto, essas vias não são estritamente separadas, e existe uma interligação substancial entre elas, mesmo no córtex visual primário. (**NGL**, núcleo geniculado lateral; **TM**, área temporal média.) (Imagens das células ganglionares da retina de Dennis Dacey, reproduzidas com permissão.)

teral (ver Figura 25-12). Neurônios das camadas parvocelulares projetam-se para a camada cortical IVCβ, enquanto os neurônios das camadas magnocelulares projetam-se para a camada IVCα. A partir daí, uma sequência de conexões intercamadas, mediadas pelos neurônios excitatórios estrelados espinhosos, processa a informação visual em um conjunto estereotipado de conexões (Figura 25-15).

Essa caracterização das vias paralelas é apenas uma aproximação, já que existe uma interação considerável entre as vias. Essa interação é a maneira pela qual diversas características visuais – cor, forma, profundidade e movimento – estão interligadas, conduzindo a uma percepção visual unificada. Uma maneira como essa conexão ou ligação pode ser obtida é por meio de células que são ajustadas para mais de um atributo visual.

A cada estágio de processamento cortical, os neurônios piramidais estendem eferências para outras áreas do encéfalo. Células da camada superficial são responsáveis por conexões com áreas de ordem superior do córtex. Os neurônios piramidais da camada V projetam-se para o colículo superior e para a ponte no tronco encefálico. As células da camada VI são responsáveis por projeções de retroalimentação, tanto para o tálamo como para áreas corticais de ordem inferior.

Neurônios em diferentes camadas têm distintas propriedades de campo receptivo. Neurônios na camada superficial de V1 têm pequenos campos receptivos, enquanto neurônios de camadas profundas têm grandes campos receptivos. Os neurônios da camada superficial são especializados em padrão de reconhecimento de alta resolução. Os neurônios de camadas mais profundas, como aqueles na camada V, que são seletivos para a direção de movimento, são especializados em rastrear os objetos no espaço.

Projeções de retroalimentação parecem fornecer um meio pelo qual os centros superiores em uma via podem influenciar os centros mais inferiores. O número de neurônios que se projetam do córtex para o núcleo geniculado lateral é dez vezes o número de aferências vindas do núcleo geniculado lateral para o córtex. Embora essa projeção de retroalimentação seja obviamente importante, a sua função é desconhecida.

Além das conexões em série de transmissão de informação pró-ativa e de retroalimentação, um componente importante dos circuitos corticais são as fibras que percorrem paralelamente à superfície cortical no interior de cada camada e que fornecem conexões horizontais de longo alcance (Figura 25-16). Essas conexões e seu papel na arquitetura funcional do córtex foram analisados por Charles Gilbert e Torsten Wiesel, que fizeram registros intracelulares e injeção de corante para correlacionar características anatômicas com a função cortical. Como o córtex visual é organizado visuotopicamente, as conexões horizontais permitem que os neurônios-alvo integrem a informação em uma área relativamente grande do campo visual e, portanto, são importantes para a montagem dos componentes de uma imagem visual em uma percepção unificada.

A integração também pode ser conseguida por outros meios. A considerável convergência e a divergência de conexões nos relés sinápticos da via aferente visual implicam que os campos receptivos de neurônios sejam maiores e mais complexos a cada relé sucessivo e, portanto, necessariamente adquiram uma função integradora. Conexões de retroalimentação também podem apoiar a integração, tanto por sua divergência como por sua origem a partir de células com maiores campos receptivos.

A informação visual é representada por uma variedade de códigos neurais

Neurônios individuais em uma via sensorial respondem a um intervalo de valores de estímulos. Por exemplo, um neurônio de uma via de detecção de cor não é limitado a responder a um comprimento de onda, mas, em vez disso, é ajustado para um intervalo de comprimentos de onda. A resposta de um neurônio é máxima em um determinado valor e decai para ambos os lados do valor referido, formando uma curva de sintonia em forma de sino, com uma determinada largura de banda para os comprimentos de onda a que responde. Assim, um neurônio, com um pico de resposta em 650 nm e uma largura de banda de 100 nm, poderá fornecer respostas idênticas em 600 nm e 700 nm.

Para poder determinar o comprimento de onda a partir de sinais neuronais é preciso pelo menos dois neurônios representando filtros centrados em diferentes comprimentos de onda. Cada neurônio pode ser imaginado como uma *linha marcada* em que a atividade sinaliza um estímulo com um dado valor. Quando mais do que um desses neurônios disparam, os sinais convergentes no relé pós-sináptico representam um estímulo com um comprimento de onda que é a média ponderada dos valores representados por todas as aferências.

Uma única percepção visual é o produto da atividade de um número de neurônios que operam de uma forma combinatória específica e interativa chamada de *código de população*. O código de população foi modelado de várias maneiras. O modelo mais prevalente é chamado de *média de vetores*.

Pode-se ilustrar o código de população com uma população de células seletivas para orientação, cada uma respondendo de forma ótima a uma linha, com uma orientação específica. Cada neurônio não responde apenas ao estímulo preferido, mas sim a qualquer linha que caia dentro de uma série de orientações descrita pela curva de sintonia de Gauss, com uma determinada largura de banda. Um estímulo de uma determinada orientação ativa mais fortemente as células com curvas de sintonia centradas àquela orientação; células com curvas de sintonia centradas longe desse valor, mas com sobreposição de orientação, são excitadas com menor intensidade.

A orientação preferida de cada célula, a marca de linha, é representada como um vetor que aponta na direção da referida orientação. Cada disparo de uma célula é um "voto" para a marca de linha da célula, e a frequência de disparos da célula representa a ponderação dos votos. O sinal da célula pode, portanto, ser representado por um vetor que aponta na direção da orientação preferida da célula com um comprimento proporcional à força da resposta

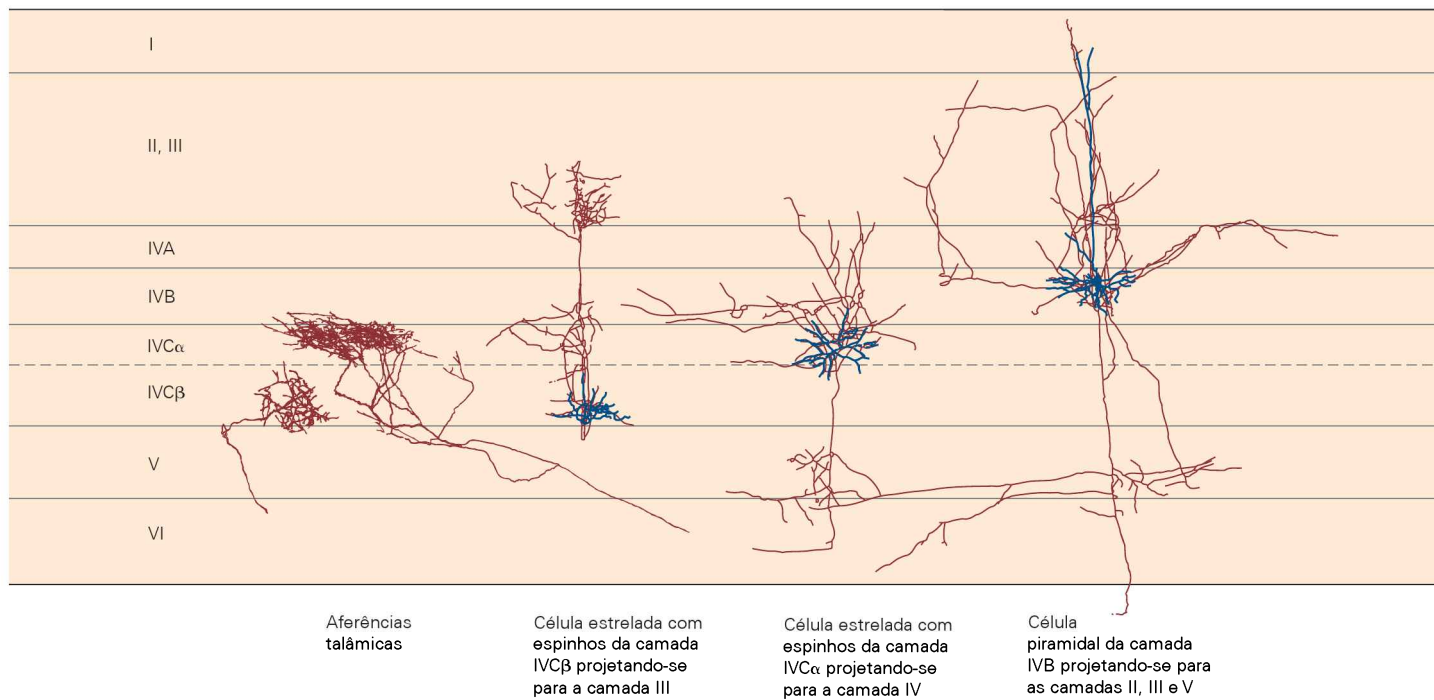
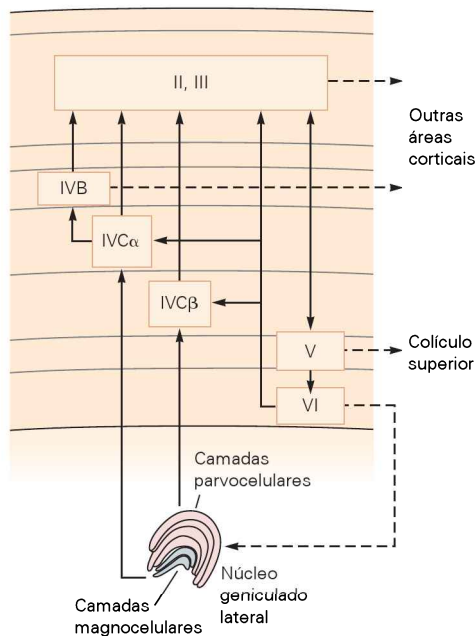



Figura 25-15 **O circuito intrínseco do córtex visual primário.** **A.** Exemplos de neurônios em diferentes camadas corticais responsáveis por conexões excitatórias no circuito cortical. A camada IV é a principal camada de aferência a partir do núcleo geniculado lateral do tálamo. Fibras da camada parvocelular terminam na camada IVCβ, enquanto as da camada magnocelular terminam na camada IVCα. As conexões excitatórias intrínsecas corticais são mediadas por células estreladas com espinhos e células piramidais. Uma variedade de células GABAérgicas estreladas (não mostrado) são responsáveis pelas conexões inibitórias. As arborizações dendríticas estão em **azul**, e as axonais são mostradas em **marrom**. (Neurônios corticais reproduzidos, com permissão, de E. Callaway.)
B. Diagrama esquemático de conexões excitatórias no interior do córtex visual primário. Eferências para outras regiões do córtex são enviadas a partir de cada camada do córtex visual. (Aferentes talâmicos adaptados, com permissão, de Blasdel e Lund, 1983).

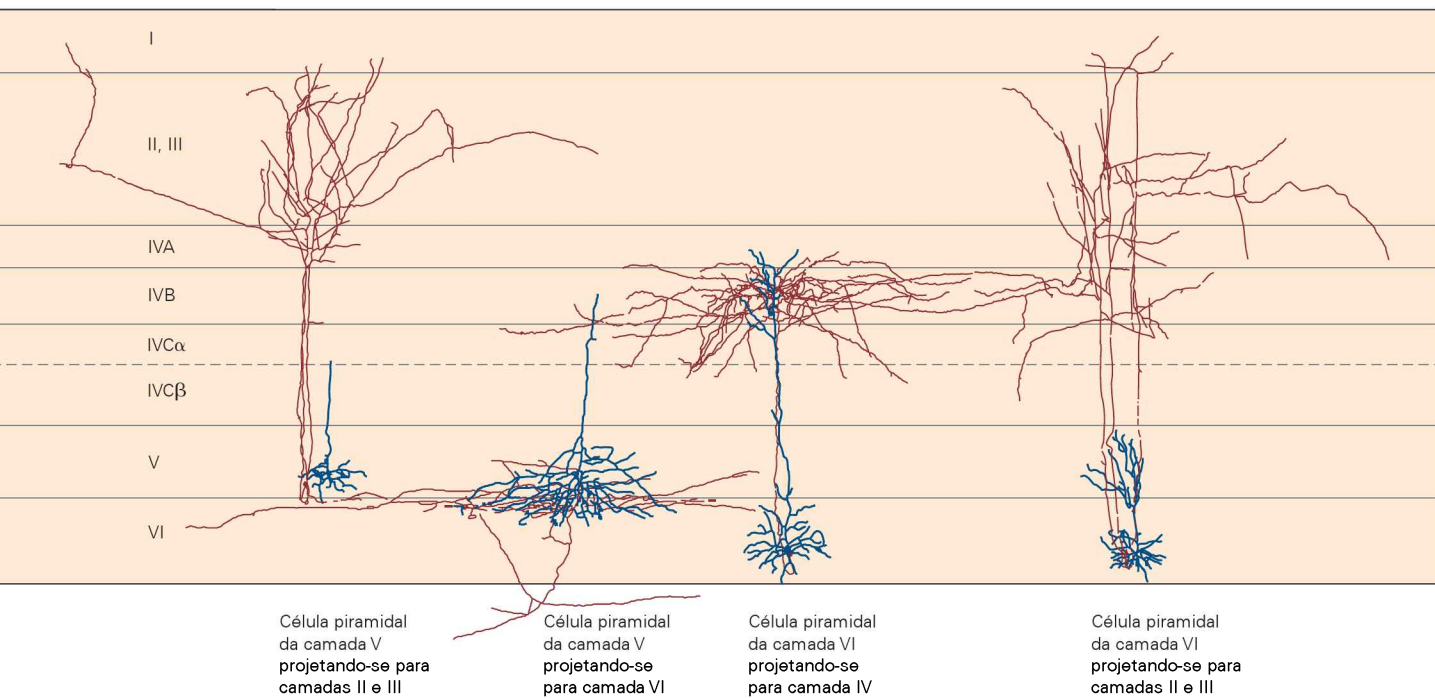
da célula. Para todas as células ativadas, pode-se calcular a soma de vetores com uma direção que representa o valor do estímulo (Figura 25-17).

Outro aspecto do código de população é a variabilidade da resposta de um neurônio para o mesmo estímulo. Apresentações repetidas do mesmo estímulo para um neurônio sensível a esse estímulo irão evocar uma série de respostas. A parte mais sensível da curva de sintonia de um neurônio não reside no pico, mas ao longo do aclive e do declive da curva, onde ela é mais íngreme. Aqui, pequenas alterações no valor de um estímulo produzem a mudança mais forte na resposta. As variações no valor do estímulo devem, no entanto, ser suficientes para provocar uma alteração na resposta que exceda significativamente a variabilidade normal na resposta do neurônio. Pode-se comparar essa quantidade de mudança com o limiar de discriminação perceptual. Quando muitos neurônios contribuem para a discriminação, a razão sinal-

Célula piramidal da camada V projetando-se para camadas II e III

Célula piramidal da camada V projetando-se para camada VI

Célula piramidal da camada VI projetando-se para camada IV

Célula piramidal da camada VI projetando-se para camadas II e III

-ruído aumenta, um processo conhecido como soma de probabilidade, e a diferença crítica de valor de estímulo necessária para uma alteração significativa na resposta neuronal é menor.

Quando o encéfalo representa uma peça de informação, uma consideração importante é o número de neurônios que participam dessa representação. Embora todas as informações sobre um estímulo visual estejam presentes na retina, a representação da retina não é suficiente para o reconhecimento de objetos. Na outra extremidade da via visual, alguns neurônios no lobo temporal são seletivos para objetos complexos, como faces. Será que uma célula individual pode representar algo tão complexo como um rosto em particular? Tal neurônio hipotético foi denominado "célula-avó", porque representaria exclusivamente a avó de uma pessoa, ou uma "célula pontifícia" porque representaria o ápice de uma via cognitiva hierárquica.

O sistema nervoso, no entanto, não representa objetos inteiros pela atividade de neurônios individuais. Em vez disso, algumas células representam partes de um objeto, e um conjunto de neurônios representa um objeto inteiro. Cada membro do conjunto pode participar em conjuntos diferentes que são ativados por diferentes objetos. Esse arranjo é conhecido como *código distribuído*. Os códigos distribuídos podem envolver alguns ou muitos neurônios. Em qualquer caso, um código distribuído requer complexa conectividade entre as células que representam uma face e as que representam o nome e as experiências associadas com aquela pessoa.

Essa discussão assume que os neurônios sinalizam informações por sua frequência de disparos e por suas marcas de linha. Uma hipótese alternativa é que a periodicidade de potenciais de ação em si carrega a informação em uma espécie de código Morse. O código pode ser lido a partir do disparo sincrônico de diferentes conjuntos de neurônios ao longo do tempo. Em um instante, um grupo de células pode disparar junto, seguido pelo disparo sincrônico de outro grupo de células. Ao longo de uma única salva de potenciais de ação, uma única célula poderia participar de muitos desses conjuntos. Não se sabe ainda se a informação sensorial é representada dessa maneira, nem se o sistema nervoso transmite mais informação do que a representada pela frequência de disparos por si só.

Visão geral

A percepção visual envolve uma interação entre retina, núcleos talâmicos e várias áreas do córtex cerebral. A retina define os limites da visão: a habilidade de resolver pequenos detalhes, a discriminação de movimentos minúsculos e a capacidade de detectar contrastes sutis e diferenças no comprimento de onda da luz refletida.

O córtex visual adquire informações provenientes de cenas complexas, analisa essas informações em superfícies e contornos pertencentes a objetos individuais e separa esses objetos de seu plano de fundo. Esse processo envolve a análise simultânea de propriedades locais, como orientação, direção de movimentos e cor, bem como a integração dessas propriedades em todo o espaço.

Os mecanismos do processamento visual podem ser observados nas propriedades do campo receptivo de neurônios individuais e na organização funcional do córtex.

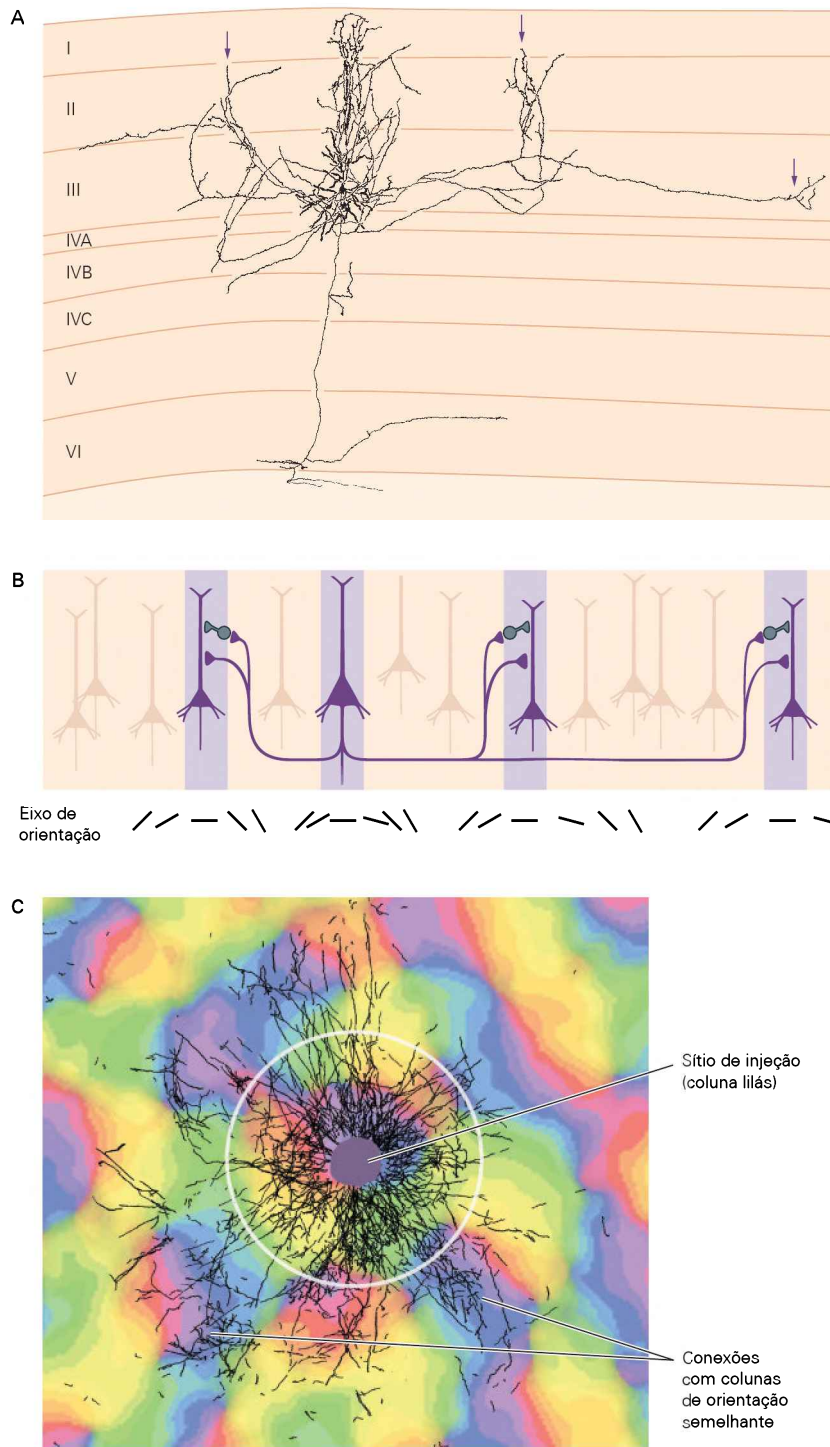



Figura 25-16 Conexões horizontais de longo alcance em cada camada do córtex visual integram as informações a partir de diferentes partes do campo visual.

A. Os axônios de células piramidais estendem-se por muitos milímetros paralelamente à superfície cortical. Colaterais axonais formam conexões com outras células piramidais, bem como com interneurônios inibitórios. Esse arranjo permite que os neurônios integrem informações em grande parte do campo visual. Uma característica importante dessas conexões é a sua relação com as colunas funcionais. Os axônios colaterais são encontrados em agregados (**setas**) a distâncias maiores do que 0,5 mm a partir do corpo celular. (Reproduzida, com permissão, de Gilbert e Wiesel, 1983.)

B. Conexões horizontais ligam as colunas de células com especificidade de orientação semelhante.

C. O padrão das conexões horizontais é visualizado pela injeção de um vetor adenoviral contendo o gene que codifica a proteína fluorescente verde (GFP) em uma coluna de orientação e pela sobreposição da imagem marcada (**preto**) em um mapa opticamente digitalizado das colunas de orientação na vizinhança da injeção. (Escala: o diâmetro do círculo branco é de 1 mm.) (Reproduzida, com permissão, de Stettler et al., 2002.)

Ajuste de orientação (potencias de ação/s)
Preferência de orientação
Resposta
Estímulo
Componentes do vetor
Média de vetor
Orientação percebida

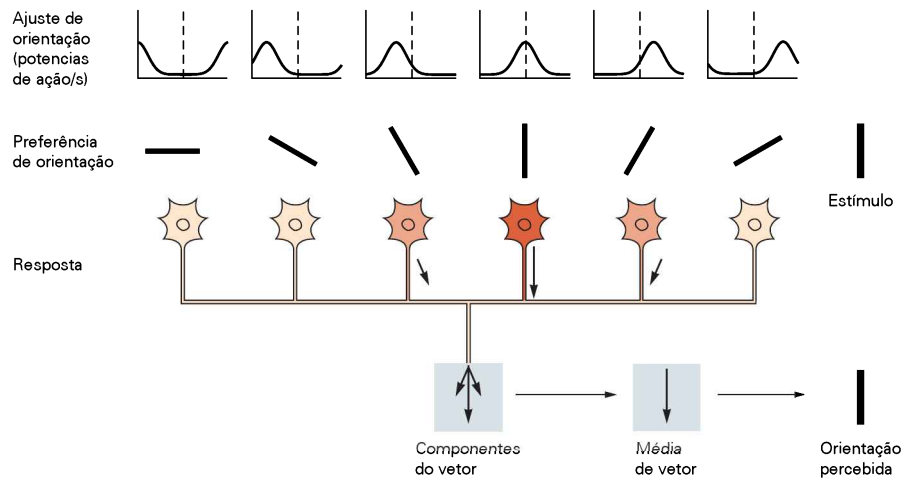



Figura 25-17 A média de vetores é um modelo para codificação de populações em circuitos neurais. A média de vetores descreve a possível relação entre as respostas em um conjunto de neurônios, as características de ajuste de neurônios individuais no conjunto e a percepção resultante. Neurônios individuais respondem de forma ótima a uma determinada orientação de um estímulo no campo visual, mas também respondem em diferentes intensidades a uma série de orientações. A orientação de estímulo para o qual um neurônio dispara melhor pode ser imaginada como uma marca de linha – quando a célula dispara vividamente, sua atividade significa a presença de um estímulo com aquela determinada orientação. Certo número de neurônios com diferentes preferências de orientação respondem ao mesmo estímulo. A resposta de cada neurônio pode ser representada como um vetor, cujo comprimento indica a intensidade da sua resposta e cuja direção representa a orientação preferida ou marca de linha. (Adaptada, com permissão, de Kapadia, Westheimer e Gilbert, 2000.)

Certos aspectos da visão são analisados em paralelo por diferentes vias, uma envolvida em reconhecimento de objetos e outra em guiar visualmente os movimentos.

Charles D. Gilbert

Leituras selecionadas

Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 160:106–154.
Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc R Soc Lond B Biol Sci 198:1–59.
Hubener M, Shohan D, Grinvald A, Bonhoeffer T. 1997. Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17. J Neurosci 17:9270–9284.
VanEssen DC, Anderson CH, Felleman DJ. 1992. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. Science 255:419–423.
Wertheimer, M. 1938. *Laws of Organization in Perceptual Forms*. London: Harcourt, Brace & Jovanovitch.
Wiesel TN, Hubel DH. 1966. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. J Neurophysiol 29:1115–1156.

Referências

Blasdel GG, Lund JS. 1983. Termination of afferent axons in macaque striate cortex. J Neurosci 3:1389–1413.
Callaway EM. 1998. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. Annu Rev Neurosci 21:47–74.
Field DJ, Hayes A, Hess RF. 1993. Contour integration by the human visual system: evidence for a local "association field." Vision Res 33:173–193.
Gilbert CD, Wiesel TN. 1983. Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. J Neurosci 3:1116–1133.
Hartline HK. 1941. The neural mechanisms of vision. Harvey Lect 37:39–68.
Hubel DH, Wiesel TN. 1974. Uniformity of monkey striate cortex. A parallel relationship between field size, scatter and magnification factor. J Comp Neurol 158:295–306.
Hubel DH. 1983. Eye, Brain and Vision. p. 131. New York: Scientific American Library.
Kapadia MK, Westheimer G, Gilbert CD. 2000. Spatial distribution of contextual interactions in primary visual cortex and in visual perception. J Neurophysiol 84:2048–2062.
Kuffler SF. 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 16:37–68.
Porter PB. 1954. Another puzzle-picture. Am J Psychol 67:550–551.
Stettler DD, Das A, Bennett J, Gilbert CD. 2002. Lateral connectivity and contextual interactions in macaque primary visual cortex. Neuron 36:739–750.

26

Processamento visual de nível inferior: a retina

A RETINA É A JANELA DO ENCÉFALO para o mundo. Toda a experiência visual é baseada na informação processada por esse circuito neural no olho. A informação eferente da retina é transportada para o encéfalo por apenas um milhão de fibras do nervo óptico, e, ainda assim, quase metade do córtex cerebral é usada para processar esses sinais. A informação visual perdida na retina – pela estrutura da retina ou por deficiência – nunca poderá ser recuperada. Como o processamento da retina estabelece limites fundamentais sobre o que pode ser visto, há um grande interesse em entender como ela funciona.

Na superfície, o olho dos vertebrados parece atuar como uma câmera. A pupila forma um diafragma variável, e a córnea e o cristalino proporcionam a óptica de refração que projeta uma imagem pequena do mundo exterior sobre a retina sensível à luz que reveste a parte posterior do globo ocular (Figura 26-1). Mas é aí que a analogia termina. A retina é uma fina lâmina de neurônios, com algumas centenas de micrômetros de espessura, composta por cinco tipos de células principais que estão dispostas em três camadas celulares separadas por duas camadas sinápticas (Figura 26-2).

As células fotorreceptoras, na camada mais externa, absorvem a luz e a convertem em um sinal neural, um processo essencial conhecido como fototransdução. Esses sinais são transmitidos sinapticamente às células bipolares, que, por sua vez, conectam-se com as células ganglionares da retina na camada mais interna. As células ganglio-

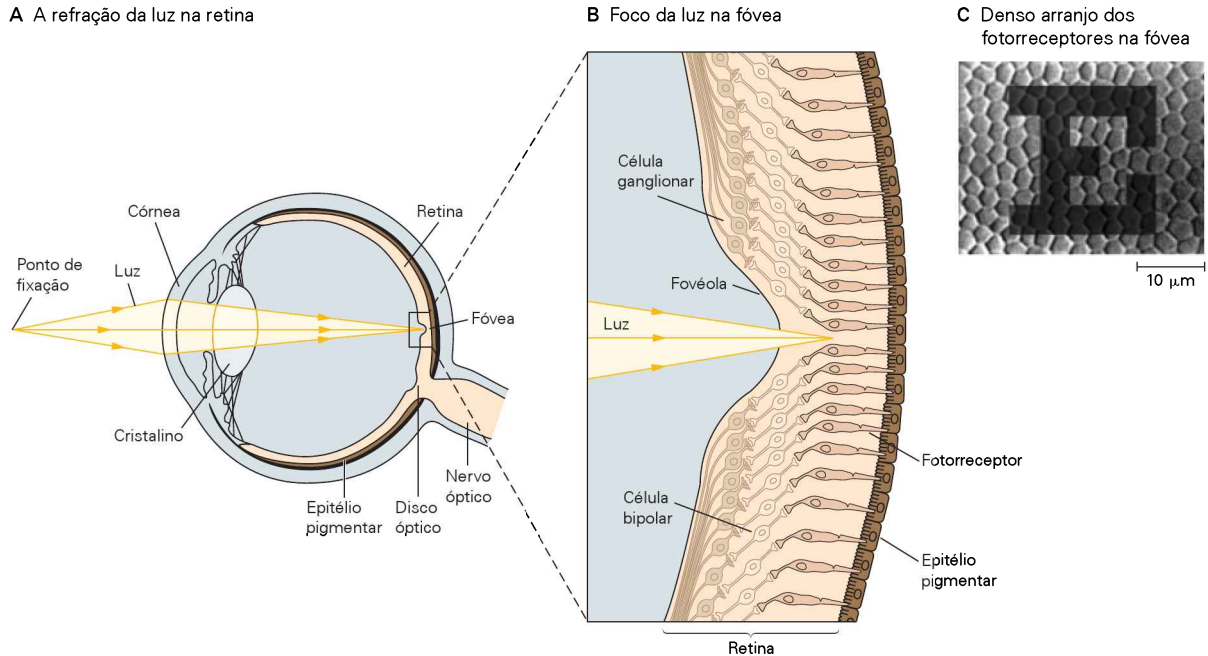



Figura 26-1 O olho projeta a cena visual em fotorreceptores da retina.

A. A luz de um objeto no campo visual é refratada através da córnea e do cristalino e focada na retina.

B. Na fovéola, correspondente ao centro do olhar, os neurônios proximais da retina são deslocados para o lado para que a luz tenha acesso direto aos fotorreceptores.

C. Uma letra de cartilha de acuidade visual normal é projetada nos fotorreceptores densamente arranjados na fóvea. Apesar de ser menos nitidamente focado do que mostrado aqui, como resultado da difração pela óptica do olho, os menores traços visíveis da letra são da largura aproximada do diâmetro de um cone. (Adaptada, com permissão, de Curcio e Hendrickson, 1982.)

nares da retina são os neurônios de eferência da retina, e seus axônios formam o nervo óptico. Em adição a essa via vertical, dos neurônios sensoriais aos neurônios que levam sinais para fora da retina, o circuito da retina inclui muitas conexões laterais fornecidas pelas células horizontais na camada sináptica externa e pelas células amácrinas na camada sináptica interna (Figura 26-3).

O circuito da retina realiza o processamento visual de nível inferior, o estágio inicial na análise de imagens visuais. Ela extrai certas características espaciais e temporais a partir das imagens primárias nos olhos esquerdo e direito e as transmite aos centros visuais superiores. As regras desse processamento são muito plásticas. Em particular, a retina precisa ajustar a sua sensibilidade para constantes mudanças nas condições de iluminação. Essa adaptação permite à visão permanecer mais ou menos estável, apesar da vasta gama de intensidades de luz encontrada no decurso de cada dia.

Neste capítulo, são discutidos os três aspectos importantes da função retiniana: fototransdução, pré-processamento e adaptação. São ilustrados tanto os mecanismos neurais pelos quais essas funções são realizadas como suas consequências para a percepção visual.

A camada de fotorreceptores recolhe amostras da imagem visual

A óptica ocular limita a qualidade da imagem na retina

A nitidez da imagem na retina é determinada por vários fatores: difração na abertura da pupila, erros de refração na córnea e no cristalino e disseminação devida ao material no caminho da luz. Um ponto no mundo exterior é geralmente focado em um pequeno círculo desfocado projetado sobre a retina. Como em outros dispositivos ópticos, essa mancha turva é menor próxima ao eixo óptico, em que a qualidade da imagem se aproxima do limite imposto pela difração na pupila. Longe do eixo, a imagem apresenta-se significativamente degradada devido a aberrações da córnea e do cristalino. Essa imagem pode ser ainda mais degradada por condições anormais, como a dispersão da luz causada pela catarata, ou erros de refração, como a miopia.

A área da retina perto do eixo óptico, a *fóvea*, é onde a visão é mais aguçada e corresponde ao centro do olhar que é dirigido para os objetos (o centro do eixo óptico). A densidade de fotorreceptores, células bipolares e células ganglionares é maior na fóvea*. Nesse local, o espaçamento entre os fotorreceptores está bem ajustado ao tamanho dessa "mancha turva" mínima, capturando a imagem de modo ideal. A luz geralmente deve atravessar várias camadas de células antes de atingir os fotorreceptores, mas, no centro da fóvea, a chamada *fovéola*, as outras camadas celulares são postas de lado para reduzir a turvação adicional pela dispersão da luz (Figura 26-1B). Finalmente, a parte de trás do olho é revestida por um epitélio pigmentar preto que absorve a luz e impede seu espalhamento de volta para o interior da cavidade ocular.

* N. de T. A fóvea fica no centro da chamada *Macula lutea*, um "ponto amarelo" em meio à retina.

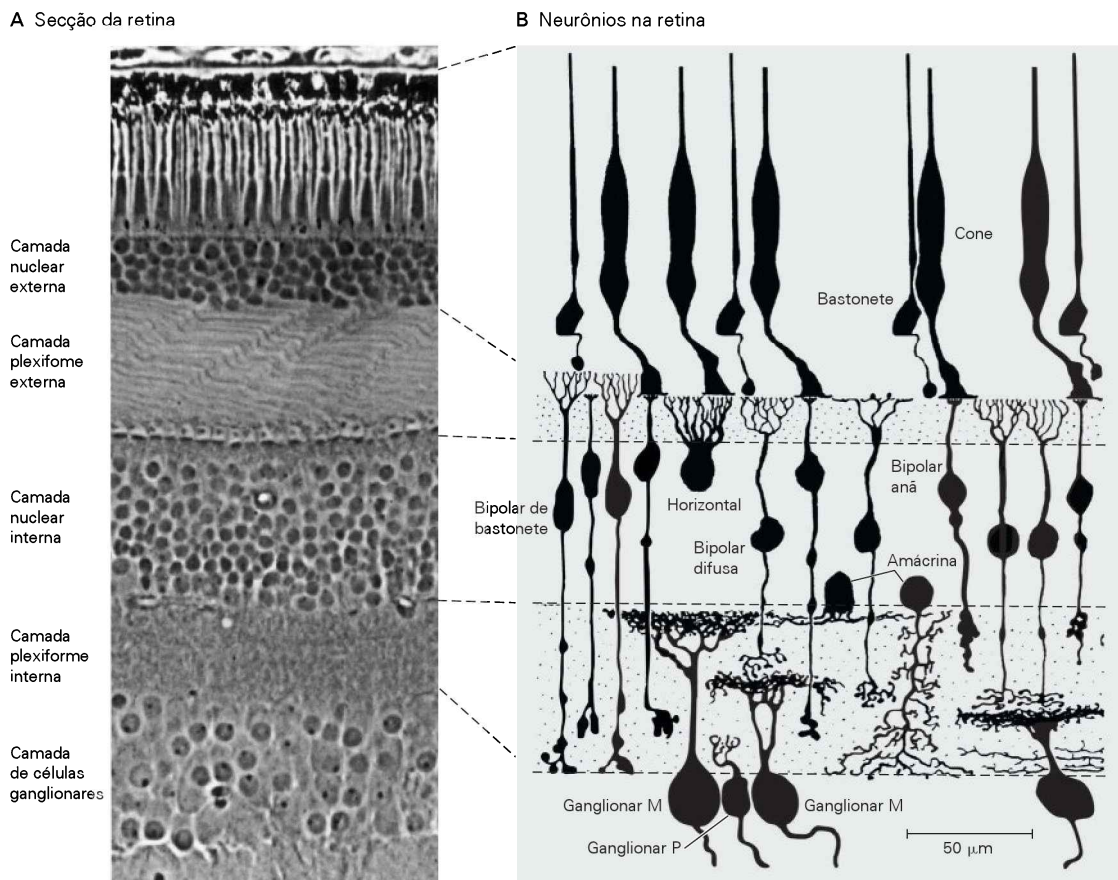



Figura 26-2 A retina é constituída por cinco camadas distintas de neurônios e sinapses.
A. Uma secção perpendicular da retina humana vista através do microscópio óptico. As três camadas de corpos celulares são evidentes. A camada nuclear externa contém corpos celulares de fotorreceptores; a camada nuclear interna inclui células horizontais, bipolares e amácrinas; e a camada de células ganglionares contém células ganglionares e algumas células amácrinas deslocadas. Duas camadas de fibras e sinapses as separam: a camada plexiforme externa e a camada plexiforme interna. (Reproduzida, com permissão, de Boycott e Dowling, 1969.)
B. Neurônios na retina de um macaco pela coloração de Golgi. As camadas celulares e sinápticas estão alinhadas com a imagem na parte A. (**Ganglionar M**, célula ganglionar magnocelular; **ganglionar P**, célula ganglionar parvocelular.) (Reproduzida, com permissão, de Polyak, 1941.)

A retina contém outro local específico, o disco óptico, onde os axônios das células ganglionares da retina convergem e estendem-se através da retina para emergir na parte de trás do olho como nervo óptico. Essa área, por necessidade, é desprovida de fotorreceptores e, portanto, corresponde a um *ponto cego* no campo visual de cada olho. Uma vez que o disco se encontra do lado nasal da fóvea de cada olho, a luz proveniente de um ponto único nunca cai sobre ambos os pontos cegos ao mesmo tempo, e, portanto, normalmente, não se percebe a presença deles. Pode-se perceber o ponto cego usando apenas um dos olhos (Figura 26-4). O ponto cego demonstra o que as pessoas cegas enxergam – não a escuridão, mas simplesmente nada. Isso explica porque uma lesão na retina periférica muitas vezes passa despercebida. É geralmente em razão de acidentes, como bater em um objeto despercebido, ou por meio de testes clínicos que um déficit de visão é detectado.

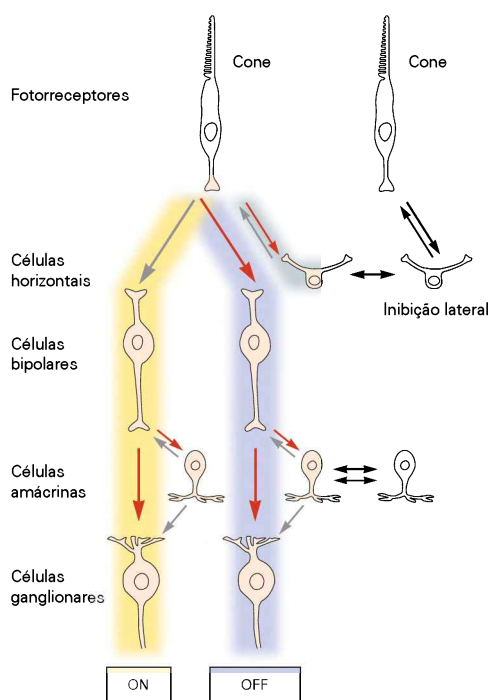
O ponto cego é uma consequência necessária da disposição das camadas de dentro para fora da retina, que tem intrigado biólogos por gerações. O objetivo dessa organização pode ser permitir um aposição justa dos fotorreceptores com o epitélio pigmentar da retina, o qual desempenha um papel essencial na rotatividade do pigmento da retina e na reciclagem dos fotorreceptores de membranas por fagocitose.

Existem dois tipos de fotorreceptores: bastonetes e cones

Todas as células fotorreceptoras possuem uma estrutura em comum com quatro regiões funcionais: o segmento externo, localizado na superfície distal da retina neural; o segmento interno, localizado na parte mais proximal; o corpo celular; e o terminal sináptico (Figura 26-5A).

A maioria dos vertebrados tem dois tipos de fotorreceptores, cones e bastonetes, que se distinguem pela sua morfologia. O bastonete tem um segmento externo cilíndrico longo dentro do qual os discos empilhados são separados da membrana plasmática, enquanto o cone frequentemente tem um segmento cônico externo menor, e os discos são contínuos com a membrana externa (Figura 26-5B).

Os bastonetes e os cones também diferem em sua função, sendo mais importante sua sensibilidade à luz. Os bas-

A Circuitaria para sinais dos cones

B Circuitaria para sinais dos bastonetes

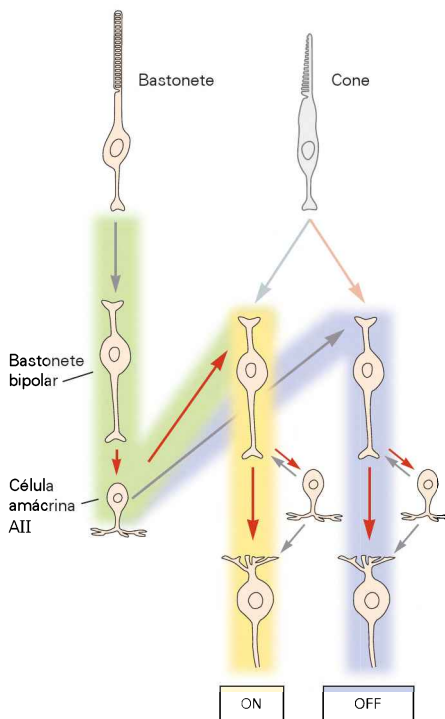



Figura 26-3 **A circuitaria da retina.**

A. A circuitaria para sinais dos cones, destacando a divisão em vias no estado ON (LIGADO) e OFF (DESLIGADO), bem como a via de inibição lateral na camada externa. As **setas de cor vermelha** indicam as conexões de preservação de sinal por meio de sinapses elétricas ou glutamatérgicas. As **setas de cor cinza** representam as conexões de inversão de sinal através de sinapses GABAérgicas, glicinérgicas ou glutamatérgicas.
B. Os sinais dos bastonetes são enviados à circuitaria dos cones pela célula amácrina AII, que serve para dividir as vias ON e OFF.

tonetes podem sinalizar a absorção de um único fóton e são responsáveis pela visão sob iluminação fraca, como o luar. Contudo, à medida que o nível de luz aumenta no amanhecer, a resposta elétrica dos bastonetes se torna saturada e as células deixam de responder a variações na intensidade. Os cones são muito menos sensíveis à luz; eles não contribuem para a visão noturna, mas são responsáveis unicamente pela visão à luz do dia. Sua resposta é consideravelmente mais rápida do que a dos bastonetes. Os primatas possuem apenas um tipo de bastonete, mas três tipos de cones fotorreceptores, distinguidos pela faixa de comprimentos de onda a que eles respondem: os cones L (onda longa), M (onda média) e S (onda curta) (Figura 26-6).

A retina humana contém cerca de 100 milhões de bastonetes e 6 milhões de cones, mas os dois tipos de células estão diferentemente distribuídos. A fóvea central não contém bastonetes, mas é densamente ocupada por pequenos cones. Poucos milímetros fora da fóvea os bastonetes são muito mais numerosos do que os cones. Todos os fotorreceptores tornam-se maiores e mais espaçados em direção à periferia da retina. Os cones S representam apenas 10% de todos os cones e estão ausentes na fóvea central.

O centro do olhar da retina é claramente especializado na visão diurna. A densa concentração de cones fotorreceptores na fóvea define os limites de acuidade visual. De fato, as menores letras que podem ser lidas na cartilha médica de acuidade visual têm riscos cujas imagens são apenas 1-2 diâmetros de largura do cone na retina, um ângulo de visão de cerca de 1 minuto de arco (Figura 26-1C). Durante a noite, a fóvea central é cega, devido à ausência de bastonetes.

Figura 26-4 **O ponto cego da retina humana.** Localize o ponto cego em seu olho esquerdo, fechando o olho direito e fixando o olhar na cruz com o olho esquerdo. Segure o livro a cerca de 30 centímetros do seu olho e mova-o um pouco para mais perto ou mais longe até que o círculo do lado esquerdo desapareça. Agora coloque um lápis verticalmente na página e desloque-o lateralmente sobre o círculo. Note que o lápis parece intacto, mesmo que nenhuma luz atinja a retina a partir da região do círculo. Em seguida mova o lápis longitudinalmente e observe o que acontece quando a ponta do lápis entra no círculo. (Adaptada, com permissão, de Hurvich, 1981.)

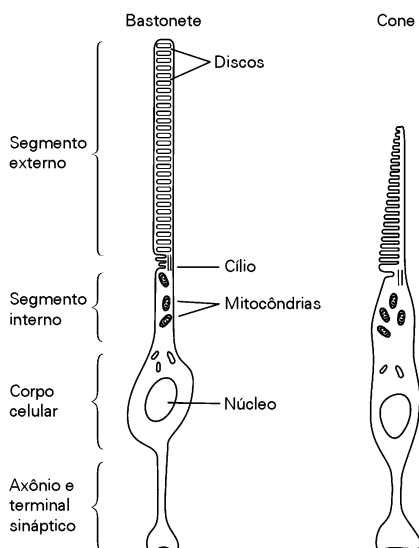
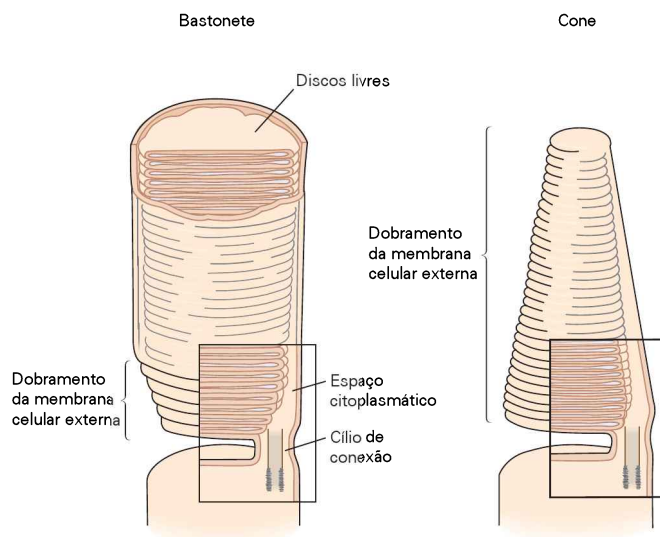



Figura 26-5 Bastonetes e cones apresentam estruturas semelhantes.
A. Tanto os bastonetes como os cones tem regiões especializadas, chamadas de segmentos externos e internos. O segmento externo, que está ligado ao segmento interno por um cílio, contém o aparato de transdução de luz. O segmento interno possui mitocôndrias e grande parte da maquinaria para a síntese proteica. **B**. O segmento externo é constituído por empilhamento de discos membranosos que contêm os fotopigmentos de absorção de luz. Em ambos os tipos de células, esses discos são formados por dobramento da membrana plasmática. Nos bastonetes, no entanto, as dobras desprendem-se da membrana, de modo que os discos ficam livres, flutuando no interior do segmento externo, ao passo que os discos em cones permanecem como parte da membrana plasmática. (Adaptada, com permissão, de O'Brien, 1982, e Young, 1970.)

Os astrônomos sabem que se deve olhar apenas para o lado de uma estrela fraca para poder vê-la. Durante as caminhadas noturnas na floresta, pessoas comuns, que não são astrônomos, tendem a seguir o reflexo que têm durante o dia, de olhar diretamente para a fonte de um som suspeito. Misteriosamente, o objeto desaparece, apenas para voltar ao campo periférico da visão quando se afasta o olhar.

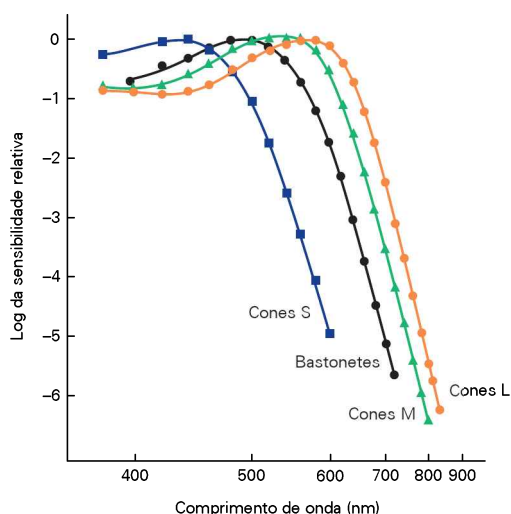



Figura 26-6 Espectros de sensibilidade para os três cones e o bastonete. Em cada comprimento de onda, a sensibilidade é inversamente proporcional à intensidade da luz necessária para evocar uma resposta neural. A sensibilidade varia em um intervalo muito grande e, portanto, é mostrada em uma escala logarítmica. As diferentes classes de fotorreceptores são sensíveis a faixas amplas e sobrepostas de comprimentos de onda. (Reproduzida, com permissão, de Schnapf et al., 1988.)

A fototransdução vincula a absorção de um fóton a uma variação da condutância da membrana

Como em muitos outros neurônios, o potencial de membrana de um fotorreceptor é regulado pelo equilíbrio das condutâncias da membrana aos íons Na^+ e K^+, cujos gradientes transmembrana são mantidos por bombas metabolicamente ativas (ver Capítulo 6). No escuro, há um influxo de íons Na^+ para o fotorreceptor através de canais de cátions não seletivos que são ativados pelo segundo mensageiro guanosina 3′-5′ monofosfato cíclico (GMPc).

A absorção de um fóton pela proteína pigmentar coloca em movimento uma cascata bioquímica que, em última análise, reduz a concentração de GMPc, fechando, assim, os canais ativados por GMPc, deslocando o potencial de membrana da célula para mais próximo do potencial de equilíbrio do K^+. Dessa forma, a luz hiperpolariza o fotorreceptor (Figura 26-7). Aqui, descreve-se essa sequência de eventos em detalhes. A maior parte desse conhecimento deriva dos estudos feitos em bastonetes, mas o mecanismo dos cones é muito semelhante.

A luz ativa moléculas de pigmento nos fotorreceptores

A rodopsina, o pigmento visual nos bastonetes, tem dois componentes. A porção proteica, *opsina*, está inserida na

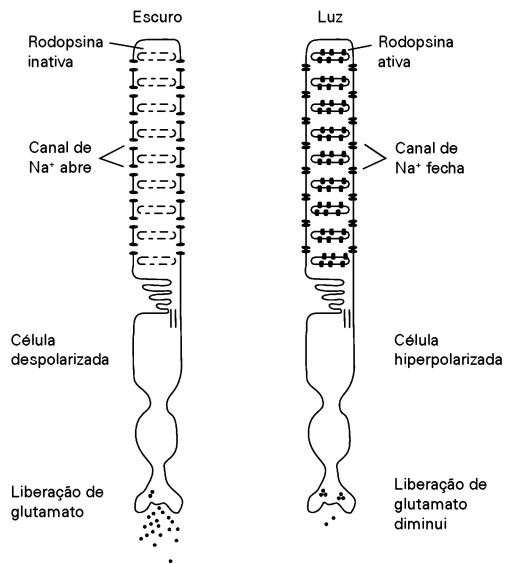
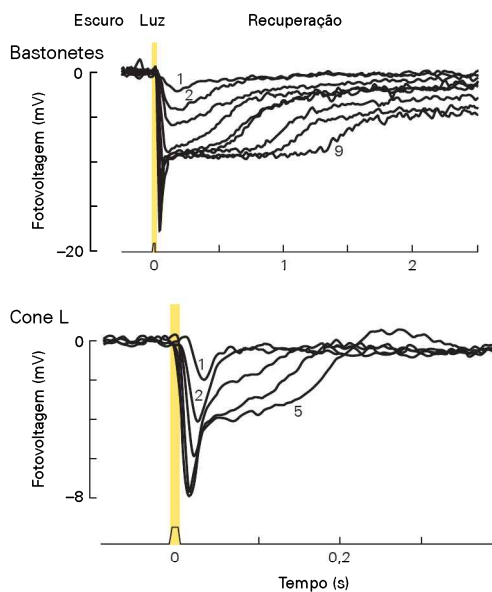
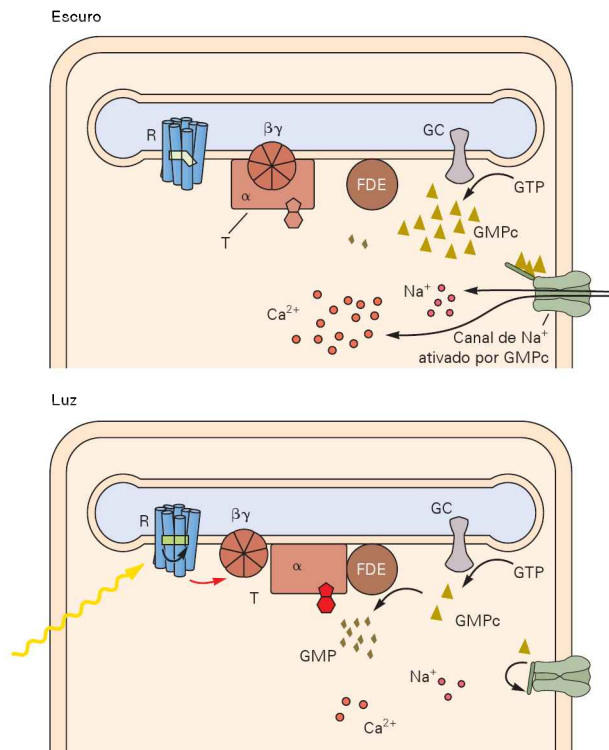
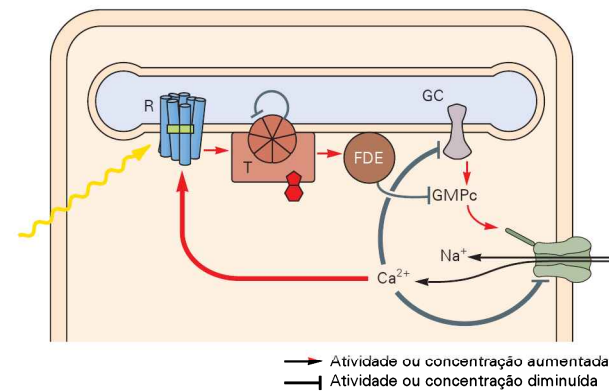



Figure 26-7 **Fototransdução.**

A. O bastonete responde à luz. As moléculas de rodopsina nos discos do segmento externo absorvem fótons, o que conduz ao fechamento dos canais ativados por GMPc na membrana plasmática. Esse fechamento do canal hiperpolariza a membrana e diminui a taxa de liberação do neurotransmissor glutamato. (Adaptada, com permissão, de Alberts, 2008.)

B. 1. O GMP cíclico (guanosina 3′,5′-monofosfato cíclico) é produzido pela guanilato-ciclase (**GC**) e hidrolisado pela fosfodiesterase (**FDE**). No escuro, a atividade da fosfodiesterase é baixa, a concentração de GMPc é alta, e os canais ativados por GMPc estão abertos, permitindo o influxo de Na^+ e Ca^{2+}. Na luz, a rodopsina (**R**) é excitada pela absorção de um fóton, e então ativa a transducina (**T**), que, por sua vez, ativa a fosfodiesterase; o nível de GMPc cai, os canais da membrana fecham, e menos Na^+ e Ca^{2+} entram na célula. As enzimas de transdução estão todas localizadas nos discos membranosos internos, e o ligante solúvel GMPc serve como um mensageiro para a membrana plasmática. **2.** Os íons cálcio têm um papel de retroalimentação negativa na cascata de fototransdução. A estimulação da rede pela luz conduz ao fechamento dos canais ativados por GMPc. Isso provoca uma queda da concentração intracelular de Ca^{2+}. Como o Ca^{2+} modula a função de, pelo menos, três componentes da cascata – rodopsina, guanilato-ciclase e canais ativados por GMPc –, a queda de Ca^{2+} contrabalança a excitação provocada pela luz.

C. Resposta de voltagem de um bastonete e de um cone de primatas a breves estímulos de luz com intensidade crescente. Os maiores números de traçados indicam maiores intensidades de iluminação (nem todos os traçados estão marcados). Para estímulos luminosos de baixa intensidade, a amplitude da resposta aumenta linearmente com a intensidade. Em altas intensidades, o receptor satura e permanece hiperpolarizado constantemente por algum tempo após o estímulo; isso leva às imagens residuais que são percebidas depois de um estímulo luminoso brilhante. Nota-se que os picos de resposta para estímulos luminosos brilhantes aparecem antes e que os cones respondem mais rapidamente do que os bastonetes. (Reproduzida, com permissão, de Schneeweis e Schnapf, 1995.)

membrana do disco e, por si só, não absorve a luz visível. A porção de absorção de luz, *retinal*, é uma molécula pequena, cujo isômero 11-*cis* está ligado covalentemente a um resíduo de lisina da opsina (Figura 26-8A). A absorção de um fóton pelo retinal provoca a mudança da configuração de 11-*cis* para a configuração *todo-trans*. Essa reação é o único passo dependente da luz na visão.

A mudança na forma da molécula retinal provoca uma alteração conformacional na opsina para um estado ativado chamado de *metarrodopsina II*, o que desencadeia o segundo passo da fototransdução. A metarrodopsina II é instável e se divide em poucos minutos, liberando opsina e *todo-trans* retinal livre. O isômero *todo-trans* retinal é então transportado dos bastonetes para células epiteliais pigmentares, onde é reduzido a *todo-trans* retinol (vitamina A), precursor de 11-*cis* retinal, o qual é subsequentemente transportado de volta aos bastonetes.

O *todo-trans* retinal é, então, um composto fundamental no sistema visual. Os seus precursores, como a vitamina A, não podem ser sintetizados por seres humanos e, por isso, precisam ser parte regular da dieta. A deficiência de vitamina A pode levar à cegueira noturna que, se não for tratada, pode levar à deterioração dos segmentos externos do receptor e, eventualmente, à cegueira.

Cada tipo de cone na retina humana produz uma variante da proteína opsina. Esses três pigmentos do cone são distinguidos pelo seu *espectro de absorção*, isto é, a dependência da eficiência da absorção da luz em relação ao comprimento de onda (ver Figura 26-6). O espectro é determinado pela sequência proteica, por meio da interação entre o

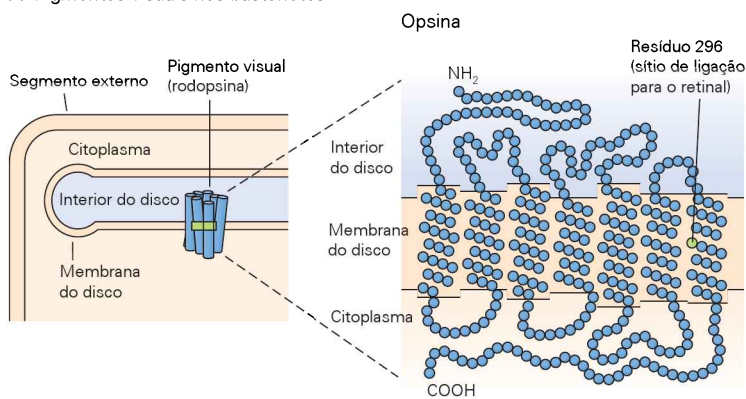
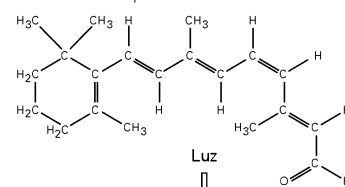
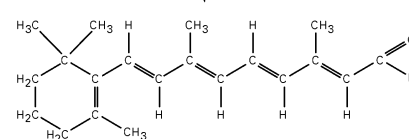
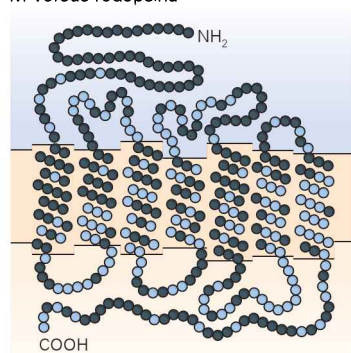
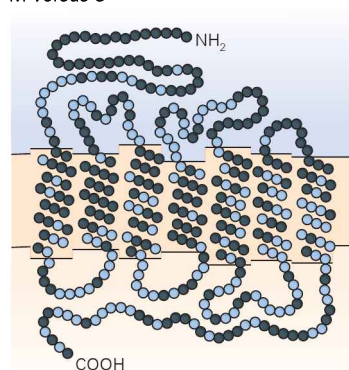
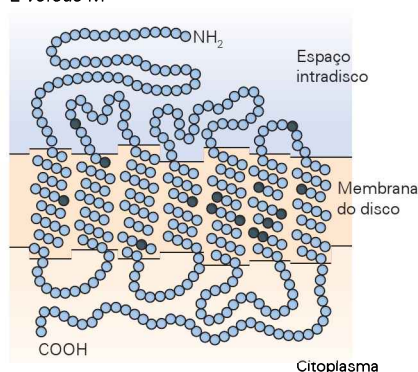



Figura 26-8 Estrutura dos pigmentos visuais.
A. A rodopsina, o pigmento visual em bastonetes, é o complexo covalente de uma proteína grande, a opsina, com um pequeno composto que absorve luz, o retinal. A opsina tem 348 aminoácidos, com uma massa molecular de aproximadamente 40.000 dáltons. Por sete vezes, ela atravessa a membrana do disco do bastonete. O retinal é covalentemente ligado a uma cadeia lateral da lisina 296 na sétima região transmembrana da proteína. A absorção de luz pelo 11-*cis* retinal causa uma rotação em torno da ligação dupla. Como o retinal adota a configuração mais estável *todo-trans*, isso provoca uma alteração conformacional na proteína, desencadeando os eventos subsequentes de transdução visual. (Adaptada, com permissão, de Nathans e Hogness, 1984.)
B. Sequências de aminoácidos dos pigmentos de cones e bastonetes. Os **círculos azuis** indicam aminoácidos idênticos; os **círculos pretos** indicam as diferenças. Os três tipos de opsinas dos cones se assemelham entre si e à rodopsina, o que sugere que todas as quatro evoluíram a partir de um precursor comum por duplicação e divergência. As opsinas L e M são mais estreitamente relacionadas, com identidade de 96% nas suas sequências de aminoácidos. Acredita-se que derivaram de um evento de duplicação de genes, cerca de 30 milhões de anos atrás, após os macacos do Velho Mundo, que têm três pigmentos, terem se separado dos macacos do Novo Mundo, que geralmente possuem apenas dois.

retinal e algumas cadeias laterais de aminoácidos próximos ao local de ligação. A luz vermelha excita os cones L mais do que os cones M, enquanto a luz verde excita mais os cones M. Por conseguinte, o grau relativo de excitação nesses tipos de cone contém informações sobre o espectro da luz, independentemente da sua intensidade. A comparação de sinais de diferentes tipos de cone pelo encéfalo é a base para a visão da cor.

Na visão noturna, somente os bastonetes são ativos, portanto todos os fotorreceptores funcionais têm o mesmo espectro de absorção. Uma luz verde, consequentemente, tem exatamente o mesmo efeito sobre o sistema visual que uma luz vermelha de maior intensidade. Uma vez que um sistema com um único tipo de fotorreceptores não pode distinguir o espectro de luz a partir de sua intensidade, "à noite, todos os gatos são pardos." Ao comparar a sensibilidade de um bastonete a diferentes comprimentos de onda de luz, obtém-se o espectro de absorção da rodopsina. É um fato notável que se possa medir essa propriedade molecular com precisão apenas questionando seres humanos a respeito do aparecimento de várias luzes coloridas (Figura 26-9). O estudo quantitativo da percepção – ou psicofísica – fornece informações semelhantes de outros mecanismos de processamento encefálico.

A rodopsina excitada ativa uma fosfodiesterase através de uma proteína G, a transducina

A rodopsina ativada, sob a forma de metarrodopsina II, difunde-se no interior da membrana do disco, onde encontra a transducina, um membro da família de proteínas G (Capítulo 11). Como no caso de outras proteínas G, a forma inativa de transducina liga uma molécula de difosfato de guanosina (GDP). A interação com metarrodopsina II promove a troca de GDP para trifosfato de guanosina (GTP). Isso conduz à dissociação das subunidades da transducina em uma subunidade α ativa ligada ao GTP (Tα-GTP), e as subunidades β e γ (Tβγ). A metarrodopsina II pode ativar centenas de moléculas de transducina adicionais, amplificando significativamente a resposta da célula.

Figura 26-9 Espectro de absorção da rodopsina. Este gráfico compara o espectro de absorção da rodopsina humana medido em uma cubeta e a sensibilidade espectral de observadores humanos a variações de estímulos de luz muito fraca. Os dados psicofísicos foram corrigidos para a absorção pelos meios oculares. (Reproduzida, com permissão, de Wald e Brown, 1956.)

A subunidade ativa da transducina Tα-GTP forma um complexo com uma fosfodiesterase de nucleotídeo cíclico, outra proteína associada à membrana do disco. Essa interação aumenta enormemente a velocidade pela qual a enzima hidrolisa GMPc em 5′-GMP. Cada molécula de fosfodiesterase pode hidrolisar mais de mil moléculas de GMPc por segundo, o que aumenta o grau de amplificação.

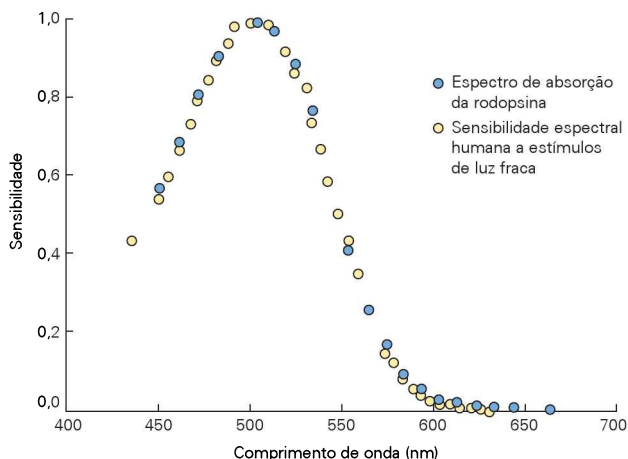
A concentração de GMPc controla a atividade dos canais ativados por GMPc na membrana plasmática do segmento externo. No escuro, quando a concentração de GMPc é alta, um considerável influxo de Na^+ através dos canais abertos mantém o potencial da membrana da célula em um nível despolarizado de cerca de –40 mV. Como consequência, o terminal sináptico da célula continuamente libera o neurotransmissor glutamato. A diminuição de GMPc mediada pela luz resulta no fechamento dos canais ativados por GMPc, resultando, assim, na redução do influxo dos íons Na^+ e na hiperpolarização da célula (Figura 26-7B1). A hiperpolarização retarda a liberação de neurotransmissor a partir do terminal do fotorreceptor, iniciando, assim, um sinal neuronal.

Múltiplos mecanismos desligam a cascata

A resposta de fotorreceptores a um único fóton deve ser terminada para que as células possam responder a outro fóton. A metarrodopsina II é inativada por meio de fosforilação por uma rodopsina-quinase específica, seguida pela ligação da proteína solúvel arrestina, que bloqueia a interação com a transducina.

A transducina ativa (Tα-GTP) tem uma atividade de GTPase intrínseca, que converte eventualmente o GTP ligado em GDP. A Tα-GDP libera a fosfodiesterase e se recombina com Tβγ, ficando novamente pronta para a excitação pela rodopsina. Uma vez que a fosfodiesterase foi inativada, a concentração de GMPc é restaurada por uma guanilato-ciclase que produz GMPc a partir de GTP. Nesse ponto, os canais de membrana se abrem, a corrente de Na^+ volta ao normal, e os fotorreceptores se despolarizam de volta ao potencial que apresentam durante o escuro.

Além desses mecanismos independentes que desligam os elementos individuais da cascata, um importante mecanismo de retroalimentação assegura que grandes respostas sejam terminadas mais rapidamente. Esse mecanismo é mediado pela mudança na concentração de Ca^{2+} na célula. Os íons cálcio entram na célula através de canais ativados por GMPc e são expelidos da célula por permutadores catiônicos rápidos. No escuro, a concentração intracelular de Ca^{2+} é elevada; contudo, durante a resposta da célula à luz, quando os canais ativados por GMPc estão fechados, o nível de Ca^{2+} cai rapidamente para uma pequena porcentagem do nível no escuro.

Essa redução na concentração de Ca^{2+} modula as reações bioquímicas em muitas formas (Figura 26-7B2). A fosforilação da rodopsina é acelerada por meio da ação da proteína de ligação ao Ca^{2+} recoverina sobre a rodopsina-quinase, reduzindo, assim, a ativação da transducina. A atividade da guanilato-ciclase é acelerada pelas proteínas de ativação da guanilato-ciclase dependentes de Ca^{2+}. Por fim, a afinidade do canal ativado por GMPc é aumentada

pela ação da Ca^{2+}-calmodulina. Todos esses efeitos promovem o retorno do fotorreceptor ao estado no escuro.

Defeitos na fototransdução causam doenças

Como não é de se surpreender, defeitos na maquinaria da fototransdução podem ter sérias consequências. Um defeito importante é a cegueira à cor, que resulta da perda ou anomalia nos genes para os pigmentos dos cones, como discutido a seguir.

A *cegueira estacionária noturna* ocorre quando a função dos bastonetes é perdida, mas a função dos cones permanece intacta. Essa doença é hereditária, e mutações foram identificadas em muitos componentes da cascata de fototransdução: na rodopsina, na transducina de bastonetes, na fosfodiesterase de bastonetes, na rodopsina-quinase e na arrestina. Em alguns casos, verifica-se que os bastonetes estão permanentemente ativados, como se estivessem expostos a uma luz ofuscante constante.

Infelizmente, muitos defeitos da fototransdução levam à *retinite pigmentosa*, uma degeneração progressiva da retina que acaba por resultar em cegueira. A doença tem várias formas, muitas das quais têm sido associadas a mutações que afetam a transdução de sinal nos bastonetes. Ainda não se sabe por que essas alterações na função levam à morte dos bastonetes e à subsequente degeneração dos cones.

As células ganglionares transmitem imagens neurais para o encéfalo

A camada de fotorreceptores produz uma representação neural relativamente simples da cena visual: neurônios em regiões iluminadas são hiperpolarizados, enquanto aqueles em regiões escuras são despolarizados. Uma vez que o nervo óptico tem apenas cerca de 1% de axônios comparado com o número de células receptoras, o circuito da retina deve editar a informação nos fotorreceptores antes que ela seja transportada para o encéfalo.

Esse passo constitui o *processamento visual de nível inferior*, o primeiro estágio de derivação de percepções visuais a partir do padrão de luz que incide sobre a retina. Para compreender esse processo seletivo é preciso primeiro entender a imagem neural que sai da retina e como as células ganglionares da retina respondem a vários padrões de luz.

Os dois tipos principais de células ganglionares são as células do tipo ON (LIGADAS) e as células do tipo OFF (DESLIGADAS)

Muitas células ganglionares da retina disparam potenciais de ação espontaneamente, mesmo na escuridão ou com iluminação constante. Se a intensidade da luz é subitamente aumentada, as chamadas células ON (LIGADAS) disparam mais rapidamente. Outras células ganglionares, as células OFF (DESLIGADAS), disparam mais lentamente ou cessam de disparar por completo. Quando a intensidade diminui novamente, as células ON disparam menos e as células OFF disparam mais. A eferência da retina inclui então duas representações complementares que diferem na polaridade da sua resposta à luz.

Este arranjo serve para comunicar rapidamente tanto aumento na luminosidade como um escurecimento na cena visual. Se a retina tivesse apenas as células ON, um objeto escuro seria codificado pela diminuição da frequência de disparos. Se as células ganglionares disparassem a uma frequência mantida de 10 potencias de ação por segundo e então diminuíssem esse ritmo de disparo, levaria cerca de 100 ms para o neurônio pós-sináptico perceber a mudança na frequência de potenciais de ação. Em contrapartida, um aumento na frequência de disparos para 200 potencias de ação por segundo é perceptível em apenas 5 ms.

Muitas células ganglionares respondem fortemente às margens da imagem

Para investigar as respostas das células ganglionares com mais detalhes, pode-se focar um pequeno ponto de luz em diferentes porções da retina para testar como os disparos da célula variam com a localização e o curso temporal do ponto de luz.

Uma célula ganglionar típica é sensível à luz em uma região compacta da retina perto do corpo celular, chamada de *campo receptivo* da célula. Dentro dessa área pode-se, muitas vezes, distinguir uma região *central* e uma região *periférica* em que a luz produz respostas opostas. Uma célula ON, por exemplo, dispara mais rápido quando um ponto brilhante atinge o centro do seu campo receptivo, mas diminui o seu disparo quando o ponto brilhante atinge a periferia. Se a luz abrange tanto o centro como a periferia, a resposta é muito mais fraca do que a da iluminação somente no centro. Um ponto brilhante no centro combinado com um anel escuro na periferia provoca disparo muito forte. Para uma célula OFF, essas relações são invertidas; a célula é fortemente excitada por um ponto escuro em um anel brilhante (Figura 26-10).

Os sinais de saída produzidos por uma população de células ganglionares da retina aumentam então as regiões de contraste espacial nos sinais de entrada, como uma margem entre duas áreas de diferentes intensidades, e dão menos ênfase a certas regiões de iluminação homogênea.

As informações eferentes das células ganglionares realçam as alterações temporais nos estímulos

Quando um estímulo eficaz de luz é apresentado, o disparo de uma célula ganglionar costuma aumentar rapidamente a partir do nível de repouso até um pico e, em seguida, relaxa a uma frequência intermédia. Quando o estímulo é desligado, a frequência de disparos decresce bruscamente e depois se recupera gradualmente, chegando ao nível de repouso.

A rapidez de declínio a partir do pico ao nível de repouso varia entre os tipos de células ganglionares. *Neurônios transientes* produzem uma salva de potenciais de ação apenas no início do estímulo, enquanto os *neurônios sustentados* mantêm uma frequência de disparos quase estacionária por vários segundos durante a estimulação (Figura 26-10).

Em geral, contudo, a eferência das células ganglionares realça alterações temporais nos estímulos visuais durante períodos de constante intensidade de luz. De fato, quando a imagem é estabilizada na retina com um dispositivo de rastreamento ocular, ela desaparece da visão em questão de segundos. Felizmente, isso nunca acontece na visão normal; mesmo quando se tenta fixar o olhar, pequenos mo-

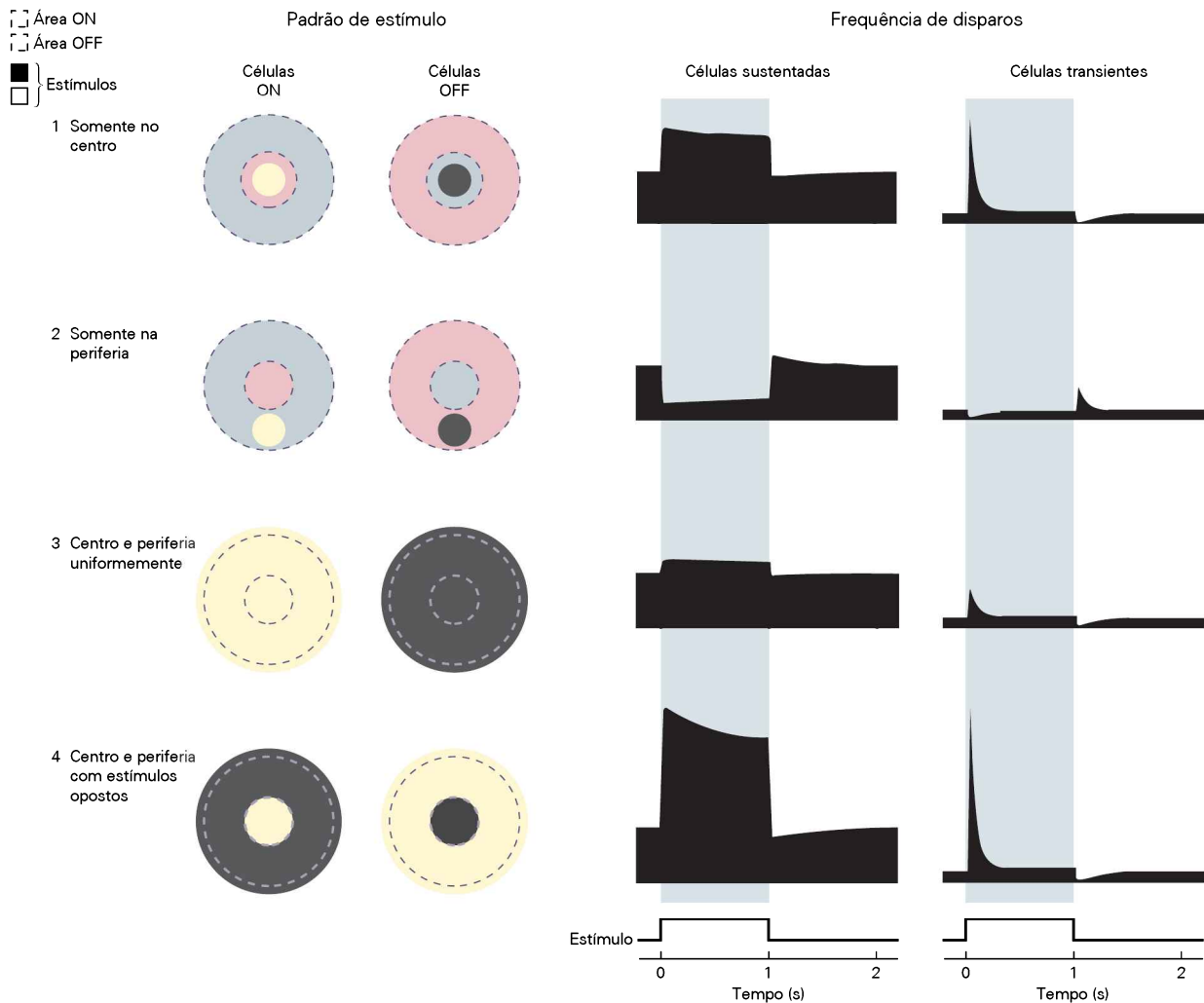



Figura 26-10 **Respostas de células ganglionares da retina com campos receptivos centro-periferia.** Nestas experiências idealizadas, o estímulo muda de um campo uniforme cinza para o padrão de regiões clara (amarelo) e escura (preto) indicadas no lado esquerdo. **1.** As células ON são excitadas por um ponto brilhante no centro do campo receptivo, e as células OFF por um ponto escuro. Em *células sustentadas*, a excitação persiste durante a estimulação, ao passo que, nas *células transientes*, uma breve salva de potencias de ação ocorre pouco após o início da estimulação. **2.** Se o mesmo estímulo que excita o centro é aplicado na periferia, o disparo é suprimido. **3.** A estimulação uniforme tanto no centro como na periferia provoca uma resposta semelhante à do centro, mas com uma amplitude muito menor. **4.** A estimulação do centro combinada com um estímulo oposto na periferia produz a resposta mais forte.

vimentos oculares automáticos (sacádicos) continuamente esquadrinham a imagem através da retina e evitam que o mundo desapareça.

As informações eferentes da retina realçam os objetos em movimento

Com base nessas observações, pode-se compreender de modo mais geral a resposta das células ganglionares às informações aferentes visuais. Por exemplo, um objeto em movimento provoca fortes disparos na população de células ganglionares perto das margens da imagem do objeto, porque estas são as únicas regiões de contraste espacial e as únicas regiões onde a luz muda de intensidade ao longo do tempo (Figura 26-11).

Pode-se imaginar por que a retina destaca essas características. O contorno de um objeto é particularmente útil para inferir a sua forma e identidade. Da mesma forma, objetos que se movem ou mudam de repente são mais dignos de atenção imediata do que aqueles que não o fazem. O processamento de retina, então, extrai da cena características de nível inferior que são úteis para orientar o comportamento e as transmite seletivamente para o encéfalo. De fato, a rejeição de características que são constantes no espaço ou no tempo é responsável pela sensibilidade espaço-temporal da percepção humana (Quadro 26-1).

Vários tipos de células ganglionares projetam-se para o encéfalo através de vias paralelas

Vários tipos diferentes de células ganglionares foram identificados com base nas suas formas e respostas à luz. As células ON e OFF são encontradas na retina de todos vertebrados, e na retina dos primatas encontram-

A Resposta da célula ON

B Previsão de modelo

Barra branca

Barra preta

50 potenciais de ação/s

1 s

0,5°

2°

5°

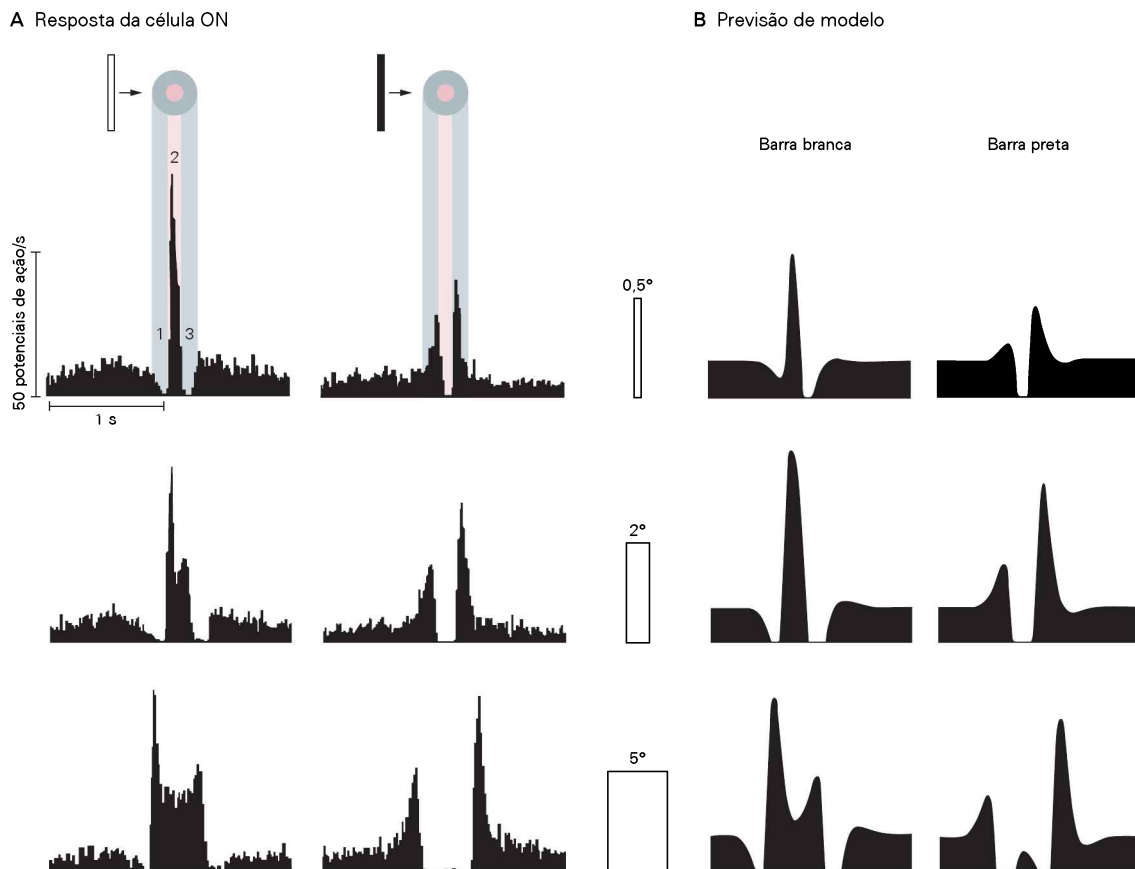



Figura 26-11 A representação de objetos em movimento pelas células ganglionares da retina.

A. A frequência de disparos de uma célula ganglionar ON na retina de gato em resposta a uma variedade de barras (branca ou preta, de larguras diferentes) deslocando-se através da retina. Cada barra move-se a 10° por segundo; 1 grau corresponde a 180 μm na retina. Em resposta à barra branca, a frequência de disparos primeiro diminui à medida que a barra passa sobre o campo receptivo periférico (**1**), aumenta à medida que a barra entra no centro (**2**) e diminui novamente quando a barra passa através da periferia pelo lado oposto (**3**). A barra preta provoca respostas de sinal oposto. Como células ganglionares da retina semelhantes a esta estão distribuídas ao longo de toda a retina, pode-se interpretar esta curva como uma fotografia instantânea da atividade em muitas células ganglionares diferentes, colocando no gráfico a frequência de disparos em função da localização na retina. Na verdade, essa é a representação neural da barra em movimento transmitida ao encéfalo. Uma população complementar de células ganglionares OFF (não mostrado aqui) transmite outra imagem neural em paralelo. Dessa forma ambas, bordas brilhantes e bordas escuras, podem ser sinalizadas por um forte aumento nos disparos de potencial de ação.

B. Um modelo simples de processamento pela retina, que incorpora o antagonismo centro-periferia e um filtro transiente temporal é utilizado para prever a frequência de disparos de células ganglionares. As previsões corroboram com as características essenciais de respostas na parte A. (Reproduzida, com permissão, de Rodieck, 1965.)

-se duas classes principais de células, as células de P e M, cada uma incluindo os tipos de célula ON *e* OFF (ver Figura 26-2B). A qualquer distância da fóvea, os campos receptivos das células M (do latim *magno* = grande) são muito maiores do que os das células P (do latim *parvo* = pequeno). As células M também têm respostas mais rápidas e mais transitórias do que as células P. Um tipo recentemente descoberto de células ganglionares é intrinsecamente sensível à luz, devido à expressão do pigmento visual melanopsina.

No total, cerca de 20 tipos de células ganglionares foram descritos. Cada tipo cobre a retina como ladrilhos, de forma que qualquer ponto da retina encontra-se dentro do centro do campo receptivo de pelo menos uma célula ganglionar. Pode-se considerar cada população separada como enviando uma representação neural distinta do campo visual ao encéfalo, onde o disparo de potenciais de ação de uma célula ganglionar individual representa um *pixel* na representação. Nessa visão, o nervo óptico transmite cerca de 20 representações neurais do mundo, que diferem na polaridade (ON ou OFF), na resolução espacial (fina ou grossa), na resposta temporal (sustentada ou transiente), nas filtragens espectrais (banda larga ou dominada por vermelho, verde ou azul), e na seletividade por outras características da imagem, como o movimento.

Essas representações neurais são direcionadas para vários centros visuais do encéfalo, incluindo o núcleo geniculado lateral do tálamo, um relé para o córtex visual; o colículo superior, uma região no mesencéfalo envolvida na atenção espacial e na orientação dos movimentos; o *pre-tectum*, envolvido no controle da pupila; o sistema óptico

Quadro 26-1 A sensibilidade espaço-temporal da percepção humana

Enquanto pequenos pontos de luz são úteis para a pesquisa dos campos receptivos de neurônios individuais, diferentes estímulos são necessários para aprender acerca da percepção visual humana. Um método para investigar como o sistema visual lida com padrões espaciais e temporais utiliza *estímulos gradeados*.

O sujeito olha para um visor no qual a intensidade varia em torno da média como uma função sinusoidal de espaço (Figura 26-12). Em seguida, o contraste do visor – definido como a amplitude pico a pico da curva sinusoidal dividida pela média – é reduzido a um limite no qual a grade é pouco visível. Então se repete essa medida para grades de frequências espaciais diferentes, medindo-se o limiar de contraste em cada caso.

Colocando em um gráfico o inverso deste limiar contra a frequência espacial, obtém-se a *curva de sensibilidade de contraste*, uma medida da sensibilidade da percepção visual a padrões de diferentes escalas (Figura 26-13A). Quando medida a uma intensidade de luz alta, a sensibilidade diminui drasticamente em altas frequências espaciais, com um limiar absoluto em cerca de 50 ciclos por grau. Essa sensibilidade é limitada essencialmente pela qualidade da imagem óptica e pelo espaçamento dos cones na fóvea (ver Figura 26-1C).

Curiosamente, a sensibilidade também diminui em frequências espaciais baixas. Os padrões com uma frequência de cerca de 5 ciclos por grau são mais visíveis. O sistema visual é dito ter comportamento *de filtro passa-banda*, porque rejeita todas, exceto uma, banda de frequências espaciais.

Pode-se medir a sensibilidade das células ganglionares individuais ao contraste espacial por meio da estimulação da retina de primatas com as mesmas figuras. Os resultados são semelhantes aos da percepção visual humana (Figura 26-13A), sugerindo que os efeitos perceptuais se originam na retina.

O comportamento de filtro passa-banda pode ser compreendido com base no antagonismo espacial nos campos receptivos centro-periferia (Figura 26-13B). Uma grade muito fina apresenta muitas listras escuras e claras no centro do campo receptivo; seus efeitos anulam um ao outro e, assim, não fornecem nenhuma excitação resultante. Com uma grade muito grossa, uma listra única pode cobrir tanto o centro como a periferia do campo receptivo, e seu antagonismo fornece novamente pouca excitação resultante das células ganglionares. A resposta mais forte é produzida por uma grade de frequência espacial intermediária que apenas cobre o centro com uma listra e a maior parte da periferia com listras de polaridade oposta.

Na luz fraca, a sensibilidade de contraste do sistema visual diminui, mas muito mais em altas do que em baixas frequências espaciais (Figura 26-13A). Assim, o pico de sensibilidade muda para baixas frequências espaciais, e, eventualmente, a curva perde seu pico completamente. Nesse estado, o sistema visual é chamado de comportamento *passa-baixa*, porque ele seletivamente passa estímulos de baixa frequência espacial. Tem sido demonstrado que os campos receptivos de células ganglionares perdem seu antagonismo periférico com pouca luz, o que pode explicar essa transição de filtro espacial passa-banda para filtro passa-baixa (Figura 26-13B).

Experimentos semelhantes podem ser feitos para testar a sensibilidade visual para padrões temporais. Aqui, a intensidade de um estímulo teste oscila de forma sinusoidal com o tempo, enquanto o contraste é gradualmente levado ao nível de limiar de detecção. Para os humanos, a sensibilidade ao contraste diminui drasticamente a frequências muito elevadas de oscilação, mas também diminui a frequências muito baixas (Figura 26-14A). A oscilação em aproximadamente 10 Hz é o estímulo mais eficaz. Encontra-se um comportamento semelhante de filtro passa-banda na sensibilidade de oscilação em células ganglionares da retina de macacos (Figura 26-14B).

A sensibilidade ao contraste temporal também depende do nível médio de iluminação. Para seres humanos, a frequência de oscilação ótima desloca-se para baixo, e o pico da curva torna-se menos proeminente em intensidades mais baixas de estímulo (Figura 26-14). O fato de que as células ganglionares da retina de primatas duplicam esse comportamento sugere que o processamento da retina limita a percepção visual nessas tarefas simples.

Frequência espacial baixa

Frequência espacial alta, alto contraste

Frequência espacial alta, baixo contraste

Figura 26-12 Figuras de grade sinusoidal usadas em experimentos psicofísicos com seres humanos. Estes estímulos são empregados nos experimentos discutidos na Figura 26-13.

Continua

Quadro 26-1 *Continuação*

A Sensibilidade de humanos e macacos B Sensibilidade do campo receptivo das células ganglionares

1 Seres humanos

2 Células ganglionares do macaco

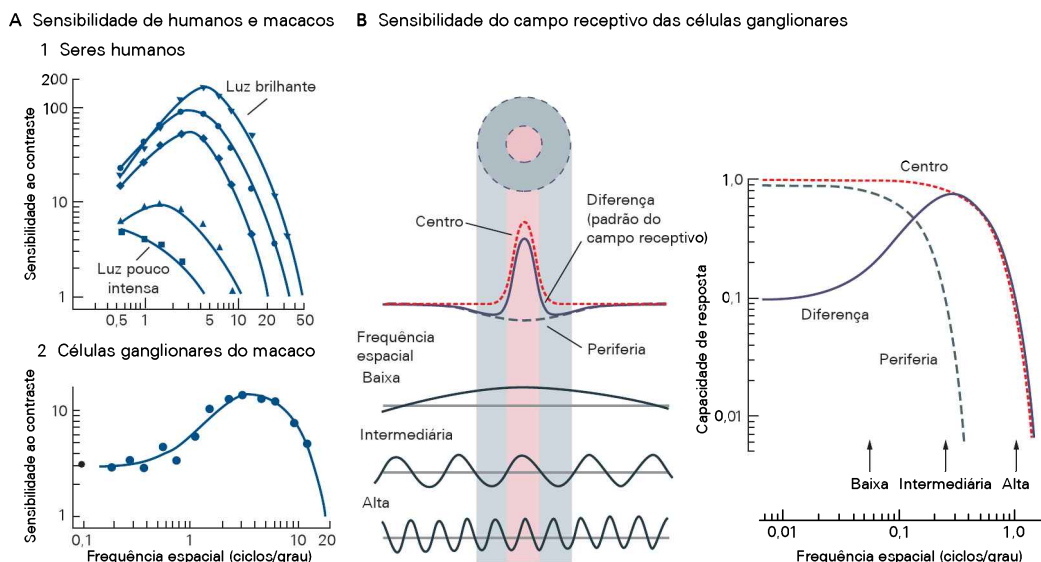



Figura 26-13 Sensibilidade ao contraste espacial.

A. 1. A sensibilidade de seres humanos ao contraste. Usando grades em diferentes frequências espaciais, o limiar de contraste necessário para a detecção foi medido e o inverso do valor de contraste foi representado graficamente contra a frequência espacial. As curvas foram obtidas em diferentes intensidades médias, diminuindo por fatores de 10 a partir da parte superior para a parte inferior da curva. (Reproduzida, com permissão, de DeValois, Morgan e Snodderly, 1974.) **2.** A sensibilidade ao contraste de células ganglionares do tipo P na retina de macaco medida em alta intensidade. Em cada frequência espacial, o contraste foi aumentado gradualmente até produzir uma modulação detectável de frequência de disparos do neurônio. O inverso do liminar de contraste foi colocado em um gráfico como na parte A. O ponto isolado à esquerda marca a sensibilidade na frequência espacial zero, um campo espacialmente uniforme. (Reproduzida, com permissão, de Derrington e Lennie, 1984.)

B. Estimulação de um campo receptivo centro-periferia com grades sinusoidais. A sensibilidade do neurônio à luz em diferentes pontos da retina é modelada como uma "diferença da gaussiana" de campo receptivo, com uma gaussiana estreita positiva para o centro excitatório e uma ampla gaussiana negativa para a periferia inibitória. Multiplicando a frequência espacial com o perfil do campo receptivo e integrando sobre todo o espaço, calcula-se a força de estímulo empregado por uma determinada grade. A sensibilidade resultante do campo receptivo às grades de diferentes frequências é mostrada no gráfico à direita. Em frequências espaciais baixas, a contribuição negativa da periferia cancela a contribuição do centro, provocando uma queda da curva de diferença. (Reproduzida, com permissão, de Enroth-Cugell e Robson, 1984.)

A Seres humanos B Células ganglionares de macaco

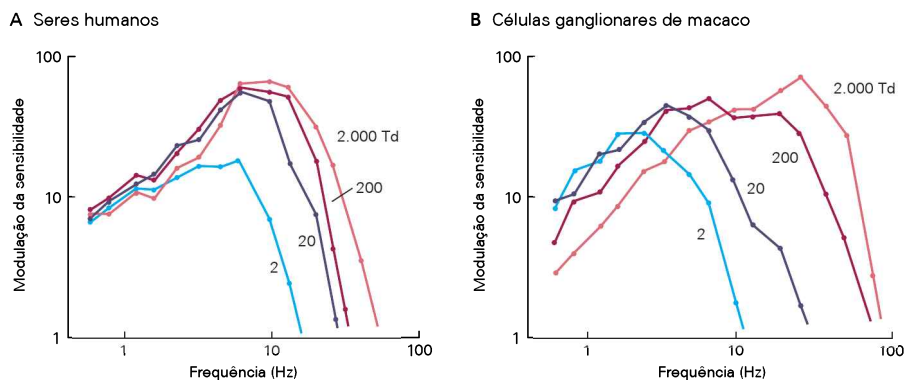



Figura 26-14 Sensibilidade ao contraste temporal. (Reproduzida, com permissão, de Lee et al., 1990).

A. Sensibilidade perceptiva de observadores humanos. Estas medidas são semelhantes às da Figura 26-13, mas o estímulo foi maior, 4,6° em diâmetro, com uma intensidade que varia de forma sinusoidal com o tempo, em vez de com o espaço. O inverso do contraste mínimo necessário para a detecção é representado graficamente contra a frequência de oscilação. A sensibilidade declina em ambas as frequências, altas e baixas. O nível médio de luz variou, diminuindo por fatores de 10 a partir do topo para baixo no traçado.

B. Sensibilidade das células ganglionares do tipo M da retina de macaco. Estes experimentos foram idênticos aos efetuados em seres humanos, na parte A. O limiar de detecção para a resposta neural foi definido como uma variação de 20 potenciais de ação por segundo na frequência de disparos da célula em fase com a oscilação.

acessório, que analisa o movimento próprio para estabilizar o olhar; e o núcleo supraquiasmático, um relógio central que orienta o ritmo circadiano e cuja fase pode ser definida por estímulos luminosos (Capítulo 51). Em muitos casos, o mesmo tipo de células ganglionares envia axônios colaterais para múltiplas áreas-alvo; células M, por exemplo, projetam-se para o tálamo e para o colículo superior.

Uma rede de interneurônios modela as informações eferentes da retina

Será agora considerado em maior detalhe o circuito básico da retina e como ele está envolvido nas intrincadas propriedades de resposta de células ganglionares da retina.

As vias paralelas se originam nas células bipolares

O fotorreceptor faz sinapses com as células bipolares e as células horizontais (ver Figura 26-3A). No escuro, os terminais sinápticos das células liberam glutamato continuamente. Na claridade, o fotorreceptor se hiperpolariza, menos Ca^{2+} entra no terminal, e o terminal libera menos glutamato. Os fotorreceptores não disparam potenciais de ação; assim como as células bipolares, eles liberam neurotransmissores de uma forma gradual, usando uma estrutura especializada, a *sinapse em fita*. De fato, a maior parte do processamento da retina é realizada com potenciais graduais de membrana: os potenciais de ação ocorrem apenas em certas células amácrinas e em células ganglionares.

As duas principais variedades de células bipolares, as células ON e OFF, respondem ao glutamato na sinapse por meio de mecanismos distintos. As células OFF usam receptores ionotrópicos, os canais de cátions ativados por glutamato, do tipo AMPA-cainato (AMPA = α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato). O glutamato liberado no escuro despolariza essas células. As células ON usam os receptores metabotrópicos acoplados a uma proteína G, cuja ação final é fechar os canais de cátions. A ativação desses receptores pelo glutamato hiperpolariza, assim, as células no escuro.

Células bipolares ON e OFF diferem em sua forma e especialmente nos níveis da camada plexiforme interna em que seus axônios terminam. Os axônios de células ON terminam na metade proximal (inferior), e os das células OFF na metade distal (superior) (Figura 26-15). Ali, elas formam conexões sinápticas específicas com as células amácrinas e as células ganglionares, cujas árvores dendríticas se ramificam em níveis específicos da camada plexiforme interna. As células bipolares ON excitam as células ganglionares ON, enquanto as células bipolares OFF excitam células ganglionares OFF (ver Figura 26-3A). Assim, as duas principais subdivisões de saída de sinal da retina, as vias ON e OFF, já são estabelecidas no nível das células bipolares.

Células bipolares também podem ser distinguidas pela morfologia de seus dendritos (Figura 26-15). Na região central da retina de primatas, a *célula bipolar anã* recebe aferências de um único cone e excita uma célula ganglionar do tipo P. Isso explica por que os centros dos campos receptivos das células P são tão pequenos. A *célula bipolar difusa* recebe aferências de muitos cones e excita uma célula ganglionar do tipo M. Assim, os centros dos campo receptivo das células M são muito maiores. Então, representações de estímulos na população de células ganglionares se originam em vias dedicadas de células bipolares, que são diferenciadas por suas conexões seletivas a fotorreceptores e alvos pós-sinápticos.

A filtragem espacial é realizada pela inibição lateral

Sinais nas vias paralelas verticais são modificados por interações laterais com células horizontais e amácrinas (ver Figura 26-3A). Células horizontais têm ampla arborização dendrítica que se espalha lateralmente na camada plexiforme externa. As extremidades desses dendritos fazem con-

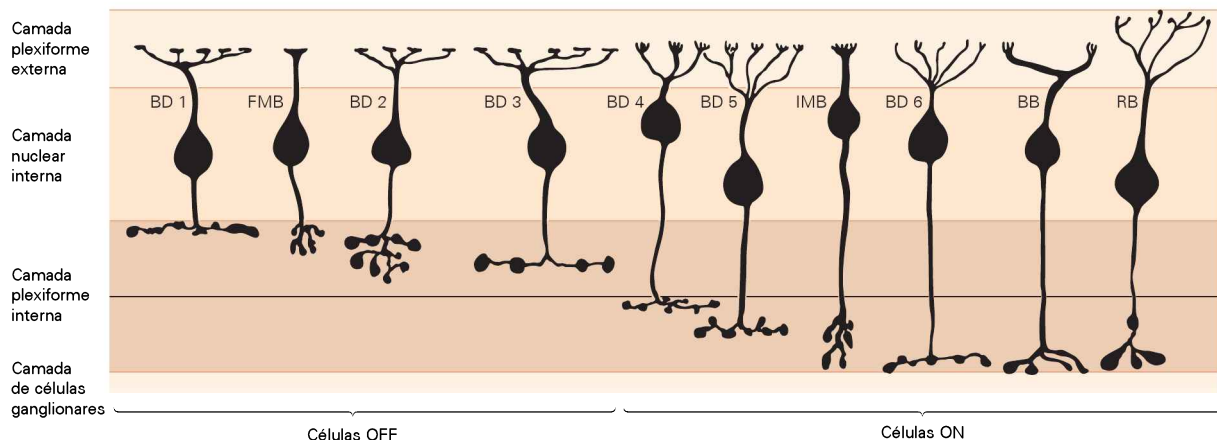



Figura 26-15 Células bipolares na retina de macaco. As células são dispostas de acordo com a profundidade de suas arborizações terminais na camada plexiforme interna. A linha horizontal, dividindo os níveis distal e proximal dessa camada, representa a fronteira entre os terminais axonais das células do tipo OFF e ON. As células bipolares com terminais axonais na metade superior (distal) são presumivelmente células OFF, e aquelas na metade inferior (proximal), células ON. Tipos de células são: células bipolares difusas (**BD**), bipolares anãs ON e OFF (**IMB**, **FMB**, de *invaginating midget bipolar* e *flat midget bipolar*), bipolar de cone S ON (**BB**), e bipolar de bastonete (**RB**). (Reproduzida, com permissão, de Boycott e Wässle, 1999.)

tato com fotorreceptores em terminais compartilhados com células bipolares. O glutamato liberado pelos fotorreceptores excita a célula horizontal. Além disso, células horizontais são acopladas eletricamente entre si através de junções comunicantes.

Uma célula horizontal mede efetivamente o nível médio de excitação da população de fotorreceptores em uma ampla região. Esse sinal é enviado de volta ao terminal do fotorreceptor através de uma sinapse inibitória. Assim, o terminal do fotorreceptor está sob duas influências opostas: luz que incide sobre o receptor o hiperpolariza, mas luz que cai sobre a região periférica o despolariza por meio das sinapses inversoras de sinal das células horizontais. Como resultado, a célula bipolar, que compartilha terminais glutamatérgicos do fotorreceptor com as células horizontais, possui uma estrutura de campo receptivo antagonista.

Esse antagonismo espacial no campo receptivo é reforçado pela inibição lateral a partir de células amácrinas na retina interna. Células amácrinas são neurônios sem axônios com dendritos que se ramificam na camada plexiforme interna. Cerca de 30 tipos de células amácrinas são conhecidos, alguns com pequena arborização de apenas dezenas de micrômetros de diâmetro, e outras com processos que se estendem por toda a retina. As células amácrinas geralmente recebem sinais excitatórios das células bipolares nas sinapses glutamatérgicas. Algumas células amácrinas retroalimentam diretamente a célula bipolar pré-sináptica em uma *sinapse recíproca inibitória.* Algumas células amácrinas estão eletricamente acopladas a outras do mesmo tipo, formando uma rede elétrica muito parecida com as células horizontais.

Por meio dessa rede inibitória, um terminal de célula bipolar pode receber inibição de outras células bipolares distantes, de uma maneira bastante análoga à inibição lateral dos terminais dos fotorreceptores (ver Figura 26-3A). Células amácrinas também inibem as células ganglionares da retina diretamente. Essas conexões laterais inibitórias contribuem substancialmente para o componente antagônico do campo receptivo das células ganglionares da retina.

A filtragem temporal ocorre nas sinapses e em circuitos de retroalimentação

Para muitas células ganglionares, uma mudança na intensidade da luz produz uma resposta transiente, um pico inicial de disparos que declina em um ritmo constante menor (ver Figura 26-10). Parte dessa sensibilidade se origina nos circuitos de retroalimentação negativa envolvendo células horizontais e amácrinas.

Por exemplo, uma súbita diminuição na intensidade da luz despolariza o terminal do cone, que excita a célula horizontal, que, por sua vez, repolariza o terminal do cone (ver Figura 26-3A). Uma vez que essa alça de retroalimentação envolve um pequeno atraso, a resposta de voltagem do cone chega ao pico abruptamente e, em seguida, estabiliza em um nível constante menor. Processamento semelhante ocorre nas sinapses recíprocas entre células bipolares e amácrinas na retina interna.

Em ambos os casos, o circuito inibição e atraso favorece aferências de mudanças rápidas sobre as de mudanças lentas. Os efeitos dessa filtragem, que podem ser observados na percepção visual, são mais pronunciados para grandes estímulos que ativam de maneira mais eficaz as redes de células horizontais e amácrinas. Por exemplo, um grande ponto pode ser visto facilmente quando oscila a uma frequência de 10 Hz, mas não a uma frequência baixa (ver Figura 26-14).

Além dessas propriedades do circuito, certos processos celulares contribuem para a definição da resposta temporal. Por exemplo, o receptor de glutamato tipo AMPA--cainato sofre uma forte dessensibilização. Um aumento súbito na concentração de glutamato no dendrito de uma célula bipolar ou ganglionar conduz a uma abertura imediata de receptores adicionais de glutamato. Uma vez que esses receptores dessensibilizam, a condutância pós-sináptica decresce novamente. O efeito é tornar uma resposta súbita mais transiente.

Circuitos da retina parecem envidar grandes esforços no sentido de acelerar suas respostas e enfatizar mudanças temporais. Uma razão provável para isso é que o primeiro neurônio no circuito da retina, o fotorreceptor, é excepcionalmente lento (ver Figura 26-7C). Após um estímulo luminoso, um cone leva cerca de 40 ms para chegar ao pico de resposta, um atraso intolerável para a função visual adequada. Por meio dos vários mecanismos de filtragem no circuito da retina, os neurônios subsequentes respondem sensivelmente durante a fase de aumento da resposta do cone. Na verdade, algumas células ganglionares têm um pico de resposta em apenas 20 ms após o estímulo. O processamento temporal na retina claramente ajuda a reduzir os tempos de reação visual, uma característica que prolonga a vida nas autoestradas atuais assim como nas savanas para os primeiros humanos.

A visão de cores começa nos circuitos seletivos aos cones

Ao longo da história, filósofos e cientistas têm sido fascinados pela percepção de cor. Esse interesse foi impulsionado pela relevância da cor na arte; mais tarde, por sua relação com as propriedades físicas da luz; e, finalmente, por interesses comerciais em televisão e fotografia. No século XIX, houve uma profusão de teorias para explicar a percepção das cores, das quais duas permanecem até hoje. Elas são baseadas na psicofísica, que colocou restrições fortes sobre os mecanismos neurais subjacentes.

Os primeiros experimentos sobre a combinação de cores mostrou que a percepção de qualquer luz pode ser obtida pela mistura de quantidades apropriadas de três luzes primárias. Thomas Young e Hermann von Helmholtz postularam a teoria tricromática da percepção da cor baseada na absorção de luz por três mecanismos, cada um com um espectro de sensibilidade diferente. Sabe-se, agora, que estes correspondem aos três tipos de cones (ver Figura 26-6), cuja medida de espectro de absorção explica completamente os resultados de combinação de cores, tanto em indivíduos normais como naqueles com anomalias genéticas nos genes dos pigmentos.

Para explicar a percepção de diferentes matizes, Ewald Hering propôs a teoria do processo oponente, posteriormente formalizada por Leo Hurvich e Dorothea Jameson. De acordo com essa teoria, a visão de cor envolve três processos que respondem de forma oposta à luz de diferen-

tes cores: (*a-a*) seria estimulada pela luz amarela e inibida pela luz azul; (*v-v*) estimulada pelo vermelho e inibida pelo verde; e (*b-p*) estimulada pelo branco e inibida pelo preto. Pode-se agora reconhecer alguns desses processos no circuito de pós-receptor da retina.

Nos 10° centrais da retina humana, uma única célula bipolar anã que recebe aferência de um único cone excita cada célula ganglionar do tipo P. Uma célula ganglionar L-ON, por exemplo, tem um centro de campo receptivo constituído de um único cone L e uma periferia antagonista envolvendo uma mistura de cones L e M. Quando estimulado com um grande ponto que se estende ao longo do centro e da periferia, esse neurônio é despolarizado pela luz vermelha e hiperpolarizado pela luz verde. Antagonismo semelhante vale para os outros três tipos de célula P: L-OFF, M-ON, e M-OFF. Essas células P enviam os seus sinais para as camadas parvocelulares do núcleo geniculado lateral.

Embora os cones S sejam relativamente raros, um tipo específico de célula bipolar S-ON coleta os seus sinais de forma seletiva e os transmite às células ganglionares do tipo pequena biestratificada. Uma vez que essa célula ganglionar também recebe excitação das células bipolares L-OFF e M-OFF, ela é despolarizada pela luz azul e hiperpolarizada pela luz amarela. Outro tipo de célula ganglionar apresenta uma característica oposta: S-OFF e (L+M)-ON. Esses sinais são transmitidos para as camadas coniocelulares do núcleo geniculado lateral.

As células M são excitadas por células bipolares difusas que, por sua vez, coletam aferências de muitos cones, independentemente do tipo de pigmento. Essas células ganglionares, portanto, têm grandes campos receptivos com amplo espectro de sensibilidade. Seus axônios projetam-se para as camadas magnocelulares do núcleo geniculado lateral.

Dessa forma, os sinais cromáticos são combinados e formatados pela retina para a transmissão ao tálamo e ao córtex. No córtex visual primário, esses sinais são recombinados de forma diferente, levando a uma grande variedade de esquemas de campo receptivos. Observa-se que apenas cerca de 10% dos neurônios corticais são preferencialmente excitados por contraste de cor, em vez de contraste de luminosidade. Isso provavelmente reflete o fato de que a visão de cor – apesar de seu grande apelo estético – contribui apenas com uma pequena parte para a aptidão em geral. Como ilustração disso, os indivíduos com cegueira para cores, que, de certa forma, perderam metade de seu espaço de cores, podem crescer sem perceber o defeito.

A cegueira congênita às cores aparece de várias formas

Poucas pessoas são verdadeiramente daltônicas (cegueira a cor) a ponto de serem inteiramente incapazes de distinguir uma mudança de cor a partir de uma alteração na intensidade de luz; contudo muitas pessoas têm problemas de visão de cores e têm dificuldades em fazer distinções que, para a maioria dos indivíduos, são triviais, como distinguir entre o vermelho e o verde. Essas anormalidades de visão de cores, na maioria, são congênitas e foram caracterizadas em detalhe; outras podem resultar de lesão ou doença do sistema visual.

O estudo da variação herdada da visão de cores tem contribuído de maneira importante para a compreensão dos mecanismos da visão normal de cores. A primeira informação importante, bem compreendida no século XIX, é que algumas pessoas possuem apenas duas classes de receptores em vez dos três da visão tricromática normal. Esses dicromatas acham difícil ou impossível distinguir algumas superfícies cujas cores parecem distintas para os tricromatas. O problema do dicromata é que cada função da refletância de superfície é representada por uma descrição de apenas dois valores, em vez de três valores, e essa descrição reduzida faz os dicromatas confundirem muito mais as superfícies do que os tricromatas. Testes simples para cegueira a cores demonstram esse fato. A Figura 26-16 mostra um exemplo a partir do teste de Ishihara, no qual os números definidos por pontos coloridos são vistos por tricromatas normais, mas não pela maioria dos dicromatas.

Quando uma pessoa com visão normal para as cores não consegue distinguir duas funções de refletância de superfície fisicamente diferentes, uma pessoa dicromata também não consegue distingui-las. Essa falha significa que cada classe de cone dá origem ao mesmo sinal ao absorver a luz refletida em cada superfície. Então, o fato de o dicromata ser confundido pelas mesmas superfícies que confundem um tricromata mostra que os cones no dicromata têm pigmentos normais.

Embora existam três formas de dicromacia, correspondendo à perda de cada um dos três tipos de cones, dois tipos são muito mais comuns. As formas mais comuns correspondem à perda dos cones L ou cones M e são chamadas de *protanopia* e *deuteranopia*, respectivamente. Prota-

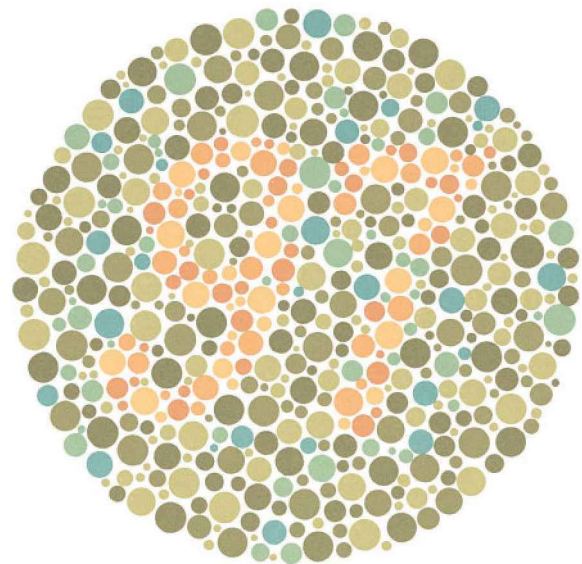



Figura 26-16 Um teste para algumas formas de cegueira a cores. Os números embutidos nesse padrão de cores podem ser distinguidos por pessoas com visão tricromática, mas não por determinados dicromatas, que tem deficiência na discriminação vermelho-verde. (Reproduzida, com permissão, de Ishihara, 1993.)

nopia e deuteranopia quase sempre ocorrem em homens, cada uma com frequência de cerca de 1%. As condições são transmitidas por mulheres que não são afetadas, e assim implicam genes no cromossomo X. Uma terceira forma de dicromacia, a *tritanopia*, menos comum, corresponde à perda ou falha na função do cone S. Ela afeta apenas cerca de 1 em cada 10 mil pessoas, afeta mulheres e homens com a mesma frequência e está relacionada a um gene no cromossomo 7.

Uma vez que os cones L e M existem em grande número, pode-se pensar que a perda de um ou de outro tipo prejudicaria a visão de forma mais ampla do que apenas o enfraquecimento da visão de cores. Na verdade, isso não acontece, porque o número total de cones L e M na retina de um dicromata não é alterado. Todas as células destinadas a serem um cone L ou M são provavelmente convertidas em cones L em deuteranopos e em cones M em protanopos.

Além das formas relativamente graves de cegueira a cores representadas pela dicromacia, existem formas mais leves, também afetando principalmente homens, que resultam em uma reduzida capacidade para distinguir diferentes funções de refletância que são facilmente distinguidas pelos tricromatas normais. Pessoas com essas deficiências mais leves são referidas como tricromatas anômalos, porque seus cones fornecem descrições de três valores da luz refletida por superfícies. Diferente dos dicromatas, eles distinguem as funções espectrais fisicamente diferentes distinguidas por uma pessoa tricromata normal.

Esses tricromatas anômalos têm cones cuja sensibilidade espectral difere dos cones em tricromatas normais. A tricromacia anômala ocorre em diferentes formas, correspondendo à substituição de um dos pigmentos de cone normais por uma proteína alterada com uma sensibilidade espectral diferente. Duas formas mais comuns, protanomalia e deuteranomalia, podem afetar, juntas, cerca de 7% dos homens e representam, respectivamente, a substituição dos cones L ou M por um pigmento com alguma sensibilidade espectral intermediária.

A ocorrência de defeitos de visão de cores hereditários ligados ao sexo aponta para o cromossomo X como o *locus* de genes que codificam os pigmentos visuais de cones L e M. Esses genes e as sequências de aminoácidos dos pigmentos que eles codificam foram agora identificados, em grande parte, pelo trabalho de Jeremy Nathans e seus colaboradores. Sua descoberta revela algumas complexidades interessantes na organização molecular relacionada à visão de cores. A clonagem molecular dos genes para pigmentos L e M mostra que os genes são muito semelhantes e dispostos de forma cabeça-cauda no cromossomo X (Figura 26-17A). Os pigmentos também têm estruturas muito semelhantes, diferindo em apenas 4% dos seus aminoácidos. As pessoas com visão normal possuem uma única cópia do gene para o pigmento L e de uma a três – chegando até cinco – cópias quase idênticas do gene para o pigmento M.

A proximidade e a similaridade desses genes parecem predispô-los a uma variedade de formas de recombinação, conduzindo ou à perda de um gene ou à formação de genes híbridos que representam as formas mais comuns de defeitos de distinção entre vermelho-verde (Figura 26-17B). O exame desses genes em dicromatas revela uma perda do gene para o pigmento L em protanopos e uma perda de um ou mais genes para o pigmento M em deuteranopos. Tricromatas anômalos tem genes híbridos L-M ou M-L que codificam os pigmentos visuais com sensibilidade espectral desviada; a extensão do desvio depende do ponto de recombinação. Em tritanopos, a perda da função do cone S surge de mutações no gene do pigmento S.

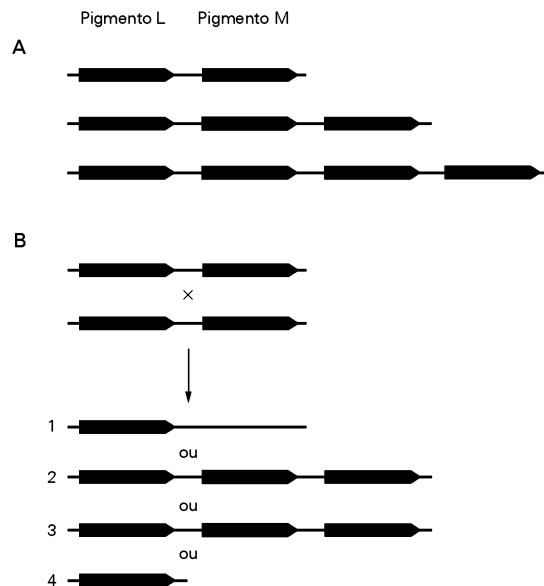



Figura 26-17 Genes dos pigmentos L e M no cromossomo X. **A.** Arranjo de genes dos pigmentos L e M em pessoas com visão de cor normal do sexo masculino. A base de cada seta corresponde à extremidade 5' do gene, e a ponta corresponde à extremidade 3'. Homens com visão de cor normal podem ter uma, duas ou três cópias do gene para o pigmento M no cromossomo X. (Adaptada, com permissão, de Nathans, Thomas e Hogness, 1986.) **B.** Uma vez que se encontram um ao lado do outro no cromossomo, os genes dos pigmento L e M podem sofrer recombinação que leva à geração de um gene híbrido (3 e 4) ou à perda de um gene (1), os padrões observados em homens com cegueira para cores. Recombinação espúria pode também causar a duplicação de genes (2), um padrão observado em algumas pessoas com visão de cor normal. (Adaptada, com permissão, de Stryer, 1988.)

Os circuitos de bastonetes e de cones se mesclam na retina interna

Para a visão em condições de pouca luz, a retina de mamíferos tem uma célula bipolar ON, que é exclusivamente conectada aos bastonetes (ver Figura 26-3B). Ao coletar aferências de até 50 bastonetes, essa célula bipolar pode reunir os efeitos das absorções dispersas de fóton único em um pequeno pedaço de retina. Esse neurônio é excitado pela luz e não há uma célula bipolar OFF correspondente dedicada aos bastonetes.

Diferente de todas as outras células bipolares, essa célula bipolar de bastonetes não entra em contato com as células ganglionares diretamente, mas, em vez disso, excita um neurônio específico chamado de célula amácrina AII. Essa célula amácrina recebe aferências de várias células bipolares de bastonetes e transmite a sua informação eferente a células bipolares de cones. Ela envia sinais excitatórios para células bipolares ON através de junções

comunicantes, e sinais inibitórios glicinérgicos para células bipolares OFF. Essas células bipolares de cones, por sua vez, excitam células ganglionares ON e OFF, como descrito. Assim, o sinal do bastonete é introduzido no sistema de cone após um desvio, envolvendo a célula bipolar de bastonetes e a célula amácrina AII, que produz as polaridades de sinal apropriadas para as vias de ON e OFF. O objetivo desses interneurônios adicionados pode ser o de permitir um maior agrupamento de sinais de bastonetes do que de cones.

Sinais dos bastonetes também entram no sistema de cone através de duas outras vias. Os bastonetes podem estimular cones vizinhos diretamente através de junções comunicantes elétricas e estabelecem conexões com uma célula bipolar OFF que atende principalmente aos cones. Uma vez que o sinal do bastonete atinge as células bipolares de cones através dessas vias, ele pode aproveitar-se do mesmo circuito intrincado da retina interna. Tem-se a impressão de que o sistema de bastonetes da retina dos mamíferos é um adendo evolutivo adicionado aos circuitos de cones.

A sensibilidade da retina se adapta às mudanças na iluminação

A visão opera sob diversas condições diferentes de iluminação. A intensidade da luz proveniente de um objeto depende da intensidade da luz incidente e da fração de luz refletida pela superfície do objeto, chamada de *refletância*. A série de intensidades encontrada em um dia é enorme, com variação abrangendo 10 ordens de grandeza, mas a maior parte dessa variação não é útil para o propósito de guiar o comportamento.

A intensidade de iluminação varia cerca de nove unidades logarítmicas, principalmente porque o planeta gira em torno do seu eixo, uma vez por dia, enquanto a refletância do objeto varia muito menos, cerca de uma ordem de grandeza em uma cena típica. Contudo, essa refletância é a quantidade de interesse para a visão, pois caracteriza os objetos e os distingue do plano de fundo. Na verdade, o sistema visual é extremamente bom no cálculo de refletâncias de superfície independentemente da intensidade de iluminação (Figura 26-18).

Quando a iluminação torna-se mais forte, todos os pontos da imagem na retina aumentam de intensidade pelo mesmo fator. Se a retina pode simplesmente reduzir a sua sensibilidade pelo mesmo fator, a representação neural da imagem na retina permaneceria inalterada no nível das células ganglionares e poderia ser processada pelo resto do encéfalo da mesma forma que antes da mudança de iluminação. Além disso, as células ganglionares da retina precisariam apenas codificar a variação em dez vezes da intensidade de imagem devido às diferentes refletâncias, em vez de uma série de 10 bilhões de vezes que inclui as variações de iluminação. Na verdade, a retina realiza um controle de ganho automático, chamado de *adaptação à luz*, que se aproxima da normalização ideal imaginada aqui.

A adaptação à luz é aparente no processamento da retina e na percepção visual

As respostas das células ganglionares da retina a vários raios de luz, com uma iluminação de fundo estacioná-

A B C x100

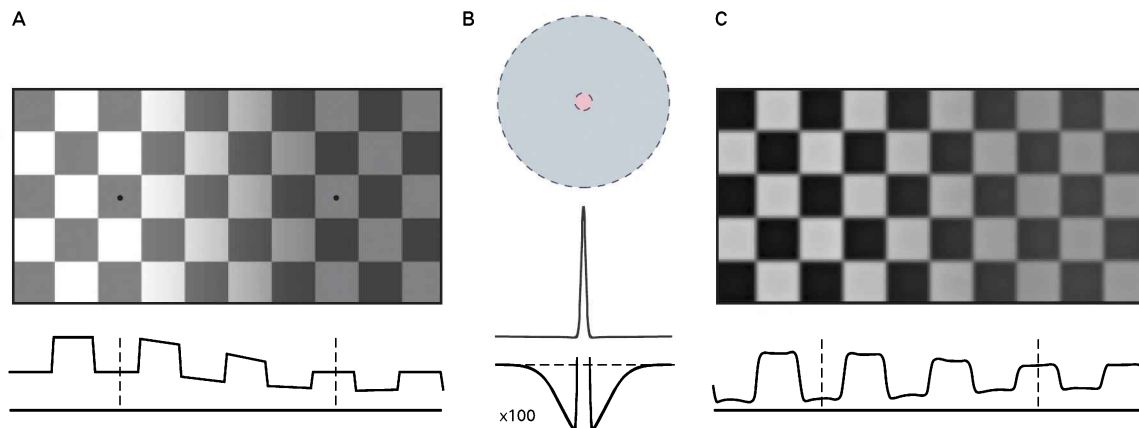



Figura 26-18 Uma ilusão de brilho.

A. Os dois ladrilhos marcados com pequenos pontos parecem ter brilho diferente, mas, na verdade, refletem a mesma intensidade de luz. (Para ver isso, dobre a página para que eles se toquem.) O traço embaixo do desenho mostra um perfil de intensidade de luz no nível dos pontos. Seu sistema visual interpreta esta imagem na retina como um padrão regular de ladrilhos sob iluminação gradual com uma sombra difusa na metade direita. O processamento perceptual tenta descontar essa sombra para extrair a refletância de superfície subjacente, e, portanto, atribui uma maior luminosidade à direita do que à esquerda. Como pode ser visto, esse processo é automático e não requer análise consciente.

B. O processamento na retina contribui para a percepção de "luminosidade" descontando da iluminação gradientes suaves da sombra e acentuando as margens entre os campos de xadrez. O perfil do campo receptivo para um neurônio visual com um centro excitatório e uma periferia inibitória é mostrado na parte superior. Como mostrado em um aumento de cem vezes na parte inferior, a periferia é fraca, mas estende-se por uma área muito maior do que o centro.

C. O resultado quando uma população de neurônios visuais com campos receptivos como em B processa a imagem em A. Essa operação – a convolução da imagem em A com o perfil em B – subtrai de cada ponto da aferência da imagem a intensidade média em uma grande região periférica. A imagem eferente perdeu, em grande parte, os efeitos de sombreamento, e os dois ladrilhos em questão, de fato, têm diferentes valores de claridade nesta representação.

ria, ajustam-se em uma curva sigmoidal (Figura 26-19A). Os estímulos luminosos mais fracos não evocam resposta, um aumento gradual na intensidade do estímulo luminoso provoca respostas graduadas, e os estímulos mais brilhantes provocam saturação. Quando a iluminação de fundo é aumentada, a curva de resposta mantém a mesma forma, mas é deslocada para intensidades de estímulos mais elevadas. Para compensar o aumento na iluminação de fundo, a célula ganglionar fica agora menos sensível às variações de luz: na presença de um fundo com iluminação elevada, uma mudança maior é necessária para causar a mesma resposta. Este deslocamento lateral da relação estímulo-resposta é uma característica da adaptação à luz na retina.

As consequências dessa mudança de ganho para a percepção visual humana são facilmente visíveis em experimentos psicofísicos. Quando uma pessoa é solicitada a detectar uma luz sobre um campo de fundo de iluminação constante, um fundo mais brilhante necessita de estímulos de luz mais brilhantes para detecção (Figura 26-19B). Sob o mecanismo de controle de ganho ideal discutido, dois

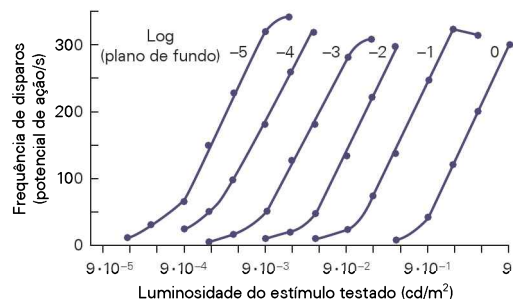
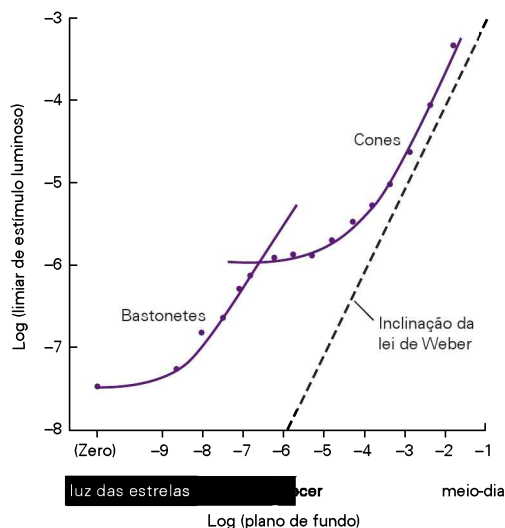
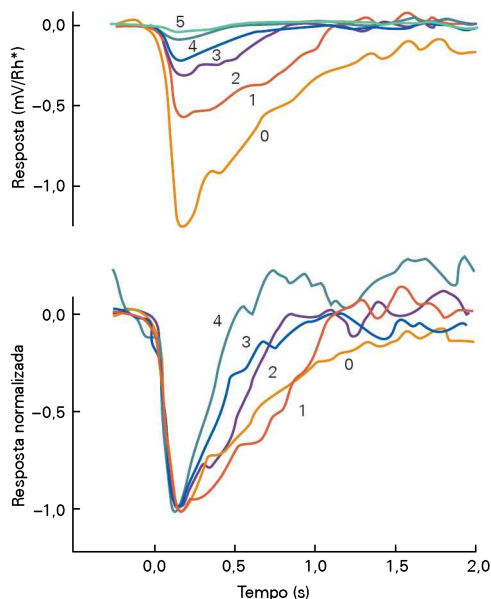



Figura 26-19 Adaptação de luz.

A. A adaptação à luz em uma célula ganglionar da retina de um gato. O campo receptivo foi iluminado uniformemente, com uma intensidade de fundo constante, e um ponto de teste foi incidido brevemente no centro do campo receptivo. O pico da frequência de disparos após o estimulo luminoso foi medido e representado graficamente em função do logaritmo da intensidade do estímulo luminoso. Cada curva corresponde a uma intensidade de fundo diferente, aumentando por fatores de 10 a partir da esquerda para a direita. (Reproduzida, com permissão, de Sakmann e Creutzfeldt, 1969.)

B. Adaptação à luz na visão humana. Um pequeno ponto de luz de teste foi incidido brevemente sobre um fundo iluminado de forma constante, e a intensidade na qual os seres humanos apenas detectaram o estímulo luminoso é colocada em um gráfico contra a intensidade de fundo. A curva tem dois ramos ligados por uma torção distinta: estes correspondem aos regimes de visão de bastonetes e cones. A inclinação da lei de Weber representa a idealização em que o limiar de intensidade é proporcional à intensidade do fundo. (Reproduzida, com permissão, de Wyszecki e Stiles, 1967.)

C. Adaptação à luz no macaco do gênero *Macaca*. O gráfico de cima mostra as respostas do bastonete de um macaco a estímulos luminosos incidentes em diferentes intensidades de fundo. A resposta da célula a um único fóton foi calculada a partir do registro do potencial de membrana, dividido pelo número de rodopsinas (Rh) ativadas pelo estímulo luminoso. O ganho da resposta de um único fóton diminui substancialmente com o aumento da intensidade de fundo. A intensidade de fundo, em fóton/μm^2/s, é 0 para o traçado 0, 3,1 para o traçado 1, 12 para o traçado 2, 41 para o traçado 3, 84 para o traçado 4, e 162 para o traçado 5. No gráfico de baixo, os mesmos dados (exceto para a menor resposta) são normalizados para a mesma amplitude, mostrando que o curso temporal da resposta a um único fóton acelera em alta intensidade. (Reproduzida, com permissão, de Schneeweis e Schnapf, 2000.)

estímulos produziriam a mesma resposta se provocassem a mesma mudança fracionada a partir da intensidade do fundo. Nesse caso, o limiar de intensidade do estímulo luminoso deve ser proporcional à intensidade do plano de fundo, uma relação conhecida como *lei de Weber de adaptação*, que se encontra ao considerar a sensibilidade somática (Capítulo 21). O sistema visual segue aproximadamente a lei de Weber: em todo o intervalo de visão, a sensibilidade diminui um pouco menos acentuadamente com o aumento da intensidade do plano de fundo (Figura 26-19B).

Controles de ganho múltiplos ocorrem dentro da retina

A adaptação à luz ocorre em múltiplos sítios dentro da retina que, juntos, produzem enormes mudanças no ganho requerido. Sob a luz das estrelas, um único bastonete é estimulado por um fóton apenas a cada poucos segundos, uma taxa insuficiente para alterar o estado de adaptação da célula. No entanto, a célula ganglionar da retina combina sinais de muitos bastonetes, recebendo, assim, um fluxo contínuo de sinais de fótons que pode provocar uma leve mudança de ganho dependente da luz na célula.

Sob intensidade mais elevada de luz, uma célula bipolar de bastonetes começa a se adaptar, alterando sua capacidade de resposta em função de nível médio de luz. Em seguida, atinge-se a intensidade de luz em que o ganho de bastonetes individuais diminui gradualmente. Acima dessa intensidade, os bastonetes se saturam: todos os seus canais dependentes de GMPc são fechados, e o potencial de membrana já não responde ao estímulo de luz. Nesse momento, por volta do amanhecer, as células muito menos sensíveis, os cones, estão sendo estimuladas de forma eficaz e, gradualmente, tomam o lugar dos bastonetes. À medida que a iluminação aumenta ainda mais em direção ao meio-dia, a adaptação à luz resulta principalmente da mudança de ganho nos cones.

Os mecanismos celulares de adaptação à luz são bem esclarecidos para os fotorreceptores. As vias de retroalimentação dependentes de Ca^{2+} discutidas têm um papel proeminente. Deve-se lembrar de que um estímulo de luz fecha os canais ativados por GMPc, e a diminuição de Ca^{2+} intracelular resultante acelera diversas reações bioquímicas que encerram a resposta ao estímulo luminoso (ver Figura 26-7B). Quando a iluminação é contínua, a concentração de Ca^{2+} permanece baixa, e, portanto, todas essas reações estão em estado estacionário, reduzindo o ganho e acelerando o curso temporal de resposta do receptor a luz (Figura 26-19C). Como resultado, o fotorreceptor adaptado à luz pode responder a variações bruscas de intensidade muito mais rapidamente. Isso tem consequências importantes para a percepção visual humana; a sensibilidade ao contraste a estímulos luminosos de alta frequência aumenta com a intensidade, um efeito observado em células ganglionares da retina em primatas (ver Figura 26-14).

A adaptação à luz altera o processamento espacial

Além da sensibilidade e da velocidade de resposta da retina, a adaptação à luz também altera as regras do processamento espacial. Em ambientes claros, muitas células ganglionares têm uma estrutura centro-periférica nítida em seus campos receptivos (ver Figura 26-10). À medida que a luz diminui, a periferia antagônica torna-se ampla e fraca e finalmente desaparece. Sob essas condições, as células ganglionares tornam-se mais envolvidas com o acúmulo dos raros fótons sobre o seu campo receptivo do que com a computação de gradientes locais de intensidade. Essas alterações nas propriedades do campo receptivo ocorrem devido a alterações na inibição lateral produzidas pelas redes de células horizontais e amácrinas (ver Figura 26-3). Um importante regulador desses processos é a dopamina, liberada de uma forma dependente da luz por células amácrinas especializadas.

Esses efeitos da retina deixam a sua assinatura na percepção humana. Em ambientes claros, o sistema visual prefere grades finas a grades grossas. Contudo, com pouca luz, os indivíduos são mais sensíveis a grades grossas: com a perda do antagonismo centro-periferia, as baixas frequências espaciais não são mais atenuadas (ver Quadro 26-1 e Figura 26-13).

Como conclusão, a adaptação à luz tem dois papéis importantes. Um é o descarte de informação sobre a intensidade da luz do ambiente, enquanto mantém a informação sobre as refletâncias do objeto. O outro é a combinação do pequeno intervalo dinâmico de disparo de uma célula ganglionar da retina com a ampla gama de intensidades de luz no meio ambiente. A retina precisa realizar essas grandes mudanças de ganho com sinais neuronais graduados antes que os potenciais de ação sejam produzidos em fibras do nervo óptico, pois as suas frequências de disparos podem variar de forma eficaz ao longo de apenas duas ordens de magnitude. De fato, a necessidade fundamental de adaptação à luz pode ser o motivo pelo qual o circuito neural reside no olho e não na outra extremidade do nervo óptico, o encéfalo.

Visão geral

A retina transforma padrões de luz projetados em fotorreceptores em sinais neurais que são transmitidos através do nervo óptico até centros visuais especializados no encéfalo. Diferentes populações de células ganglionares transmitem várias representações neurais da imagem na retina ao longo de vias paralelas.

Ao enviar suas eferências, a retina descarta grande parte da informação disponível de estímulos no nível do receptor e extrai certas características de nível inferior do campo visual útil para o sistema visual central. A resolução espacial fina é mantida apenas em uma zona estreita no centro do olhar. Gradientes de intensidade na imagem, como as margens de um objeto, são enfatizados ao longo de porções espacialmente uniformes; mudanças temporais são reforçadas sobre partes imutáveis da cena.

A retina se adapta de forma flexível às mudanças nas condições de visão, sobretudo às grandes alterações diurnas de iluminação. Com o aumento do nível médio de luz, a retina torna-se progressivamente menos sensível, de modo que a resposta a uma mudança fracionada na intensidade é quase independente da iluminação geral. Informações sobre o nível absoluto de luz são amplamente descartadas, favorecendo a posterior análise de refletância de objetos dentro da cena.

A transdução de estímulos luminosos começa no segmento externo da célula fotorreceptora, quando uma molécula de pigmento absorve um fóton. Isso inicia uma cascata de amplificação mediada por proteína G que, em última análise, reduz a condutância da membrana, hiperpolariza os fotorreceptores e diminui a liberação de glutamato na sinapse. Múltiplos mecanismos de retroalimentação, em que o Ca^{2+} intracelular tem um papel importante, servem para inativar as enzimas da cascata e terminar a resposta à luz.

Os fotorreceptores bastonetes são eficientes coletores de luz e servem à visão noturna. Cones são muito menos sensíveis e funcionam durante o dia. Eles fazem sinapse em células bipolares que, por sua vez, excitam as células ganglionares. Os bastonetes conectam-se a células bipolares especializadas para bastonetes, cujos sinais são transmitidos através das células amácrinas às células bipolares de cones. Essas vias verticais excitatórias são moduladas por conexões horizontais que são principalmente inibitórias. Por meio dessas redes laterais, a luz no campo receptivo periférico de uma célula ganglionar neutraliza o efeito de luz no centro. Os mesmos circuitos de retroalimentação negativa também acentuam a resposta transiente das células ganglionares.

Como será visto nos próximos capítulos, a segregação de informações em vias paralelas e o ajuste de propriedades de resposta por conexões laterais inibitórias são princípios organizacionais pervasivos no sistema visual.

Markus Meister
Marc Tessier-Lavigne

Leituras selecionadas

Dacey DM. 2004. Origins of perception: retinal ganglion cell diversity and the creation of parallel visual pathways. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences*, pp. 281–301. Cambridge, MA: MIT Press.

Dowling JE. 1987. *The Retina: An Approachable Part of the Brain.* Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y. 2001. Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117–151.

Gollisch T, Meister M. 2010. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. Neuron 65:150–164.

Lee BB. 1996. Receptive field structure in the primate retina. Vision Res 36:631–644.

MacNeil MA, Brown SP, Rockhill RL, Masland RH. 2000. Retinal cell mosaics and neurotransmitters. In: DM Albert, FA Jakobiec (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*, pp. 1729–1745. Philadelphia: Saunders.

Meister M, Berry MJ. 1999. The neural code of the retina. Neuron 22:435–450.

Oyster CW. 1999. *The Human Eye: Structure and Function.* Sunderland, MA: Sinauer.

Roof DJ, Makino CL. 2000. The structure and function of retinal photoreceptors. In: DM Albert, FA Jakobiec (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*, pp. 1624–1673. Philadelphia: Saunders.

Shapley R, Enroth-Cugell C. 1984. Visual adaptation and retinal gain controls. Prog Retin Eye Res 3:263–346.

Wandell BA. 1995. *Foundations of Vision.* Sunderland, MA: Sinauer.

Wässle, H. 2004. Parallel processing in the mammalian retina. Nat Rev Neurosci 5:747–757.

Referências

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2008. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. New York: Garland Science.

Boycott B, Wässle H. 1999. Parallel processing in the mammalian retina: the Proctor Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 40:1313–1327.

Boycott BB, Dowling JE. 1969. Organization of the primate retina: light microscopy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 255:109–184.

Curcio CA, Hendrickson A. 1982. Organization and development of the primate photoreceptor mosaic. Prog Retinal Res 10:89–120.

De Valois RL, Morgan H, Snodderly DM. 1974. Psychophysical studies of monkey vision. 3. Spatial luminance contrast sensitivity tests of macaque and human observers. Vision Res 14:75–81.

Derrington AM, Lennie P. 1984. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. J Physiol 357:219–240.

Enroth-Cugell C, Robson JG. 1984. Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. Invest Ophthalmol Vis Sci 25:250–267.

Hurvich LM. 1981. *Color Vision.* Sunderland, MA: Sinauer.

Ishihara S. 1993. Ishihara's Tests for Colour-blindness. Tokyo: Kanehara & Co.

Lee BB, Pokorny J, Smith VC, Martin PR, Valberg A. 1990. Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. J Opt Soc Am A 7:2223–2236.

Nathans J, Hogness DS. 1984. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. Proc Natl Acad Sci U S A 81:4851–4855.

Nathans J, Thomas D, Hogness DS. 1986. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. Science 232:193–202.

O'Brien DF. 1982. The chemistry of vision. Science 218:961–966.

Polyak SL. 1941. *The Retina.* Chicago: Univ of Chicago Press.

Rodieck RW. 1965. Quantitative analysis of cat retinal ganglion cell response to visual stimuli. Vision Res 5:583–601.

Sakmann B, Creutzfeldt OD. 1969. Scotopic and mesopic light adaptation in the cat's retina. Pflügers Arch 313:168–185.

Schnapf JL, Kraft TW, Nunn BJ, Baylor DA. 1988. Spectral sensitivity of primate photoreceptors. Vis Neurosci 1:255–261.

Schneeweis DM, Schnapf JL. 1995. Photovoltage of rods and cones in the macaque retina. Science 268:1053–1056.

Schneeweis DM, Schnapf JL. 2000. Noise and light adaptation in rods of the macaque monkey. Vis Neurosci 17:659–666.

Solomon GS, Lennie P. 2007. The machinery of color vision. Nat Rev Neurosci 8:276–286.

Stryer L. 1988. *Biochemistry*, 3rd ed. New York: Freeman.

Wade NJ. 1998. *A Natural History of Vision.* Cambridge: MIT Press.

Wald G, Brown PK. 1956. Synthesis and bleaching of rhodopsin. Nature 177:174–176.

Wyszecki G, Stiles WS. 1982. *Color Science: Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulas*, Chapter 7 "Visual Thresholds." New York: Wiley.

Young RW. 1970. Visual cells. Sci Am 223:80–91.

27

Processamento visual de nível intermediário e primitivos visuais

COMO VISTO NO CAPÍTULO ANTERIOR, o olho não é uma simples câmera, mas, sim, constituído de circuitos retinianos sofisticados que decompõem a imagem da retina em sinais que representam o contraste e o movimento. Esses dados são transmitidos pelo nervo óptico até o córtex visual primário, que usa essas informações para analisar a forma dos objetos. Primeiro, ele identifica os limites dos objetos, representados por inúmeros segmentos curtos, cada um com uma orientação específica. O córtex, então, integra essa informação em uma representação de objetos específica, um processo conhecido como *integração de contorno.*

Esses dois passos, análise local de integração e orientação de contorno, exemplificam dois estágios distintos do processamento visual. A computação da orientação local é um exemplo de processamento visual de nível inferior, o que está relacionado com a identificação de elementos locais da estrutura com a luz do campo visual. A integração de contorno é um exemplo de processamento visual de nível intermediário, o primeiro passo na geração de uma representação de um campo visual unificado. Nos estágios iniciais de análise no córtex cerebral, esses dois níveis de processamento são realizados em conjunto.

Uma cena visual compreende muitos milhares de segmentos de linha e superfícies. O processamento visual de nível intermediário está relacionado com a determinação de quais limites e superfícies pertencem a objetos específicos e quais fazem parte do plano de fundo (ver Figura 25-4). Esse processamento também está envolvido na distinção entre a luminosidade e a cor de uma superfície a partir da intensidade e do comprimento de onda da luz refletida por essa superfície. As características físicas da luz refletida resultam tanto da intensidade e do equilíbrio de cor da luz que ilumina a superfície como da cor da superfície. Para determinar-se a cor real da superfície de um único objeto, é necessária a comparação dos comprimentos de onda da luz refletida de várias superfícies em uma cena.

O processamento visual de nível intermediário, portanto, envolve a reunião de elementos locais de uma imagem em uma percepção unificada de objetos e de plano de fundo. Embora a determinação de quais elementos pertencem a um único objeto seja um problema altamente complexo, com potencial para um número astronômico de soluções, o encéfalo tem uma lógica interna que lhe permite fazer suposições sobre as prováveis relações espaciais entre os elementos. Em certos casos, essas regras inerentes podem levar a uma ilusão de contornos e superfícies que realmente não existem no campo visual (Figura 27-1).

Primeiro, o contexto desempenha um papel importante na superação da ambiguidade nos sinais provenientes da retina. A forma como uma característica visual é percebida depende de tudo o que envolve aquela característica. A percepção de um ponto ou de uma linha depende de como esse objeto é relacionado de forma perceptiva a outras ca-

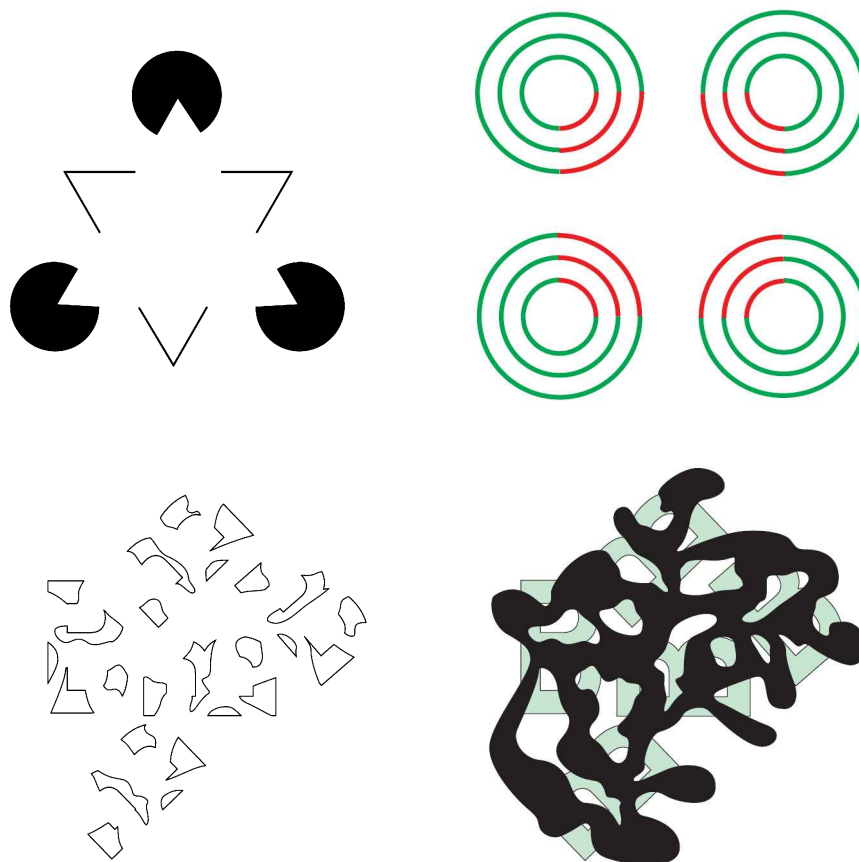
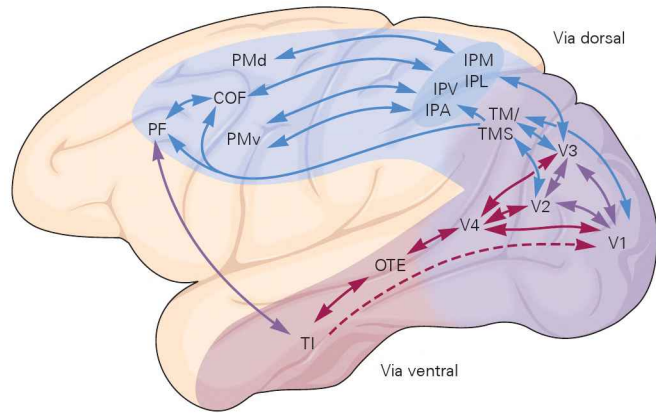



Figura 27-1 Contornos ilusórios e percepção de preenchimento. O sistema visual utiliza informações sobre orientação local e contraste para construir os contornos e as superfícies de objetos. Esse processo construtivo pode conduzir à percepção de contornos e superfícies que não aparecem no campo visual, incluindo aqueles observados em figuras ilusórias. No triângulo ilusório de Kanizsa (**parte superior à esquerda**), percebem-se fronteiras contínuas que se prolongam entre os vértices de um triângulo branco, mesmo que apenas os elementos de contorno real sejam aqueles formados pelas figuras do tipo *Pac-Man* e os ângulos agudos. As partes interna e externa do quadrado rosa ilusório (**parte superior à direita**) são da mesma cor branca que a página, mas é percebida uma superfície rosa transparente contínua dentro do quadrado. Como se vê nas figuras inferiores, integração de contorno e segmentação de superfície também podem ocorrer por meio de oclusão de superfícies. As formas irregulares à esquerda não parecem estar relacionadas, mas, quando uma área preta de oclusão parcial é sobreposta (**à direita**), as formas irregulares são facilmente vistas como fragmentos da letra B.

racterísticas visuais. Assim, a resposta de um neurônio do córtex visual depende do contexto: tanto da presença de contornos e superfícies fora do campo receptivo da célula como dos atributos dentro dele. Segundo, as propriedades funcionais de neurônios no córtex visual são altamente dinâmicas e podem ser alteradas por experiência visual ou aprendizado perceptivo. Finalmente, o processamento visual no córtex está sujeito à influência das funções cognitivas, especialmente atenção, expectativa e "tarefa perceptiva", ou seja, o engajamento ativo na discriminação ou detecção visual. A interação entre esses três fatores – contexto visual, mudanças dependentes de experiência no circuito cortical e expectativa – é essencial na análise de cenas complexas pelo sistema visual.

Neste capítulo, examina-se como a análise pelo encéfalo das características locais em uma cena visual – ou *primitivos visuais* – prossegue em paralelo com a análise de características mais globais. Os primitivos visuais incluem contraste, orientação de linhas, brilho, cor, movimento e profundidade.

Cada tipo de primitivo visual está sujeito à ação integrada do processamento de nível intermediário. Linhas com orientações específicas são integradas em contornos de objetos, informações de contraste local em luminosidade de superfícies, seletividade de comprimentos de onda na constância de cores e na segmentação de superfícies, e seletividade direcional no movimento do objeto. A análise dos primitivos visuais começa na retina, com a detecção de brilho e cor e continua no córtex visual primário com a análise de orientação, da direção do movimento e da profundidade estereoscópica. Propriedades relacionadas com processamento visual de nível intermediário são analisadas em conjunto com primitivos visuais no córtex visual, iniciando no córtex visual primário (V1), que desempenha um papel na integração de contorno e segmentação de superfícies. Outras áreas do córtex visual são especializadas em diferentes aspectos dessa tarefa: V2 analisa propriedades relacionadas com superfícies de objetos, V4 integra informações sobre cor com forma do objeto, e V5 – a área temporal média ou TM – integra sinais de movimento no espaço (Figura 27-2).

Figura 27-2 Áreas corticais envolvidas no processamento visual de nível intermediário. Muitas áreas corticais no macaco, incluindo V1, V2, V3, V4 e área temporal média (**TM**), estão envolvidas na integração de sinais locais para a construção de contornos e superfícies e para a separação entre primeiro plano e plano de fundo. As áreas sombreadas estendem-se para os lobos frontal e temporal, porque eferências cognitivas dessas áreas, incluindo a atenção, a expectativa e a tarefa de percepção, contribuem para o processo de segmentação de cena. (**COF**, campos oculares frontais; **IPA**, córtex intraparietal anterior; **IPL**, córtex intraparietal lateral; **IPM**, córtex intraparietal medial; **IPV**, córtex intraparietal ventral; **TI**, córtex temporal inferior; **TMS**, córtex temporal medial superior; **TM**, córtex temporal médio; **OTE**, córtex occipitotemporal; **PF**, córtex pré-frontal; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **V1**, **V2**, **V3**, **V4**, áreas visuais primária, secundária, terciária e ternária.)

Os modelos internos de geometria de objetos ajudam o encéfalo a analisar formas

A primeira etapa para determinar o contorno de um objeto é a identificação da orientação das partes locais do contorno. Essa etapa começa em V1, que desempenha um papel crítico na análise local e global da forma.

Neurônios no córtex visual respondem seletivamente a características locais específicas do campo visual, incluindo orientação, disparidade binocular ou profundidade, e direção do movimento, bem como às propriedades já analisadas na retina e no núcleo geniculado lateral, como contraste e cor. A seletividade de orientação, a primeira propriedade emergente identificada nos campos receptivos de neurônios corticais, foi descoberta por David Hubel e Torsten Wiesel, em 1959.

Neurônios do núcleo geniculado lateral têm campos receptivos circulares, com uma organização de centro-periferia (ver Capítulo 25). Eles respondem aos contrastes de claro-escuro de margens ou linhas no campo visual, mas não são seletivos para as orientações das referidas margens. No córtex visual, no entanto, os neurônios respondem seletivamente a linhas com orientações específicas. Cada neurônio responde a uma estreita gama de orientações, cerca de 40°, e neurônios diferentes respondem de forma ótima a orientações distintas. Agora existem boas evidências para a ideia, proposta inicialmente por Hubel e Wiesel, de que essa seletividade de orientação reflita o arranjo das aferências vindas de células do núcleo geniculado lateral. Cada neurônio de V1 recebe aferências de vários neurônios vizinhos no núcleo geniculado lateral, cujos campos receptivos centro-periféricos são alinhados de modo a representar determinado eixo de orientação (Figura 27-3).

Dois tipos principais de neurônios seletivos à orientação foram identificados. As *células simples* têm campos receptivos divididos nas sub-regiões ON (LIGADA) e OFF (DESLIGADA) (Figura 27-4). Quando um estímulo visual,

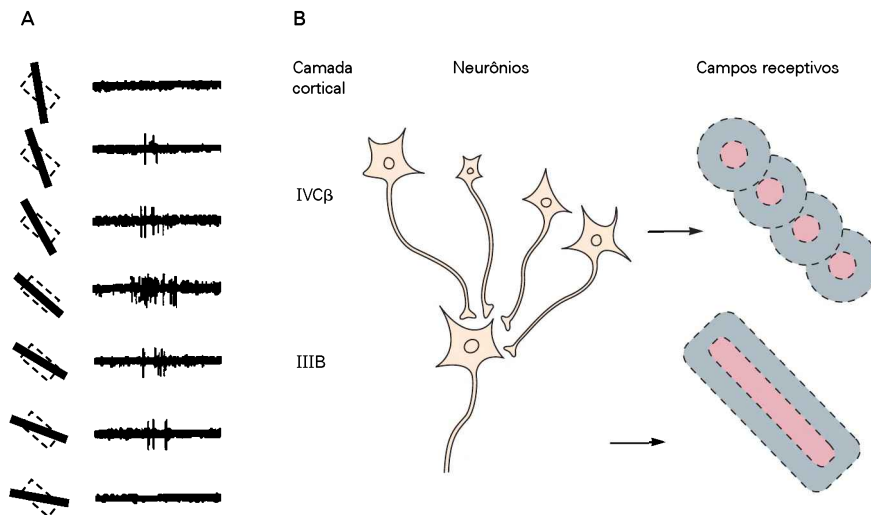



Figura 27-3 Seletividade de orientação e mecanismos.
A. Um neurônio do córtex visual primário responde seletivamente aos segmentos de linha cuja orientação se ajuste em seu campo receptivo. Essa seletividade é o primeiro passo na análise da forma de um objeto pelo encéfalo. (Reproduzida, com permissão, de Hubel e Wiesel, 1968.)

B. A orientação do campo receptivo parece resultar do alinhamento dos campos receptivos circulares centro-periferia de várias células pré-sinápticas do núcleo geniculado lateral. No macaco, neurônios na camada IVCβ de V1 têm campos receptivos não orientados. No entanto, as projeções de células vizinhas em IVCβ para um neurônio na camada IIIB criam um campo receptivo com uma orientação específica.

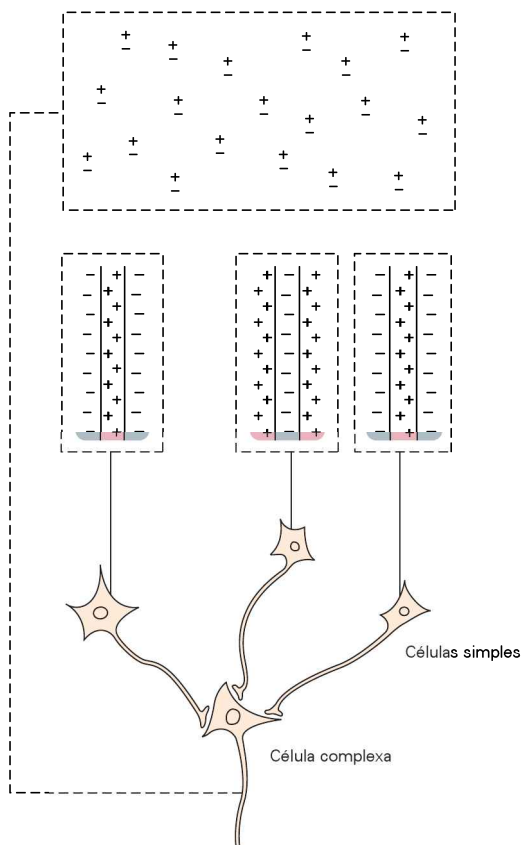



Figura 27-4 Células simples e complexas no córtex visual. Os campos receptivos de células simples são divididos em sub-regiões com propriedades de resposta opostas. Em uma sub-região ON, designada por "+", o aparecimento de uma luz evoca uma resposta no neurônio; em uma sub-região OFF, indicada por "−", a extinção de uma barra de luz desencadeia uma resposta. As células complexas têm sobreposição das regiões ON e OFF e respondem continuamente quando uma linha ou margem atravessa o campo receptivo ao longo de um eixo perpendicular à orientação do campo receptivo.

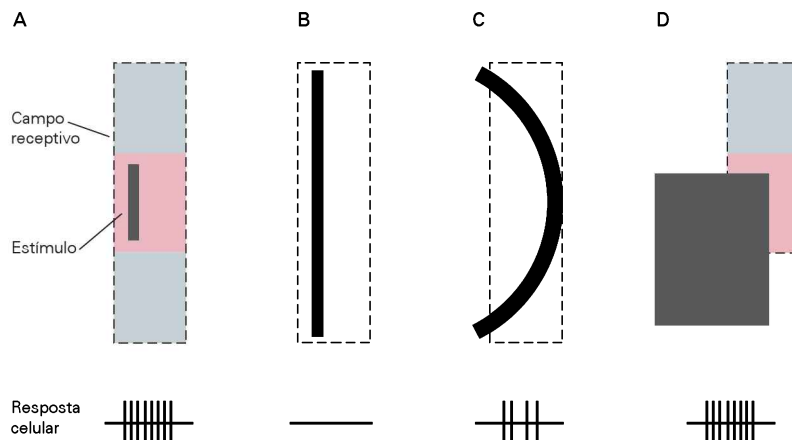
como uma barra de luz, entra na sub-região ON do campo receptivo, os neurônios disparam; a célula também responde quando a barra deixa a sub-região OFF. As células simples têm uma resposta característica a uma barra em movimento; elas disparam brevemente quando uma barra de luz deixa uma região OFF e entra em uma região ON. As respostas dessas células são, portanto, altamente seletivas à posição de uma linha ou margem no espaço.

As *células complexas*, ao contrário, são menos seletivas à posição de limites do objeto. Elas não têm sub-regiões distintas ON e OFF e respondem de maneira similar ao claro e ao escuro em todos os locais ao longo de seus campos receptivos. Elas disparam continuamente à medida que um estímulo de linha ou margem atravessa seus campos receptivos.

Estímulos móveis frequentemente são usados para o estudo dos campos receptivos de neurônios do córtex visual, não só para simular as condições em que um objeto em movimento no espaço é detectado, mas também para simular as condições em que objetos fixos são rastreados pelos olhos, que constantemente fazem a varredura do ambiente visual e, como consequência, deslocam os limites de objetos fixos ao longo da retina. De fato, a percepção visual requer o movimento dos olhos. Os neurônios do córtex visual não respondem a uma imagem que é estabilizada na retina, pois exigem movimento ou estímulos luminosos oscilatórios para serem ativados: eles disparam em resposta à estimulação transiente.

Alguns neurônios do córtex visual têm campos receptivos nos quais um centro excitatório é ladeado por regiões inibitórias. Regiões inibitórias ao longo do eixo de orientação, uma propriedade conhecida como *inibição terminal* (*end-termination*), restringem respostas neuronais a linhas de determinado comprimento (Figura 27-5). Neurônios com inibição terminal respondem bem a uma linha desde que a mesma não se estenda para dentro dos flancos inibitórios, ou seja, que fique inteiramente contida na porção excitatória do campo receptivo. Uma vez que as regiões inibitórias compartilham a mesma preferência de orientação da região central excitatória, células com inibição terminal são seletivas para curvaturas da linha, também respondendo bem a cantos.

Para definir a forma do objeto como um todo, o sistema visual deve integrar a informação de orientação local e de curvatura nos contornos de objetos. A maneira pela qual o sistema visual integra contornos reflete as relações

Figura 27-5 Campos receptivos com inibição terminal. Alguns campos receptivos têm uma região central excitatória ladeada por regiões inibitórias com a mesma seletividade de orientação. Assim, um segmento de linha curta ou uma longa linha curva irá ativar o neurônio (**A** e **C**), mas uma longa linha reta não (**B**). Um neurônio com um campo receptivo que exibe apenas uma região inibitória além da região excitatória pode sinalizar a presença de cantos (**D**).

geométricas presentes no mundo natural (Figura 27-6). Como originalmente descrito por psicólogos da Gestalt no início do século XX, os contornos que são imediatamente reconhecíveis tendem a seguir a regra da continuidade: linhas curvas mantêm um raio de curvatura constante, e linhas retas ficam retas. Em uma cena visual complexa, tais contornos suaves tendem a "salientar-se", ao passo que contornos mais irregulares são mais difíceis de serem detectados.

As respostas de um neurônio do córtex visual podem ser moduladas por estímulos que não ativam a célula e, portanto, estão fora do núcleo do campo receptivo. Essa *modulação contextual* dota um neurônio com seletividade para estímulos mais complexos do que seria previsto pela colocação dos componentes de um estímulo em diferentes posições em torno do campo receptivo. Os mesmos fatores que facilitam a detecção de um objeto em uma cena complexa (Figura 27-6A) também se aplicam à modulação

A Campo visual

B Neurônios V1 lateralmente conectados

Características afetando a saliência de contorno

Número de elementos na linha

Espaçamento dos elementos de colineares

Suavidade do contorno

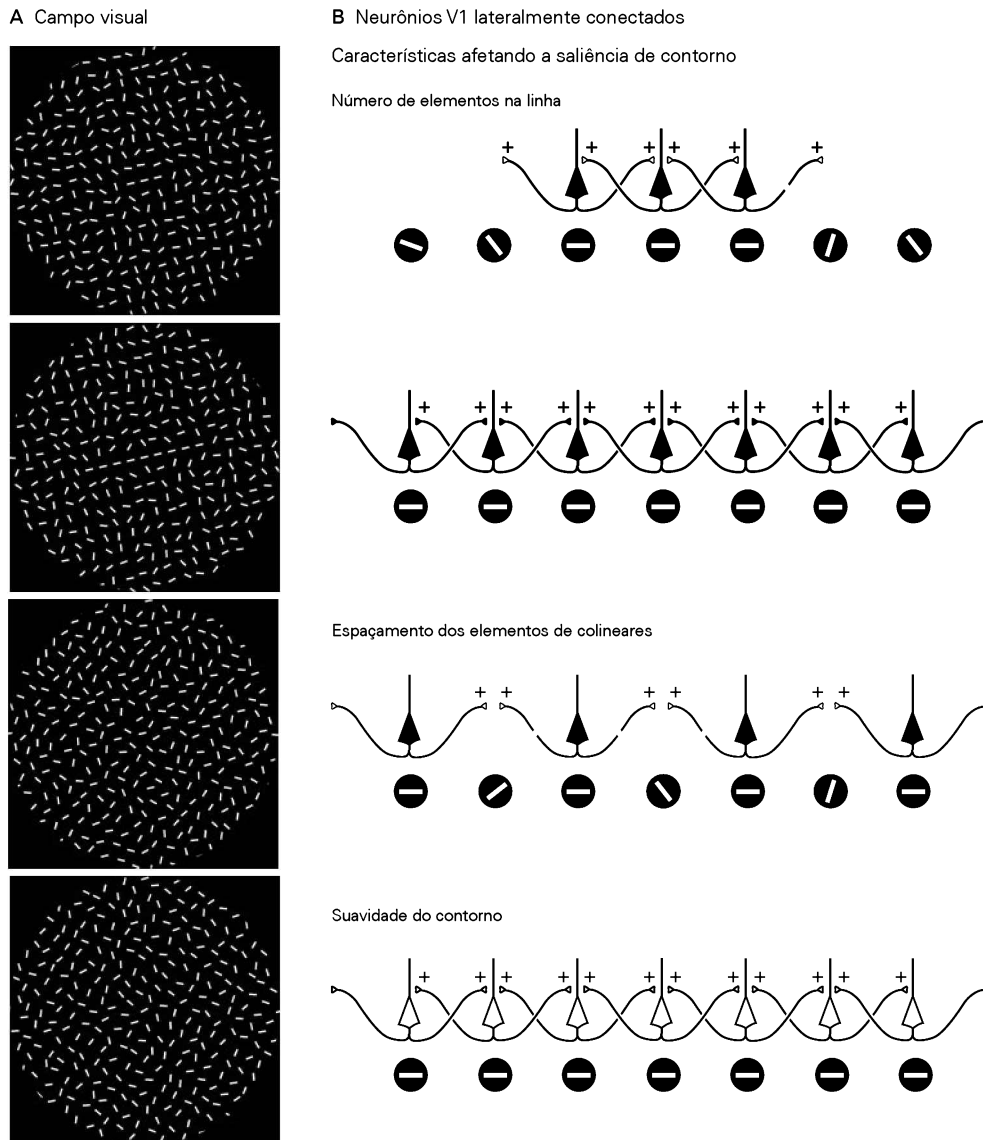



Figura 27-6 Integração de contorno. (Adaptada, com permissão, de Li W e Gilbert CD, 2002.)

A. A integração de contorno reflete as regras de percepção de proximidade e continuidade. Cada uma das quatro imagens aqui tem uma linha reta no centro, e todas as quatro linhas têm a mesma orientação oblíqua. Em algumas imagens, a linha se sobressai mais ou menos imediatamente, não sendo necessário procurá-la. Os fatores que contribuem para a saliência de contorno incluem o número de elementos de contorno (comparar o primeiro e o segundo quadros), o espaçamento dos elementos (terceiro quadro) e a suavidade do contorno (quadro inferior). Quando o espaçamento entre os elementos de contorno ou a diferença de orientação entre eles é muito grande, deve-se procurar a imagem para achar o contorno.

B. Essas propriedades perceptivas são refletidas nas conexões horizontais entre as colunas de neurônios no córtex visual primário com seletividade de orientação semelhante. Enquanto os elementos de contorno são espaçados de modo a ficarem perto o suficiente um do outro, a excitação pode propagar-se de uma célula para outra, o que facilita as respostas dos neurônios V1. Cada neurônio na rede aumenta, então, as respostas de neurônios em cada lado, e as respostas facilitadas se propagam pela rede.

contextual. As propriedades dos contornos perceptíveis são refletidas nas respostas de neurônios no córtex visual primário, que são sensíveis às características globais de contornos, mesmo aqueles que se estendem bem para fora de seus campos receptivos.

As influências contextuais sobre grandes regiões do espaço visual provavelmente são mediadas por conexões entre várias colunas de neurônios no córtex visual que tenham seletividade de orientação semelhante (Figura 27-6B). Essas ligações são formadas por axônios de células piramidais que são paralelos à superfície cortical (ver Figura 25-16). A extensão e a dependência de orientação dessas conexões horizontais fornecem as interações que podem mediar a saliência do contorno (ver Figura 25-14).

A percepção de profundidade auxilia a segregar os objetos do plano de fundo

A profundidade é outra característica fundamental na determinação da forma de um objeto. Uma informação importante para a percepção de profundidade é a diferença das visões do mundo entre os dois olhos, que deve ser computada e reconciliada pelo encéfalo. A integração da aferência binocular começa no córtex visual primário, o primeiro nível em que neurônios individuais recebem sinais de ambos os olhos. A resultante das aferências dos dois olhos, uma propriedade conhecida como dominância ocular, varia entre as células em V1.

Esses neurônios também são seletivos para a profundidade, que é calculada a partir das posições relativas dos objetos na retina, colocados a diferentes distâncias do observador. Um objeto que se situa no *plano de fixação* produz imagens nas posições correspondentes nas duas retinas (Figura 27-7). As imagens de objetos que estão na frente ou atrás do plano de fixação caem em posições ligeiramente diferentes nos dois olhos. Neurônios individuais do córtex visual são seletivos para uma estreita faixa de tais disparidades. Alguns são seletivos para os objetos que estão no plano de fixação (*células sintonizadas*, excitatórias ou inibitórias), enquanto outros respondem apenas quando os ob-

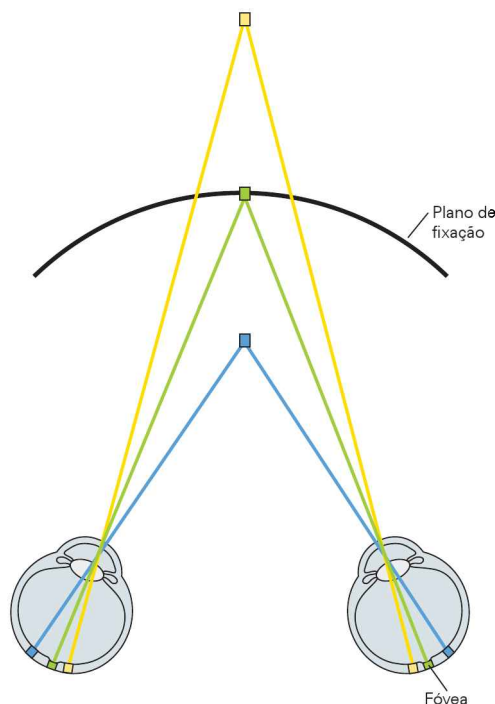
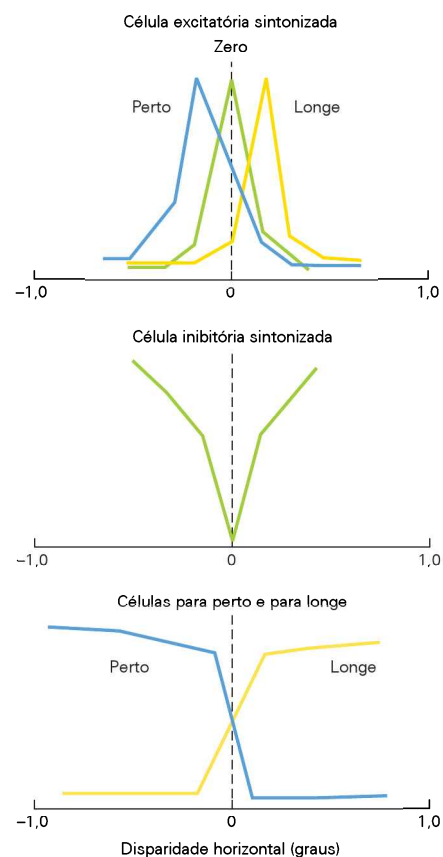



Figura 27-7 Estereopsia e disparidade binocular.

A. A profundidade é computada a partir das posições em que as imagens ocorrem nos dois olhos. A imagem de um objeto que se encontra no plano de fixação (**verde**) cai em pontos correspondentes nas duas retinas. As imagens dos objetos colocados em frente ao plano de fixação (**azul**) ou atrás dele (**amarelo**) caem sobre locais não correspondentes nas duas retinas, um fenômeno denominado *disparidade binocular*.

B. Neurônios do córtex visual são seletivos para faixas específicas de disparidade. Cada gráfico mostra as respostas de um neurônio a estímulos binoculares com disparidades diferentes (abscissa). Alguns neurônios são ajustados para uma faixa estreita de disparidades e, portanto, têm preferências de disparidade particulares (células sintonizadas, excitatórias ou inibitórias), enquanto outros são amplamente sintonizados para objetos em frente ao plano de fixação (células para perto) ou para além do plano (células para longe). (Adaptada, com permissão, de Poggio, 1995.)

jetos estão à frente do plano de fixação (células para perto) ou atrás desse (células para longe).

A profundidade desempenha um papel importante na percepção da forma do objeto, na segmentação de superfícies e no estabelecimento das propriedades tridimensionais de uma cena. Objetos que são colocados perto de um observador podem obstruir parcialmente aqueles situados mais longe. A superfície de passagem por trás de um objeto é percebida como contínua, embora sua imagem bidimensional em cada retina represente duas superfícies separadas pela oclusão. Quando o encéfalo encontra uma superfície interrompida por vazios com alinhamento e contraste adequados colocados no plano quase profundo, ele preenche os vazios para criar uma superfície contínua (Figura 27-8).

Apesar de a profundidade de um único objeto poder ser estabelecida facilmente, determinar as profundidades de vários objetos dentro de uma cena é um problema muito mais complexo, que exige a interligação entre as imagens da retina de todos os objetos nos dois olhos. O cálculo da disparidade é, portanto, global: o cálculo de uma parte da imagem visual influencia o cálculo de outras partes. Quando a determinação da profundidade não é ambígua em uma parte da imagem, aquela informação é aplicada a outras partes da imagem onde existe informação insuficiente para determinar a profundidade, um fenômeno conhecido como disparidade de captura.

Estereogramas de pontos aleatórios fornecem uma boa demonstração da natureza global de análise de disparidade. A imagem apresentada para cada olho aparece como ruído; contudo, quando as imagens são visualizadas de forma binocular, a disparidade entre os arranjos aleatórios de pontos nas duas imagens permite que a forma incorporada se torne visível (Figura 27-8C). O cálculo subjacente a essa percepção não é simples, requerendo a determinação de quais características mostradas ao olho esquerdo correspondem às características vistas pelo olho direito e a propagação de informações de disparidade local pela imagem.

Neurônios na área V2 exibem sensibilidade a sinais de disparidade global. Mesmo quando não existe fronteira de contraste no campo receptivo de um neurônio, esse neurônio responderá a contornos ilusórios formados por elementos de linha adjacentes (Figura 27-8B). A resposta do neurônio é facilitada quando as linhas colineares aparecem dentro ou fora do campo receptivo. Quando uma barra perpendicular obstrui as linhas, indicando uma quebra entre elas, a facilitação desaparece. Porém, quando a barra é movida para um plano mais próximo do que o das linhas colineares, como aconteceria se as linhas fossem ligadas atrás do oclusor, a facilitação retorna.

Além da disparidade binocular, o sistema visual também usa muitas pistas monoculares para discriminar a profundidade. A determinação de profundidade por sinais monoculares, como tamanho, perspectiva, oclusão, brilho e movimento, não é difícil. Outro sinal que se origina do lado de fora do sistema visual é a convergência, o ângulo entre os eixos ópticos dos dois olhos para objetos a distâncias variáveis. Ainda outro sinal binocular, conhecido como estereopsia Da Vinci, é a presença de características visíveis para um olho, mas ocluídas na visão do outro olho.

Neurônios nas áreas V1 e V2 também sinalizam a relação entre primeiro plano e plano de fundo. Uma célula, com seu campo receptivo no centro de um campo texturizado, pode responder mesmo quando o limite daquele campo está distante do campo receptivo. Essa resposta ajuda a diferenciar o objeto de seu plano de fundo. Na análise de uma imagem, o encéfalo deve identificar qual margem pertence a qual objeto e diferenciar entre a margem e o plano de fundo do objeto. Algumas células na área V2 têm a "propriedade de fronteira", disparando apenas quando uma figura, mas não o plano de fundo, está de um dos lados da margem, mesmo quando as informações de margem local são idênticas em ambos os casos (Figura 27-9).

Os sinais de movimento local definem a trajetória e a forma do objeto

O córtex visual primário determina o sentido do movimento de objetos. A seletividade do sentido em neurônios provavelmente envolve a ativação sequencial de regiões em lados diferentes do campo receptivo.

Se um objeto movendo-se a uma velocidade adequada primeiro encontrar uma região de campo receptivo de um neurônio com latências de resposta longas e depois passar para regiões com latências cada vez mais curtas, os sinais de todo o campo receptivo chegarão à célula de modo simultâneo, e o neurônio irá disparar vigorosamente. Se, em vez disso, o objeto deslocar-se no sentido oposto, os sinais de diferentes regiões não se somarão, e a célula poderá nunca atingir o limiar de disparo (Figura 27-10).

Nas vias da visão, no início, a análise do movimento de um objeto é limitada pelo tamanho dos campos receptivos dos neurônios sensoriais. Mesmo nas áreas corticais iniciais V1 e V2, os campos receptivos de neurônios são pequenos e podem abranger apenas uma fração de um objeto. No final, no entanto, a informação sobre a direção e a velocidade de movimento de diferentes aspectos de um objeto deve ser integrada na computação do movimento do objeto como um todo. Esse problema é mais difícil do que se poderia esperar.

Ao observar-se uma forma complexa movendo-se através de uma abertura pequena, a parte do contorno do objeto no interior da abertura parece mover-se em uma direção perpendicular à orientação do contorno (Figura 27-11A). Não se pode detectar a direção verdadeira de uma linha de movimento se os terminais da linha não forem visíveis. A imagem de uma linha parece ser a mesma se ela se move lentamente ao longo de um eixo perpendicular à sua orientação ou de forma mais rápida ao longo de um eixo oblíquo. Esse é o dilema apresentado pelo campo receptivo de um neurônio V1. A solução do sistema visual é supor que o movimento de um contorno é perpendicular à sua orientação. Assim, um objeto primeiro é apresentado ao sistema visual como inúmeros pedaços pequenos com limites de orientações diferentes, os quais parecem estar em movimento em direções distintas e com velocidades diferentes (Figura 27-11A).

Determinar a direção do movimento de um objeto exige a resolução de múltiplos sinais. Isso pode ser prontamente demonstrado colocando-se uma grade sobre outra e movendo-se as duas em direções diferentes. O padrão quadriculado resultante parece se mover em uma direção intermediária entre as trajetórias das grades individuais

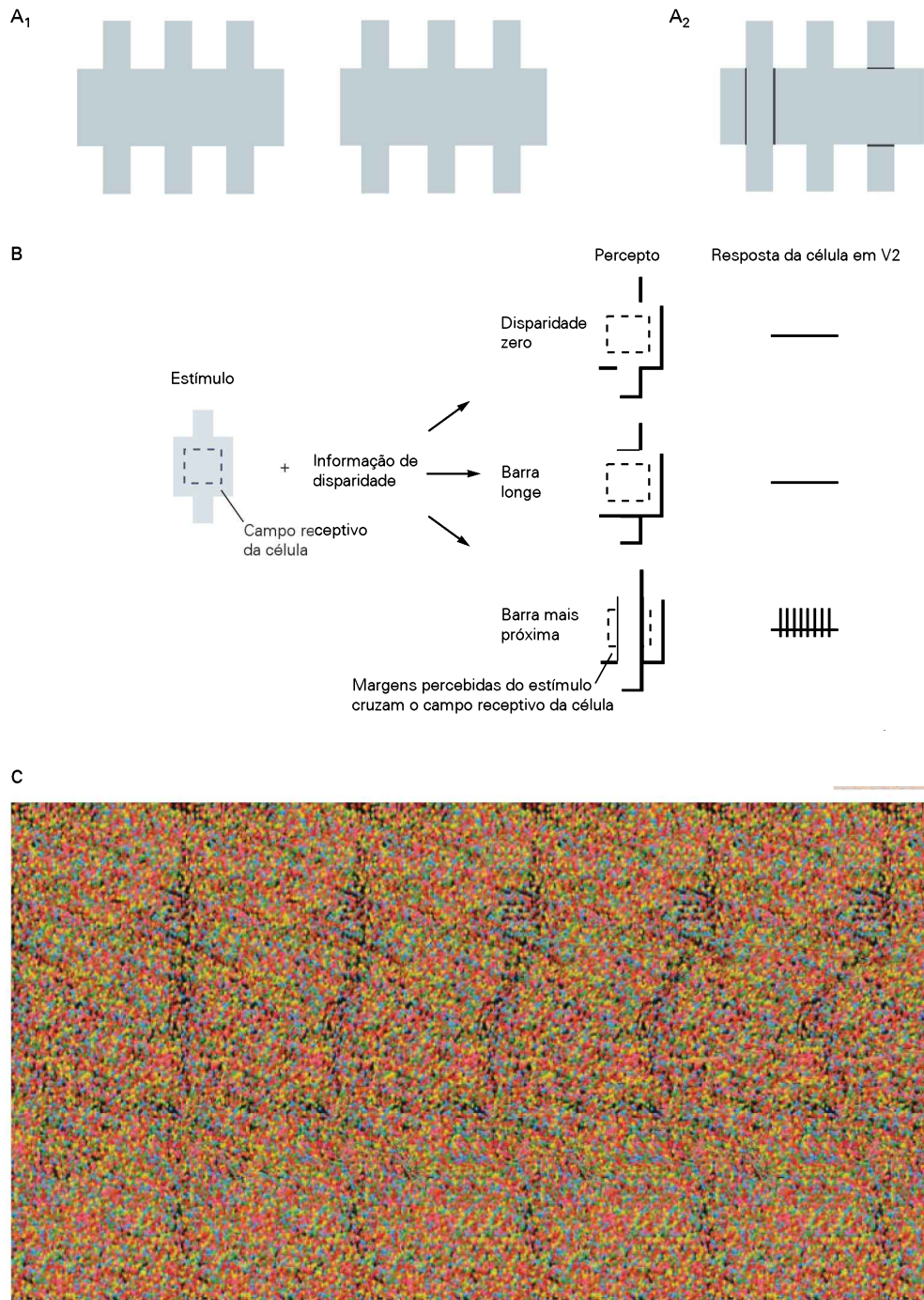



Figura 27-8 Análise global de disparidade binocular.

A. Sinais de profundidade contribuem para a segmentação de superfície. Visualizando-se uma imagem única de três barras verticais cinza cruzando um retângulo cinza horizontal, pode-se ver uma área uniforme cinza dentro do retângulo. No entanto, ao fundir os dois retângulos em A_1 com olhos divergentes, as três barras verticais caem sobre as duas retinas com disparidade para perto, zero (nula), e disparidade para longe, respectivamente, como retratado em A_2. Assim, a barra da esquerda parece passar em frente ao retângulo, com uma borda vertical ilusória cruzando-o, enquanto a barra à direita parece estar por trás das bordas do retângulo horizontal.

B. Um neurônio na área V2 responde às bordas ilusórias formadas por sinais de disparidade binocular. Quando o campo receptivo da célula está centrado no quadrado cinza, a célula não responde a uma barra vertical com disparidade para longe, ou a mesma disparidade do quadrado. Quando a barra vertical tem disparidade para perto, a célula responde à medida que a borda vertical ilusória atravessa seu campo receptivo. (Reproduzida, com permissão, de Bakin, Nakayama e Gilbert, 2000.)

C. Um estereograma de pontos aleatórios é visto como um arranjo aleatório de pontos coloridos até que o indivíduo consiga divergir ou convergir os olhos e colocar as tiras verticais adjacentes escuras no foco, produzindo uma imagem tridimensional de um tubarão sobre ruído de fundo. Esse efeito resulta da disparidade sistemática para conjuntos selecionados de pontos. (© Fred Hsu/Wikimedia Commons/CC-BY-SA-3.0.)

Campo receptivo da célula

Resposta da célula em V2

O "objeto" está no lado esquerdo do campo receptivo da célula

O "objeto" está no lado direito (preferido) do campo receptivo da célula

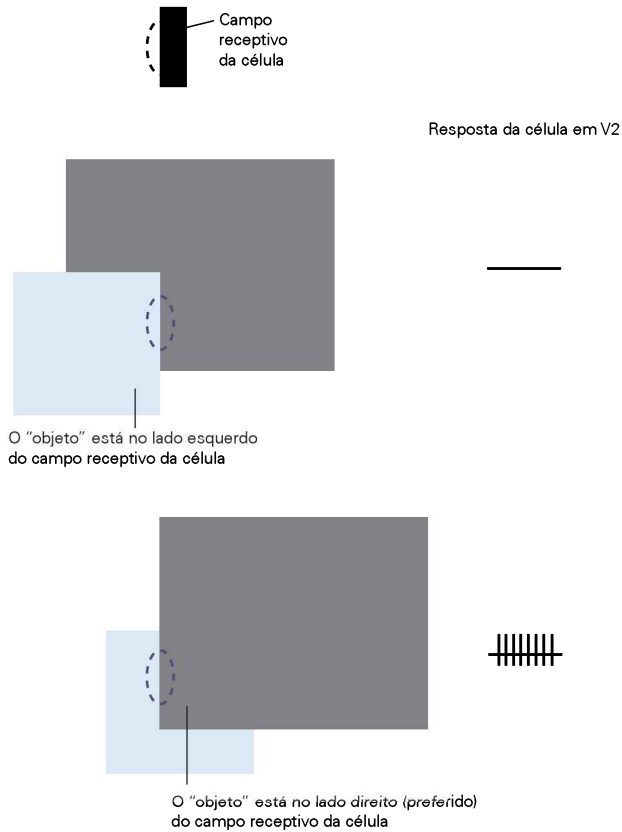



Figura 27-9 Propriedade das margens. Células na área V2 são sensíveis às margens dos objetos inteiros. Mesmo que o contraste local seja o mesmo para os dois retângulos dentro do campo receptivo de uma célula, a célula responde apenas quando a margem é parte de uma superfície completa que se encontra no lado preferido do campo receptivo. (Adaptada, com permissão, de Zhou, Friedman e von der Heydt, 2000.)

Direção preferida

Direção não preferida

Célula-alvo

Início do estímulo

PEPSs somados

Limiar

Resposta com potenciais de ação na célula-alvo

Figura 27-10 Seletividade direcional do movimento. A seletividade de um neurônio para o sentido do movimento depende das latências de resposta dos neurônios pré-sinápticos. As latências de resposta dos neurônios pré-sinápticos *a* e *b* relativas ao início do estímulo são um pouco mais longas do que aquelas dos neurônios *d* e *e*. Quando um estímulo se move da esquerda para a direita, os neurônios *a* e depois *b* são ativados primeiro, mas, como suas respostas estão atrasadas, suas informações chegam simultaneamente com as informações de neurônios *d* e *e*, somando-se, portanto, no neurônio-alvo, fazendo-o disparar potenciais de ação. Em contraste, os estímulos que se deslocam para a esquerda produzem respostas que chegam em tempos diferentes e, portanto, não atingem o limiar. (**PEPS**, potencial excitatório pós-sináptico.) (Adaptada, com permissão, de Priebe e Ferster, 2008.)

(Figura 27-11B). Essa percepção depende do contraste relativo das grades e da área de sobreposição delas. Com contrastes relativamente grandes, as grades parecem deslizar uma sobre a outra, deslocando-se nas suas direções individuais em vez de juntas na mesma direção.

Um determinante importante do sentido percebido é a segmentação da cena, a separação dos elementos móveis em primeiro plano e plano de fundo. Em uma cena com objetos em movimento, a segmentação não se baseia em sinais locais de direção; em vez disso, a percepção do sentido depende da segmentação da cena. A espiral ilusória (um bastão revestido com listras na diagonal, que gira)* oferece outro exemplo da predominância de relações globais sobre a percepção de atributos simples. As listras rotativas são percebidas como se movendo verticalmente ao longo do eixo longitudinal do cilindro (Figura 27-11C). A percepção do movimento no campo visual usa um algoritmo complexo que integra a análise ascendente de sinais de movimento local com a segmentação descendente da cena.

A integração desses sinais de movimento local em macacos foi observada na região temporal média (área de TM ou V5), uma área especializada em movimento. Notavelmente, essa integração neural espelha os efeitos perceptivos. Os neurônios são seletivos para uma direção particular de movimento de um padrão geral, mais do que para o movimento de componentes individuais do padrão. Suas respostas dependem também da transparência e exibem efeito de ilusão espiral, sensibilidade à forma e dimensões da abertura dentro da qual o movimento é visto.

* N. de R.T. Chamada em inglês de *barber pole illusion*, essa ilusão visual ocorre quando um cilindro com listras diagonais gira ao longo de seu eixo vertical (horizontalmente), parecendo que as listras estão se movendo na direção vertical.

A

C

Global/direção do objeto
Local/direção do componente
Direção ilusória

B

+

=

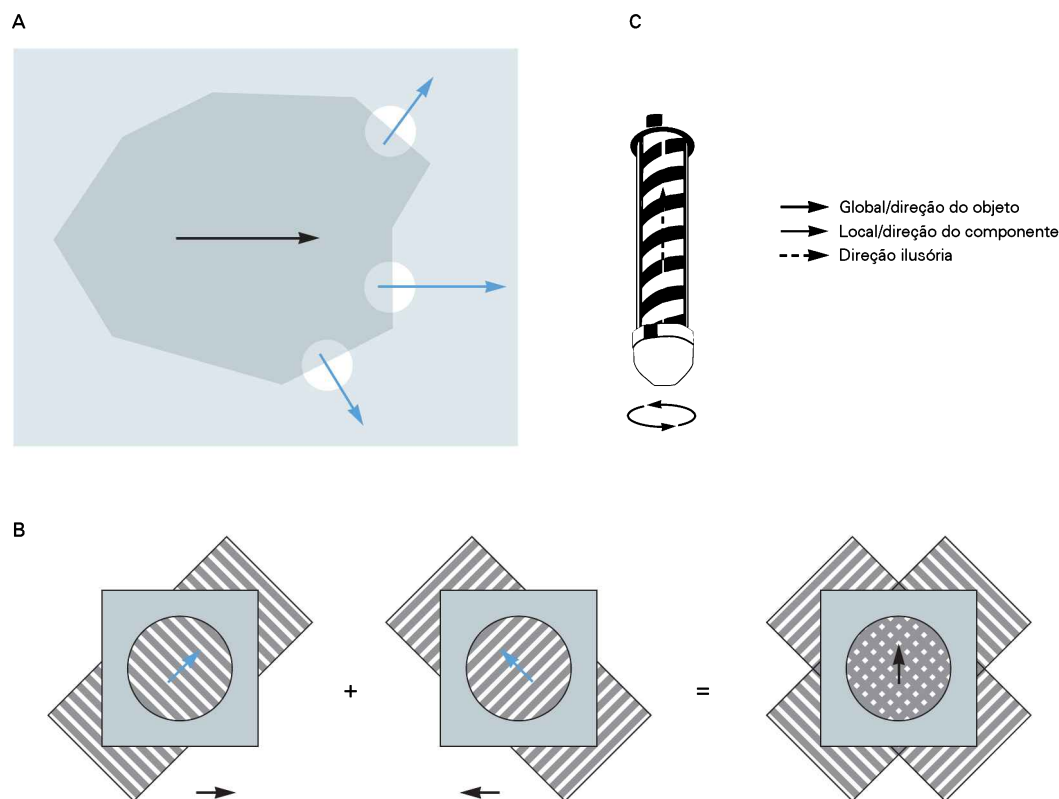



Figura 27-11 **O problema da abertura e a espiral ilusória.** **A.** Embora um objeto se desloque em uma direção, cada margem componente, quando vista através de uma abertura pequena, parece mover-se em uma direção perpendicular à sua orientação. O sistema visual deve integrar tais sinais de movimento local em uma percepção unificada de um objeto em movimento. **B.** Grades são utilizadas para testar se um neurônio é sensível a sinais de movimento local ou global. Quando as grades são sobrepostas e movidas de forma independente em diferentes direções, não se vê as duas grades deslizando uma sobre a outra, mas, sim, um padrão xadrez movendo-se em uma direção única, intermediária. Neurônios na área temporal média de macacos são sensíveis ao movimento global e não ao movimento local. **C.** A percepção de movimento é influenciada por sinais periféricos de segmentação, como visto na espiral ilusória. Mesmo que o bastão gire em torno de seu eixo, as listras são percebidas como se movendo verticalmente.

O contexto determina a percepção dos estímulos visuais

A percepção de brilho e cor depende do contexto

O sistema visual tenta medir as características da superfície de objetos pela comparação da luz que chega a partir de diferentes partes do campo visual. Como resultado, a percepção de brilho e cor é altamente dependente do contexto. Na verdade, essa percepção pode ser muito diferente do esperado das propriedades físicas de um objeto. Ao mesmo tempo, constâncias perceptivas fazem objetos parecerem semelhantes, mesmo quando a distribuição da luminosidade e do comprimento de onda da luz que os ilumina muda de luz natural para artificial, da luz do sol para a sombra, ou do amanhecer para o meio-dia (Figura 27-12A).

À medida que uma pessoa avança ou a iluminação do ambiente muda, a imagem de um objeto na retina – forma, tamanho e brilho – também muda. No entanto, na maioria das condições, não se percebe o objeto mudar. À medida que uma pessoa caminha de um jardim iluminado para uma sala mal iluminada, a intensidade da luz que atinge a retina pode variar mil vezes. Tanto na iluminação fraca da sala como ao brilho do sol, no entanto, pode-se ver uma camisa branca como branca e uma gravata vermelha como vermelha. Da mesma forma, quando uma pessoa caminha em direção a outra, ela é vista como se aproximando; a percepção não é a de que ela esteja ficando cada vez maior, mesmo que a imagem na retina se expanda. A capacidade humana de perceber o tamanho e a cor do objeto como constante ilustra novamente o princípio fundamental do sistema visual: ele não grava imagens passivamente, como uma câmera, mas usa a estimulação transitória e variável da retina para a construção de representações de um mundo tridimensional estável.

Outro exemplo de influência contextual é a indução de cor, em que o aparecimento de uma cor em uma região se desloca para dentro de uma região contígua. A forma também desempenha um papel importante na percepção do brilho da superfície. Uma vez que o sistema visual assume que a iluminação vem de cima, manchas cinzentas em uma superfície dobrada parecem muito diferentes quando se encontram na parte superior ou na parte inferior da superfície, mesmo quando são, de fato, da mesma tonalidade cinza (Figura 27-12B).

As respostas de alguns neurônios do córtex visual se correlacionam com o brilho percebido. Muitos neurô-

A

Quadrados azuis isolados

Quadrados amarelos isolados

B

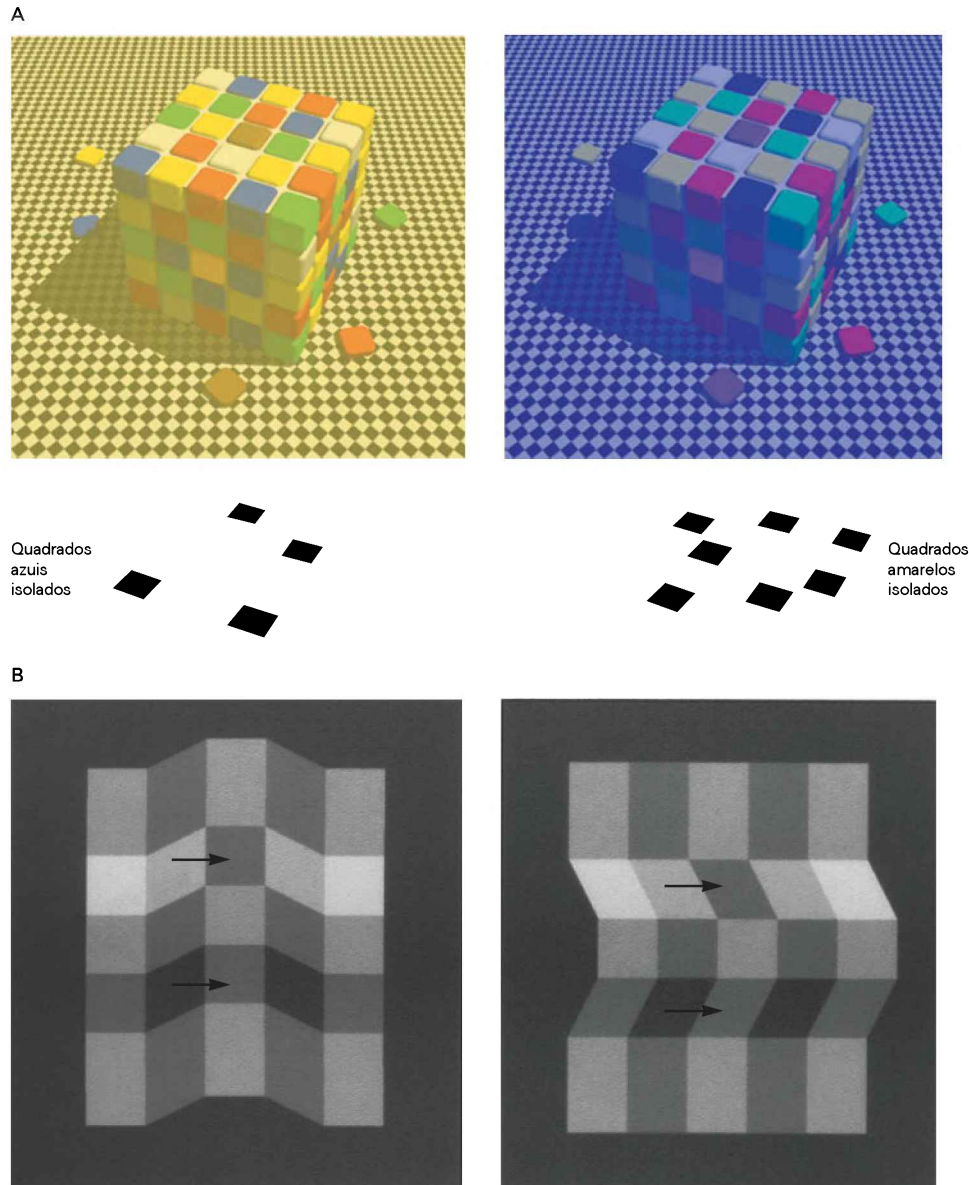



Figura 27-12 A percepção de cor e brilho depende de sinais contextuais.

A. A percepção da cor da superfície permanece relativamente estável em condições de iluminação diferentes e nas alterações consequentes nos comprimentos de onda da luz refletida a partir da superfície. Os quadrados amarelos nos cubos da esquerda e da direita parecem semelhantes, apesar de os comprimentos de onda da luz proveniente dos dois conjuntos de superfícies serem muito diferentes. Na verdade, se os quadrados azuis na parte superior do cubo da esquerda e os quadrados amarelos na parte superior do cubo da direita forem isolados a partir de seus quadrados contextuais, suas cores parecerão idênticas. (Reproduzida, com permissão, de R. Beau Lotto, em www.lottolab.org.)

B. A percepção de brilho também é influenciada pela forma tridimensional. Os quatro quadrados cinzentos indicados pelas setas têm a mesma iluminação. Na ilustração à esquerda, os brilhos aparentes são semelhantes. À direita, no entanto, os brilhos aparentes são diferentes. O sistema visual tem uma expectativa inerente de que a iluminação venha de cima (a posição do sol em relação às pessoas), o que conduz à percepção de que a superfície inferior da dobra pareça mais brilhante do que a superfície com mesma luminância que se encontra acima. (Reproduzida, com permissão, de Adelson, 1993.)

nios visuais respondem a margens de superfície; a estrutura centro-periférica dos campos receptivos de células ganglionares da retina e de neurônios do núcleo geniculado lateral é adaptada à captura de margens (limites). A maioria dessas células não responde às partes interiores das superfícies, pois interiores uniformes não produzem gradientes de contraste através dos campos receptivos. Entretanto, uma pequena porcentagem dos neurônios responde às superfícies interiores, sinalizando brilho local, textura ou cor. Suas respostas são influenciadas pelo contexto: à medida que o brilho da superfície fora do campo receptivo da célula se altera, a resposta da célula também

se altera, mesmo quando o brilho da superfície dentro do campo receptivo permanece fixo.

Como a maioria dos neurônios responde às margens (limites) de superfície e não às áreas de brilho uniforme, o sistema visual calcula o brilho de superfícies a partir de informações sobre o contraste nas margens dessas superfícies. A análise do encéfalo acerca das qualidades da superfície a partir de informações das margens é conhecida como preenchimento perceptivo. Ao se fixar um limite entre um disco escuro e uma área periférica brilhante durante alguns segundos, o disco irá "preencher-se" com o mesmo brilho da área periférica. Isso ocorre porque as células que respondem às margens apenas disparam quando o olho ou o estímulo se movem. Elas gradualmente deixam de responder a uma imagem estabilizada e não sinalizam mais a presença do limite. Os neurônios com campos receptivos dentro do disco gradualmente começam a responder de forma semelhante àqueles com campos receptivos na área periférica, o que demonstra a plasticidade a curto prazo em suas propriedades de campo receptivo.

A cor de um objeto parece ser sempre mais ou menos a mesma, apesar de, sob diferentes condições de iluminação, a distribuição dos comprimentos de onda da luz refletida por um objeto variar muito. Para a identificação de um objeto por uma pessoa, ela deve conhecer as propriedades da superfície do objeto, em vez da luz refletida, que muda constantemente. A computação da cor de um objeto é, portanto, mais complexa do que a análise do espectro da luz refletida. Para determinar a cor de uma superfície, a distribuição de comprimentos de onda da luz incidente deve ser determinada. Na ausência dessa informação, a cor pode ser estimada pela determinação do balanço entre comprimentos de onda vindos de superfícies diferentes em uma cena. Alguns neurônios de V4 respondem de maneira similar à iluminação com comprimentos de onda diferentes, se a cor percebida permanecer constante. Por serem sensíveis à luz através de uma superfície extensa, esses neurônios são seletivos à cor da superfície em vez de seletivos ao comprimento de onda.

As propriedades do campo receptivo dependem do contexto

A distinção entre os efeitos local e global – entre estímulos que ocorrem dentro de um campo receptivo e aqueles que estão além – leva ao questionamento de como o campo receptivo é definido em si. Uma vez que a caracterização original dos campos receptivos de neurônios no córtex visual não considera influências contextuais, alguns pesquisadores agora distinguem entre os campos receptivos "clássico" e "não clássico".

No entanto, mesmo as descrições mais antigas do campo receptivo sensorial permitem a possibilidade de influências de porções da superfície sensorial fora do campo receptivo estreitamente definido. Em 1953, Steven Kuffler, em suas observações pioneiras sobre as propriedades de campo receptivo de células ganglionares da retina, constatou que "não só as zonas nas quais as respostas podem ser efetivamente criadas pela iluminação da retina podem ser incluídas na definição do campo receptivo, mas também todas as áreas que mostram uma ligação funcional, por um efeito inibitório ou excitatório sobre a célula ganglionar. Isso pode envolver áreas que são um tanto distantes de uma célula ganglionar e, por si só, não geram descargas".

Uma distinção mais útil contrasta a resposta de um neurônio a um estímulo simples, como um segmento de linha curta, com sua resposta a um estímulo com vários componentes. Mesmo os neurônios do córtex visual primário são altamente não lineares; sua resposta a um estímulo complexo não pode ser prevista a partir de suas respostas a um estímulo simples colocado em posições diferentes ao longo do campo visual. Suas respostas às características locais são, ao contrário, dependentes do contexto global no qual essas características são incorporadas. Influências contextuais estão presentes no processamento visual de nível intermediário, incluindo a integração de contorno, a segmentação de cena, a determinação da forma do objeto e das propriedades da superfície.

As conexões corticais, a arquitetura funcional e a percepção estão intimamente relacionadas

O processamento visual de nível intermediário requer o compartilhamento de informações de todo o campo visual. As interconexões dentro do córtex visual primário e a relação dessas conexões com a arquitetura funcional dessa área sugerem que elas medeiam a integração de contorno.

Circuitos corticais incluem um plexo de conexões horizontais de longo alcance, percorrendo paralelamente à superfície cortical, formado pelos axônios de neurônios piramidais. As conexões horizontais existem em todas as áreas do córtex cerebral, mas sua função varia de uma área para outra, dependendo da arquitetura funcional de cada área. No córtex visual, essas conexões medeiam as interações entre colunas de orientação de especificidade semelhante, integrando, assim, as informações de uma grande área do córtex visual que representa uma grande extensão do campo visual (ver Figura 25-14).

A combinação dessa regra de conexões semelhante-com-semelhante com o fato de que as conexões horizontais vinculam locais distantes no campo visual sugere que essas conexões tenham um papel na integração de contorno. A integração de contorno e a propriedade relacionada de saliência de contorno refletem o princípio Gestalt de continuidade. A integração de contorno e a saliência são mediadas pelas conexões horizontais em V1 (ver Figura 27-6).

Uma característica final da conectividade cortical importante para a integração visuoespacial é a projeção de retroalimentação de áreas corticais de ordem superior. As conexões de retroalimentação são tão amplas quanto as conexões que transmitem informação adiante e que se originam no tálamo ou em estágios anteriores do processamento cortical. Pouco se conhece sobre a função dessas projeções de retroalimentação. Elas provavelmente desempenham um papel na mediação das influências de níveis superiores, como atenção, expectativa e tarefa perceptiva, todas conhecidas por afetarem estágios iniciais de processamento cortical.

O aprendizado perceptivo requer plasticidade nas conexões corticais

As conexões sinápticas em colunas de dominância ocular são adaptáveis à experiência apenas durante um período crítico no desenvolvimento (ver Capítulo 57). Isso sugere que as propriedades funcionais de neurônios do córtex visual sejam estáveis na idade adulta. No entanto, muitas propriedades de neurônios corticais permanecem mutáveis ao longo da vida. Por exemplo, podem ocorrer alterações no córtex visual após lesões na retina.

Quando lesões focais ocorrem em posições correspondentes nas duas retinas, a parte correspondente do mapa cortical, referida como a zona de projeção da lesão, inicialmente é privada de estímulos visuais. Ao longo de um período de vários meses, no entanto, os campos receptivos de células dentro dessa região deslocam-se da parte lesionada da retina para a área funcional em torno da lesão. Como resultado, a representação cortical da parte lesionada da retina diminui, enquanto a da região periférica se expande (Figura 27-13).

A plasticidade dos mapas corticais e das conexões não evoluiu como resposta a lesões. Em vez disso, a plasticidade é o mecanismo neural para melhorar a habilidade de percepção. Muitos dos atributos analisados pelo córtex visual, incluindo acuidade estereoscópica, direção de movimento e orientação, tornam-se mais nítidos com a prática. Hermann von Helmholtz preconizou, em 1866, que "o julgamento dos sentidos pode ser modificado pela experiência e pelo treinamento obtidos sob várias circunstâncias, podendo ser adaptado a novas condições. Assim, as pessoas podem aprender, em alguma medida, a utilizar detalhes da sensação que de outra forma poderiam passar despercebidos e não contribuir para a obtenção de qualquer ideia do objeto". Esse aprendizado perceptivo é uma variante do aprendizado implícito, que não envolve processos conscientes (ver Capítulo 65).

O aprendizado perceptivo envolve repetir muitas vezes uma tarefa de discriminação e não necessita de retroalimentação de erros para melhorar o desempenho. A melhoria se manifesta como uma diminuição do limiar para discriminar pequenas diferenças nas características de um estímulo-alvo ou a capacidade de detectar um alvo em um ambiente complexo. Várias áreas do córtex visual, incluindo o córtex visual primário, participam do aprendizado perceptivo.

Um aspecto importante do aprendizado perceptivo é sua especificidade: o treinamento em uma tarefa não se transfere para outras tarefas. Por exemplo, em uma tarefa de bissecção de três linhas, o indivíduo deve determinar se a mais central de três linhas paralelas está mais próxima da linha que está à esquerda ou à direita. A quantidade de deslocamento a partir da posição central necessária para respostas precisas diminui substancialmente após a prática repetida (Figura 27-14A).

Córtex

Lesão

2 meses depois

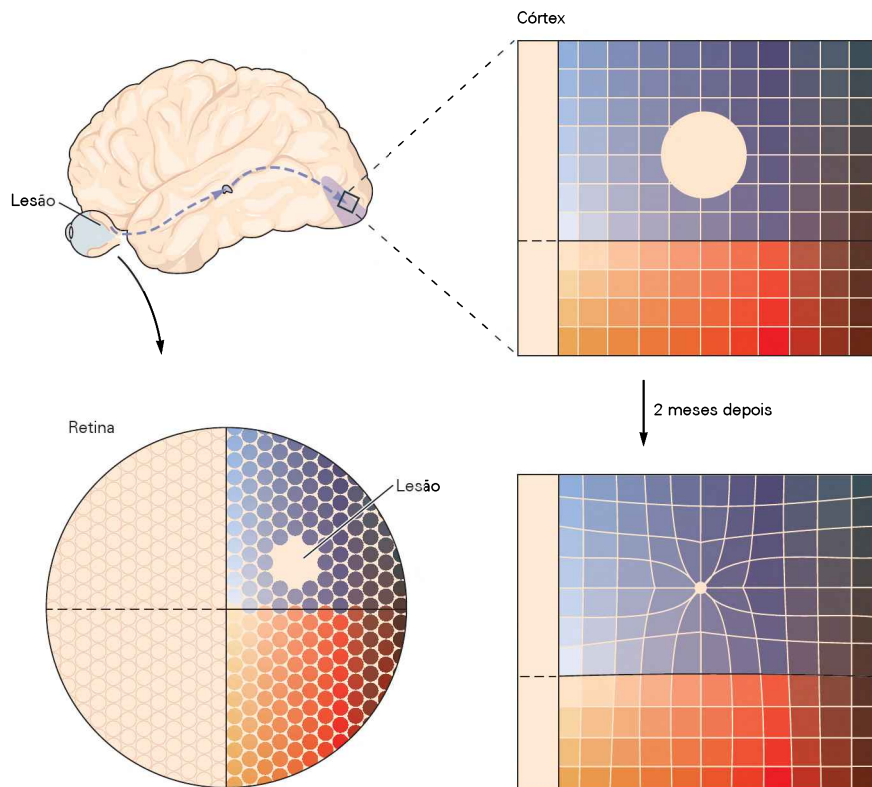
Retina

Lesão

Figura 27-13 Plasticidade cortical no adulto. Quando posições correspondentes em ambos os olhos são lesionadas, a área cortical que recebe aferências a partir das áreas lesionadas – zona de projeção da lesão – inicialmente é silenciada. Os campos receptivos de neurônios na zona de projeção da lesão por fim deslocam-se da área da lesão para regiões vizinhas, na retina intacta. Isso ocorre porque os neurônios que cercam a zona de projeção da lesão brotam colaterais que formam sinapses com neurônios dentro da zona. Como resultado, a representação cortical da parte lesionada da retina diminui, enquanto a da retina vizinha à lesão se expande.

A O aprendizado perceptivo é específico da tarefa

Discriminação de orientação

Tarefa de vernier

Tarefa de bissecção de três linhas

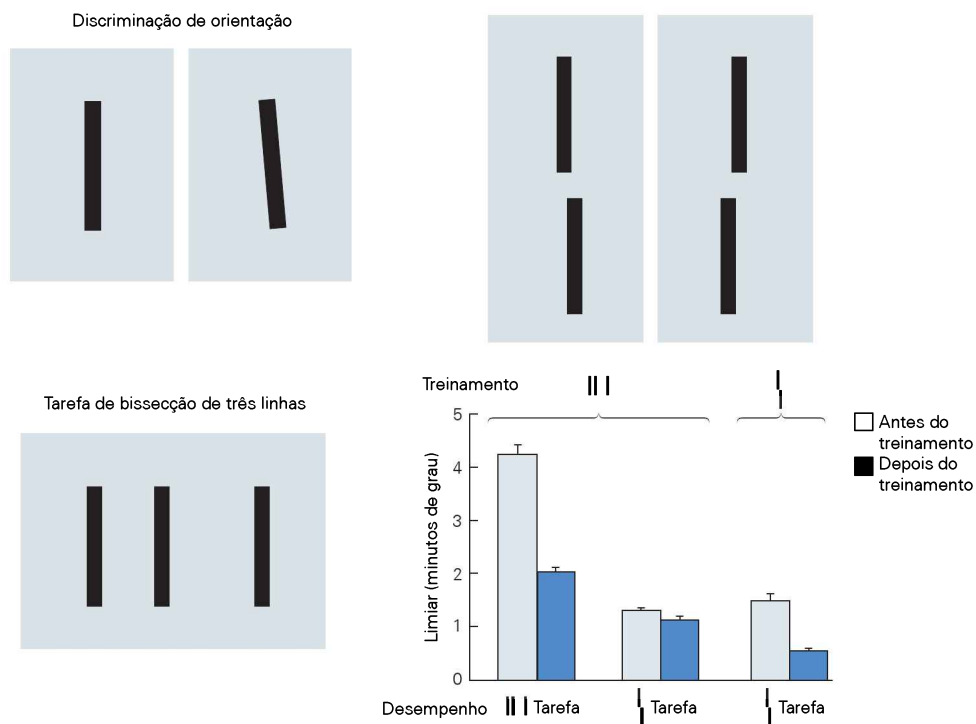
Treinamento

Limiar (minutos de grau)

5 4 3 2 1 0

Antes do treinamento

Depois do treinamento

Desempenho Tarefa Tarefa Tarefa

B A resposta neuronal altera-se com o treino

Tarefa de detecção do contorno

5 linhas colineares

9 linhas colineares

Semanas 1-2

Saliência percebida

Sintonia neuronal

Semanas 3-4

Saliência percebida

Sintonia neuronal

Probabilidade de detecção do contorno

1,0 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5

1 3 5 7 9

Número de linhas colineares

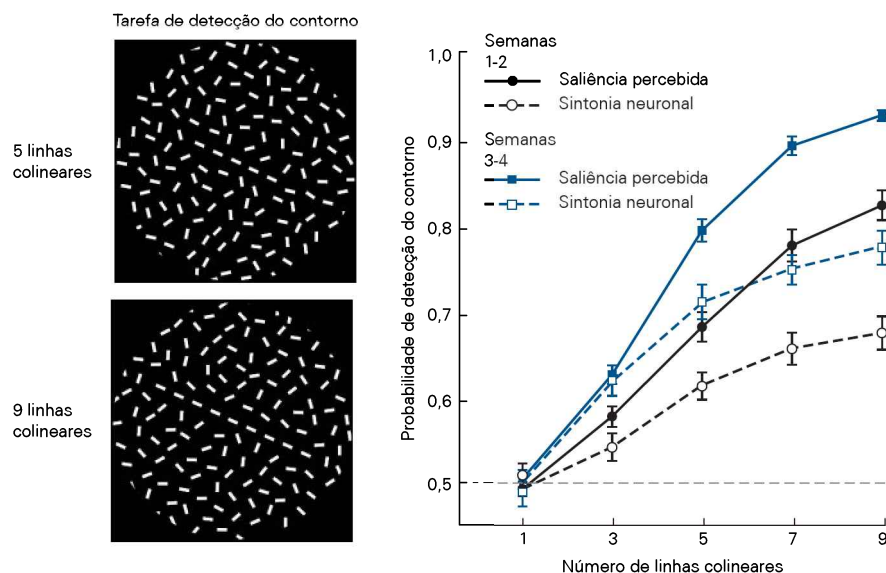



Figura 27-14 Aprendizado perceptivo. O aprendizado perceptivo é uma forma de aprendizado implícito. Com a prática, pode-se aprender a discriminar diferenças menores na orientação, posição, profundidade e direção de movimento de objetos.

A. O melhor desempenho é visto como uma redução na quantidade de mudança necessária para detectar de forma confiável uma linha inclinada ou uma posicionada à esquerda ou à direita de uma linha quase colinear (tarefa de vernier). O aprendizado perceptivo é altamente específico, de modo que o treinamento em uma tarefa de bissecção de três linhas conduz a um desempenho substancialmente melhor nessa tarefa (par de barras à esquerda no gráfico de barras), sem afetar o desempenho na tarefa de discriminação de vernier (par de barras central). No entanto, o treinamento específico na tarefa de discriminação de vernier melhora o desempenho nessa tarefa (par de barras à direita).

B. As respostas dos neurônios em V1 refletem o aprendizado perceptivo. Os indivíduos podem detectar mais facilmente segmentos de linhas colineares incorporadas em um plano de fundo aleatório à medida que o número de segmentos é aumentado. As respostas dos neurônios em V1 crescem de modo correspondente ao aumento do número de segmentos de linha. Após a prática, uma linha com menos segmentos destaca-se mais facilmente, e, com essa melhoria, as respostas em V1 também aumentam. (Reproduzida, com permissão, de Crist et al., 2001, e Li et al., 2008.)

O aprendizado nessa tarefa é específico para o local do campo visual e para a orientação das linhas. Essa especificidade sugere que os estágios iniciais do processamento visual sejam responsáveis, pois nos estágios iniciais os campos receptivos são menores, os mapas visuotópicos são mais precisos, e o ajuste da orientação é mais nítido. O aprendizado também é específico para a configuração do estímulo. O treinamento de bissecção de três linhas não se transfere para uma tarefa de discriminação de vernier, em que o contexto é uma linha colinear à linha-alvo (ver Figura 27-14A).

As propriedades de resposta dos neurônios no córtex visual primário mudam durante o curso do aprendizado perceptivo, acompanhando o melhoramento perceptivo. Um exemplo é visto na saliência de contorno. Com a prática, os indivíduos podem detectar mais facilmente contornos embutidos em contextos complexos. A detecção melhora com o comprimento do contorno, e as respostas dos neurônios em V1 também aumentam. Com a prática, os indivíduos melhoram sua capacidade de detectar contornos mais curtos, e neurônios V1 tornam-se correspondentemente mais sensíveis aos contornos mais curtos (ver Figura 27-14B).

A busca visual baseia-se na representação cortical de atributos e formas visuais

A detecção de características como cor, orientação e forma está relacionada com o processo de pesquisa visual. Certos objetos surgem ou "sobressaem-se" de outros em uma imagem complexa, pois o sistema visual processa simultaneamente, em vias paralelas, as características do alvo e dos elementos vizinhos de distração (Figura 27-15). Quando as características de um alvo são complexas, o alvo somente pode ser identificado por uma inspeção cuidadosa de toda uma imagem ou uma cena (ver Figura 21-5).

O fenômeno de saliência (*pop-out*) pode ser influenciado pelo treinamento. Um estímulo que inicialmente não pode ser encontrado sem uma busca esforçada irá se sobressair após o treinamento. Não se conhece o correlato neuronal dessa mudança tão notável. O processamento paralelo das características de um objeto e de seu plano de fundo é possível porque a informação acerca dessas características é codificada dentro de áreas retinotopicamente mapeadas em vários locais no córtex visual. É provável que a saliência ocorra precocemente no córtex visual. A saliência de formas complexas, como números, dá suporte à ideia de que, no processamento visual precoce, os neurônios podem representar e podem ser seletivos para formas mais complexas que os segmentos de linha com determinada orientação.

Os processos cognitivos influenciam a percepção visual

A segmentação da cena – análise de uma cena em objetos diferentes – envolve uma combinação de processos ascendentes que seguem a regra da Gestalt de continuidade e de processos descendentes que criam a expectativa do objeto.

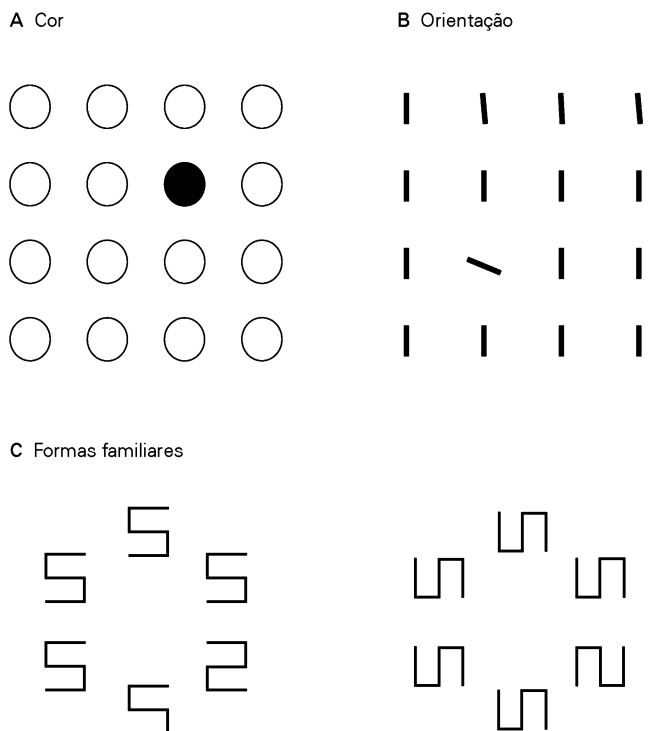
Uma forte influência descendente é a atenção espacial, que pode mudar o foco sem qualquer movimento dos olhos do observador. A atenção espacial é orientada a objetos, sendo distribuída sobre a área ocupada pelo objeto no qual a atenção está focada, permitindo ao córt ex visual analisar a forma e os atributos de um objeto por vez.

Os mecanismos de atenção podem resolver o problema da superposição. Para uma pessoa reconhecer um objeto em uma cena que inclui vários objetos, ela precisa determinar quais as características que correspondem a cada objeto. O sentido humano de que vários objetos são identificados simultaneamente é ilusório. Em vez disso, os obje-

A Cor

B Orientação

C Formas familiares

Figura 27-15 Um objeto em uma imagem complexa destaca-se sob certas condições.
A. Um objeto com cor diferente se salienta.
B. Uma linha com orientação diferente também se salienta
C. As formas mais complexas podem parecer salientes quando são muito familiares, como o número 2 incorporado em um campo de números 5. A rotação da imagem em 90° torna os elementos da figura menos reconhecíveis, tornando-se mais difícil encontrar a única figura que é diferente do restante. (Reproduzida, com permissão, de Wang, Cavanagh e Green, 1994.)

tos são processados serialmente em uma sucessão rápida, deslocando-se a atenção de um objeto para o outro. Os resultados de cada análise constroem a percepção de um ambiente complexo preenchido com muitos objetos distintos. Uma demonstração notável da importância da atenção no reconhecimento de objetos é a *cegueira à mudança*. Se uma pessoa se desloca rapidamente entre dois pontos de visão ligeiramente diferentes da mesma cena, ela não é capaz de detectar a ausência de um componente importante da cena em uma visão sem realizar um escrutínio considerável (ver Figura 29-3).

Outra influência descendente é a tarefa perceptiva. Nos estágios iniciais do processamento visual, as propriedades do mesmo neurônio variam com o tipo de discriminação visual a ser realizada. A identificação do objeto em si envolve um processo de teste de hipóteses no qual representações internas de objetos são comparadas com as informações que chegam da retina. Esse processo reflete-se em estudos de imagens visuais: estágios iniciais de processamento, como o córtex visual primário, são ativados quando se imaginam cenas na ausência de estímulo visual.

Visão geral

O processamento visual de nível intermediário diz respeito à análise do mundo visual em contornos e superfícies que pertencem a objetos e à segregação desses elementos do plano de fundo. Esse é o trabalho mais desafiador que o sistema visual deve executar. Quando o indivíduo é confrontado com um ambiente visual complexo, características locais podem ser reunidas em um número potencialmente enorme de objetos distintos. No entanto, as características locais são rapidamente classificadas em um conjunto de objetos que podem ser combinados com representações internas de forma e identidade do objeto, armazenadas no encéfalo a partir de experiências prévias.

Essa integração global é simplificada pela aplicação de regras de agrupamento perceptivo descritas pelos psicólogos da Gestalt e aparentemente implementadas por circuitos que começam no córtex visual primário. A integração global envolve a análise dos atributos locais, que depende das propriedades dos neurônios sensoriais: a seletividade para orientação local apoia a análise de contornos estendidos, a sensibilidade direcional está envolvida na determinação do movimento do objeto, a disparidade de seletividade implementa a estereopsia global, e a sensibilidade ao contraste medeia a constância de cores. O processo de integração não é simplesmente um processo ascendente, mas é influenciado por informações que chegam de áreas do córtex visual de ordem superior. Atenção, expectativa e tarefa perceptiva influenciam como o ser humano segmenta o mundo visual.

Visão de nível intermediário é um produto de conexões laterais entre as colunas funcionais de neurônios em uma área cortical e a convergência de sinais enviados adiante com informação de retroalimentação a partir de áreas de ordem superior. A visão, portanto, não é apenas um mecanismo de transmissão de informação reunindo formas em etapas, com complexidade crescente. Os processos subjacentes são altamente dinâmicos em escalas de tempo curtas. As estratégias usadas para a interpretação de cenas visuais também envolvem alterações nos circuitos corticais dependentes de experiência, em que informações são constantemente armazenadas acerca das formas de objetos observadas pelo indivíduo ao longo da vida.

Charles D. Gilbert

Leituras selecionadas

Albright TD, Stoner GR. 2002. Contextual influences on visual processing. Annu Rev Neurosci 25:339–379.

Gilbert CD, Sigman M. 2007. Brain states: top-down influences in sensory processing. Neuron 54:677–696.

Gilbert CD, Sigman M, Crist R. 2001. The neural basis of perceptual learning. Neuron 31:681–697.

Li W, Piech V, Gilbert CD. 2004. Perceptual learning and top-down influences in primary visual cortex. Nat Neurosci 7:651–657.

Li W, Piech V, Gilbert CD. 2006. Contour saliency in primary visual cortex. Neuron 50:951–962.

Priebe NJ, Ferster D. 2008. Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. Neuron 57:482–497.

Referências

Adelson EH. 1993. Perceptual organization and the judgment of brightness. Science 262:2042–2044.

Bakin JS, Nakayama K, Gilbert CD. 2000. Visual responses in monkey areas V1 and V2 to three-dimensional surface configurations. J Neurosci 20:8188–8198.

Crist RE, Li W, Gilbert CD. 2001. Learning to see: experience and attention in primary visual cortex. Nat Neurosci 4:519–525.

Cumming BG, DeAngelis GC. 2001. The physiology of stereopsis. Annu Rev Neurosci 24:203–238.

Ferster D, Miller KD. 2000. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. Annu Rev Neurosci 23:441–471.

He ZJ, Nakayama K. 1994. Apparent motion determined by surface layout not be disparity or three-dimensional distance. Nature 367:173–175.

Hubel DH, Wiesel TN. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J Physiol 195:215–243.

Li W, Gilbert CD. 2002. Global contour saliency and local colinear interations. J Neurophysiol 88:2846–56.

Li W, Piech V, Gilbert CD. 2008. Learning to link visual contours. Neuron 57:442–451.

Movshon JA, Adelson EH, Gizzi MS, Newsome WT. 1985. The analysis of moving visual patterns. In: C Chagas, R Gattass, CG Gross (eds.). *Study Group on Pattern Recognition Mechanisms* pp. 67–86, Vatican City: Pontifica Academia Scientiarum.

Nakayama K. 1996. Binocular visual surface perception. Proc Natl Acad Sci U S A 93:634–639.

Nakayama K, Joseph JS. 2000. Attention, pattern recognition and popout in visual search. In: R Parasuraman (ed.). *The Attentive Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Poggio GE. 1995. Mechanisms of stereopsis in monkey visual cortex. Cereb Cortex 5:193–204.

Purves D, Lotto RB, Nundy S. 2002. Why we see what we do. Am Sci 90:236–243.

Wang Q, Cavanagh P, Green M. 1994. Familiarity and pop-out in visual search. Percept Psychophys 56:495–500.

Zhou H, Friedman HS, von der Heydt R. 2000. Coding of border ownership in monkey visual cortex. J Neurosci 20:6594–6611.

28

Processamento visual de nível superior: influências cognitivas

As imagens projetadas na retina geralmente são padrões dinâmicos complexos de luz de intensidade e cor variáveis. Como visto anteriormente, o processamento visual de nível inferior é responsável pela detecção de vários tipos de contraste nessas imagens (ver Capítulos 25 e 26), enquanto o processamento de nível intermediário está envolvido na identificação dos assim chamados primitivos visuais, como os contornos e os campos de movimento, e na representação de superfícies (ver Capítulo 27). O processamento visual de nível superior integra informações de uma variedade de fontes e é o estágio final na via visual, conduzindo à experiência visual consciente.

Na prática, o processamento visual de nível superior depende de sinais descendentes que integram representações sensoriais ascendentes (aferentes) com significado semântico, como as decorrentes de memória de trabalho de curto prazo, memória de longo prazo e objetivos comportamentais. O processamento visual de nível superior, portanto, seleciona atributos comportamentais significativos do ambiente visual (Figura 28-1).

O processamento visual de nível superior está relacionado com a identificação de objetos

A experiência visual do mundo é fundamentalmente centrada no objeto. Os objetos muitas vezes são visualmente complexos, compostos por um grande número de características visuais conjugadas. Além disso, as características projetadas sobre a retina por um objeto variam muito sob diferentes condições de visualização, como iluminação, ângulo, posição e distância.

Além disso, os objetos são comumente associados a experiências específicas, outros objetos lembrados, outras sensações – como o som do moedor de café ou o aroma do perfume de alguém amado – e uma variedade de emoções. Seres animados, que são objetos para o sistema visual, também direcionam intenções, desejos e ações em outros seres. Em conjunto com os próprios objetivos comportamentais de um indivíduo, é a saliência comportamental de objetos, memórias e valores emocionais individuais, bem como as ações reais ou implícitas de outros, que permitem a esse indivíduo agir com base na informação visual. A percepção do objeto é, assim, o nexo entre a visão e a cognição.

Processamento visual de nível superior
CONTEÚDO SEMÂNTICO
VÍNCULO CATEGÓRICO: Generalização entre diferentes membros de uma categoria de objeto
VÍNCULO ASSOCIATIVO: Associação entre diferentes objetos/eventos
Processamento visual de nível inferior
Processamento visual de nível intermediário
Integração de primitivos visuais
VÍNCULO DE IMAGEM: Generalização entre diferentes imagens de um objeto
Detecção de contraste de imagem
Detecção de primitivos visuais, superfícies
Representação do objeto
Recordação
Memória de trabalho
Sinais provenientes de outras modalidades sensoriais
Valência emocional

Figura 28-1 A representação neuronal de objetos em um todo é central para o processamento visual de nível superior. A representação de objetos envolve a integração de características visuais extraídas em estágios anteriores nas vias visuais. Idealmente, a representação resultante é uma generalização das numerosas imagens na retina geradas pelo mesmo objeto e por diferentes membros de uma categoria do objeto. A representação também incorpora informação de outras modalidades sensoriais, atribui valor emocional e associa o objeto com a memória de outros objetos ou eventos. Representações de objetos podem ser armazenadas na memória de trabalho e evocadas em associação com outras memórias.

O córtex temporal inferior é o principal centro para a percepção de objetos

Estudos com primatas implicam as regiões neocorticais do lobo temporal, principalmente o córtex temporal inferior, na percepção de objetos. Como a hierarquia dos relés sinápticos no sistema cortical visual se estende desde o córtex visual primário até o lobo temporal, o lobo temporal é um local de convergência de diversos tipos de informação visual.

Como será visto adiante, estudos neuropsicológicos mostraram que danos no córtex temporal inferior podem produzir falhas específicas de reconhecimento de objetos. Estudos neurofisiológicos e de imagens encefálicas, por sua vez, forneceram informações notáveis sobre as formas pelas quais a atividade de neurônios do lobo temporal inferior representa os objetos, como essas representações estão relacionadas a eventos perceptivos e cognitivos, e como são modificadas pela experiência.

Sinais visuais provenientes da retina são processados no núcleo geniculado lateral do tálamo antes de chegar ao córtex visual primário (V1). Posteriormente, as vias visuais ascendentes seguem duas vias paralelas e hierarquicamente organizadas: ventral e dorsal (ver Capítulo 25). A ventral estende-se ventral e anteriormente de V1 a V2, V4 e junção occipitotemporal antes de atingir o córtex temporal inferior, que compreende a parte inferior do sulco temporal superior e a convexidade ventrolateral do lobo temporal (Figura 28-2). Essa via torna o córtex temporal inferior a sede do mais alto grau de processamento cortical visual. Os neurônios em cada retransmissão sináptica no percurso ventral recebem aferências convergentes do estágio anterior. Neurônios do córtex temporal inferior estão, portanto, em condições de integrar uma grande e diversa quantidade de informação visual em uma vasta região do espaço visual.

O córtex temporal inferior é uma grande região do cérebro. Os padrões de conexões anatômicas que partem desse local ou chegam a ele indicam que essa região compreende pelo menos duas principais subdivisões funcionais: córtex temporal inferior posterior e anterior. Evidências anatômicas identificam a subdivisão anterior como um estágio de maior processamento do que a subdivisão posterior. Como será visto, essa distinção é apoiada por evidências neuropsicológicas e neurofisiológicas.

Evidências clínicas identificam o córtex temporal inferior como essencial para o reconhecimento de objetos

A primeira percepção clara das vias neurais que medeiam o reconhecimento de objetos foi obtida no final do século XIX, quando o neurologista americano Sanger Brown e o fisiologista britânico Edward Albert Schäfer descobriram que lesões experimentais do lobo temporal em primatas resultavam na perda da capacidade de reconhecer objetos. Esse comprometimento é distinto dos déficits que acompanham lesões de áreas corticais occipitais, em que a sensibi-

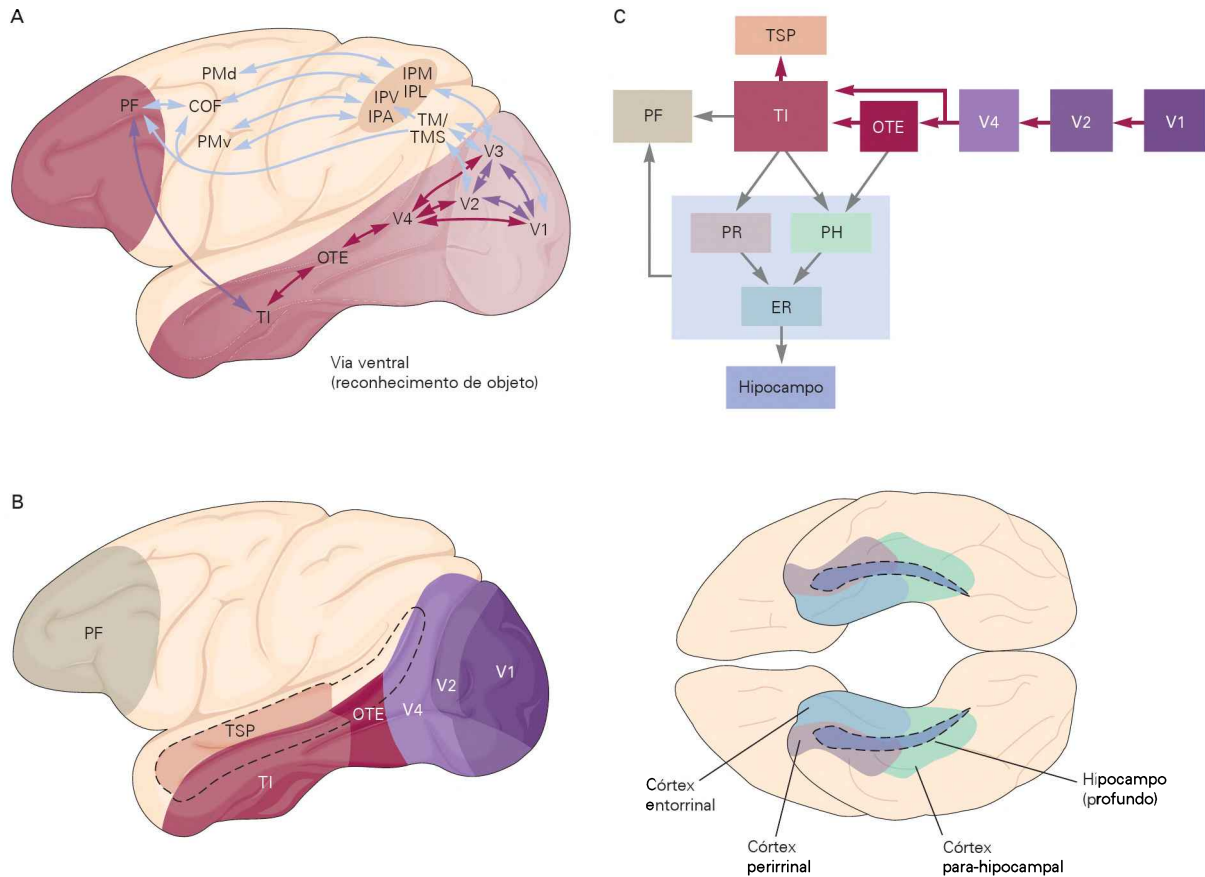



Figura 28-2 Via cortical para o reconhecimento de objetos.
A. A via para o reconhecimento de objetos (em **vermelho**) é identificada em uma visão lateral do encéfalo que mostra as principais vias envolvidas no processamento visual. (**IPA**, córtex intraparietal anterior; **COF**, campos oculares frontais; **TI**, córtex temporal inferior; **IPL**, córtex intraparietal lateral; **IPM**, córtex intraparietal medial; **TMS**, córtex temporal medial superior; **TM**, córtex temporal médio; **PF**, córtex pré-frontal; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **OTE**, córtex occipitotemporal; **IPV**, córtex intraparietal ventral.) **B.** Áreas corticais envolvidas no reconhecimento de objetos são mostradas nas vistas lateral e ventral do encéfalo de um macaco. **C.** O córtex temporal inferior (TI) é o estágio final do fluxo ventral (**setas de cor bordô**) e está reciprocamente ligado às áreas vizinhas do lobo temporal medial e do córtex pré-frontal (**setas cinza**). O gráfico ilustra as principais ligações e a direção predominante do fluxo de informações. (**ER**, córtex entorrinal; **PF**, córtex pré-frontal; **PH**, córtex para-hipocampal; **PR**, córtex perirrinal; **TSP**, área temporal superior polissensorial; **OTE**, córtex occipitotemporal.)

lidade para atributos visuais básicos, como cor, movimento e distância, permanece intacta. Devido ao tipo incomum de perda visual, o comprometimento era originalmente chamado de cegueira psíquica, mas esse termo foi substituído por *agnosia visual* ("sem conhecimento visual"), um termo cunhado por Sigmund Freud.

Em humanos, há duas categorias básicas de agnosia visual, aperceptiva e associativa, cujas descrições levaram a um modelo de dois estágios de reconhecimento de objetos no sistema visual (Figura 28-3). Na agnosia aperceptiva, a capacidade de combinar ou copiar formas visuais ou objetos complexos está prejudicada. Essa deficiência é de natureza perceptiva, decorrente da ruptura da primeira etapa de reconhecimento de objetos: integração de elementos visuais em representações sensoriais dos objetos inteiros. Em contrapartida, pacientes com agnosia associativa podem combinar ou copiar objetos complexos, mas sua capacidade de identificá-los está prejudicada. Esse prejuízo resulta da ruptura do segundo estágio do reconhecimento de objetos: associação da representação sensorial de um objeto com o conhecimento do significado ou da função desse objeto.

Consistente com essa hierarquia funcional, a agnosia aperceptiva é mais comum após danos no córtex temporal inferior posterior, enquanto a agnosia associativa, um déficit perceptivo de ordem superior, é mais comum após danos no córtex temporal inferior anterior, um estágio posterior na hierarquia funcional. Neurônios na subdivisão anterior exibem uma variedade de propriedades relacionadas com a memória que não são vistas na área posterior.

Neurônios no córtex temporal inferior codificam estímulos visuais complexos

A codificação da informação visual no lobo temporal tem sido estudada extensivamente usando-se técnicas eletrofisiológicas, tendo iniciado com o trabalho de Charles Gross e colaboradores, em 1970. Neurônios dessa região têm propriedades distintas de resposta.

Agnosia aperceptiva

Agnosia associativa

Modelo

Desenho do paciente

Identificação verbal do objeto

"Círculo"

"Quadrado"

"Losango"

"Três"

"Quatro"

Capacidade de copiar ou combinar estímulos visuais

Deficiência na percepção do objeto

Não consegue ver partes como um todo

Não consegue interpretar, entender ou atribuir significado aos objetos

Interpretação clínica

Incapaz de construir representações sensoriais de estímulos visuais

A representação sensorial é criada normalmente, mas não pode ser associada a significado, função ou utilidade

Figura 28-3 Evidência neuropsicológica para os correlatos neurais de reconhecimento de objetos no lobo temporal. Danos ao córtex temporal inferior (TI) prejudicam a capacidade de reconhecer objetos visuais, uma condição conhecida como agnosia visual. Existem duas categorias principais de agnosia visual: aperceptiva, resultante de danos na região posterior, e associativa, resultante de danos na região anterior. (Reproduzida, com permissão, de Farah, 1990.)

Eles são relativamente insensíveis a características simples de estímulo, como orientação e cor. Em vez disso, a maioria possui grandes campos receptivos de localização central e codifica características complexas de estímulo. Essa seletividade muitas vezes parece um tanto arbitrária. Um neurônio individual pode, por exemplo, responder fortemente a um padrão em forma de crescente de uma determinada cor e textura. As células com tais seletividades ímpares provavelmente forneçam informações aferentes para representações neuronais de ordem ainda superior de objetos significativos.

Na verdade, várias subpopulações de neurônios codificam objetos que transmitem ao observador uma informação altamente significativa, como faces e mãos (Figura 28-4). Para as células que respondem à visão de uma mão, cada dedo é essencial. Entre as células que respondem a faces, o estímulo mais eficaz para algumas células é a visão frontal da face, ao passo que para outras é a visão lateral. Apesar de alguns neurônios responderem preferencialmente a rostos, outros respondem a expressões faciais. Parece provável que essas células contribuam diretamente para o reconhecimento facial.

A lesão de uma pequena região do lobo temporal em humanos resulta na incapacidade de reconhecimento facial, uma forma de agnosia associativa conhecida como *prosopagnosia*. Pacientes com prosopagnosia podem identificar um rosto como um rosto, reconhecer as suas partes e, até mesmo, detectar emoções específicas expressas pelo rosto, mas são incapazes de identificar um rosto em particular como pertencente a uma pessoa específica.

A prosopagnosia é um exemplo de agnosia de "categoria específica", em que os pacientes com danos no lobo temporal não reconhecem itens dentro de uma categoria semântica específica. Existem relatos de casos de agnosia de categoria específica para seres vivos, frutas, vegetais, ferramentas ou animais. Devido ao acentuado significado do reconhecimento de faces para o comportamento e à capacidade normal das pessoas de reconhecer um número

A

Córtex temporal inferior

B

Sem cor

1 2 3 4 5 6 7 8

2,5°

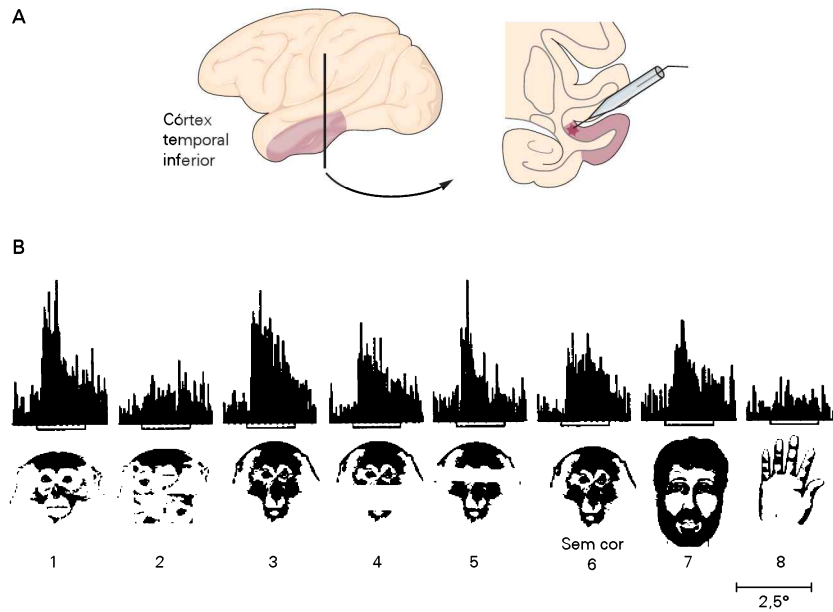



Figura 28-4 Neurônios no córtex temporal inferior de macacos estão envolvidos no reconhecimento de faces. (Reproduzida, com permissão, de Desimone et al., 1984.)

A. A localização do córtex temporal inferior de um macaco é mostrada em uma visão lateral e em uma secção coronal. A área colorida representa a localização dos neurônios registrados.

B. Histogramas de periestímulo ilustram a frequência dos potenciais de ação em um único neurônio, em resposta às diferentes imagens ilustradas abaixo. Este neurônio respondeu seletivamente aos rostos. O mascaramento de características críticas, como a boca ou os olhos (**4, 5**), conduziu a uma redução substancial, mas não completa, da resposta. O desordenamento das partes da face (**2**) quase eliminou a resposta.

extraordinariamente elevado de itens dessa categoria, a prosopagnosia pode ser a variedade mais comum de agnosia de categoria específica.

Neurônios no córtex temporal inferior são funcionalmente organizados em colunas

Relés iniciais no sistema visual cortical são organizados em colunas de neurônios que representam as mesmas características de estímulo, como a orientação ou a direção de movimento, em diversas partes do campo visual. As células no córtex temporal inferior também são organizadas em colunas de neurônios que representam as mesmas propriedades de estímulo ou propriedades similares (Figura 28-5). Essas colunas geralmente estendem-se pela espessura cortical e ao longo de aproximadamente 400 μm. Porções colunares no córtex temporal inferior estão dispostas de tal modo que estímulos diferentes que possuem algumas características semelhantes são representados em colunas parcialmente sobrepostas (Figura 28-5). Assim, um estímulo pode ativar várias porções do córtex. Conexões horizontais de longo alcance no córtex podem servir para conectar porções em redes distribuídas para representação do objeto.

Células seletivas para face constituem uma classe altamente especializada de neurônios. Na verdade, o fato de que a prosopagnosia muitas vezes ocorre na ausência de qualquer outra forma de agnosia sugere que os neurônios do lobo temporal seletivos para face possam estar localizados em aglomerados exclusivos. Enquanto muitos estudos iniciais de propriedades de resposta neuronal ofereceram evidências circunstanciais de tais aglomerados, em 2006 Doris Tsao e Margaret Livingstone obtiveram resultados que deram um apoio notável a essa hipótese. Imagens por ressonância magnética funcional em macacos enquanto visualizavam faces revelaram zonas ativas grandes em uma região do córtex na porção inferior do sulco temporal superior. Registros neurofisiológicos de neurônios nessas zonas confirmaram que as células seletivas para o reconhecimento de face formavam aglomerados grandes e densos (Figura 28-6). Winrich Freiwald e Tsao descobriram mais tarde que as cinco áreas de superfície de representação da face em macacos são interconectadas entre si e formam um sistema de processamento, cada nodo sendo aparentemente responsável por um aspecto diferente do reconhecimento de face.

O córtex temporal inferior faz parte de uma rede de áreas corticais envolvidas no reconhecimento de objetos

O reconhecimento de objetos está intimamente relacionado com categorização visual, memória visual e emoção, e as eferências do córtex temporal inferior contribuem para essas funções (ver Figura 28-2).

Entre as projeções principais estão as que se dirigem ao córtex perirrinal e ao córtex para-hipocampal, que se encontram do lado medial da superfície ventral do córtex temporal inferior (ver Figura 28-2C). Essas regiões projetam-se, por sua vez, para o córtex entorrinal e para a formação hipocampal, ambos envolvidos no armazenamento e na evocação de memórias de longo prazo. A segunda grande projeção do córtex temporal inferior dá-se para o córtex pré-frontal, que é cada vez mais reconhecido como um importante contribuinte para a visão de nível superior.

A

1 mm

10 graus

B

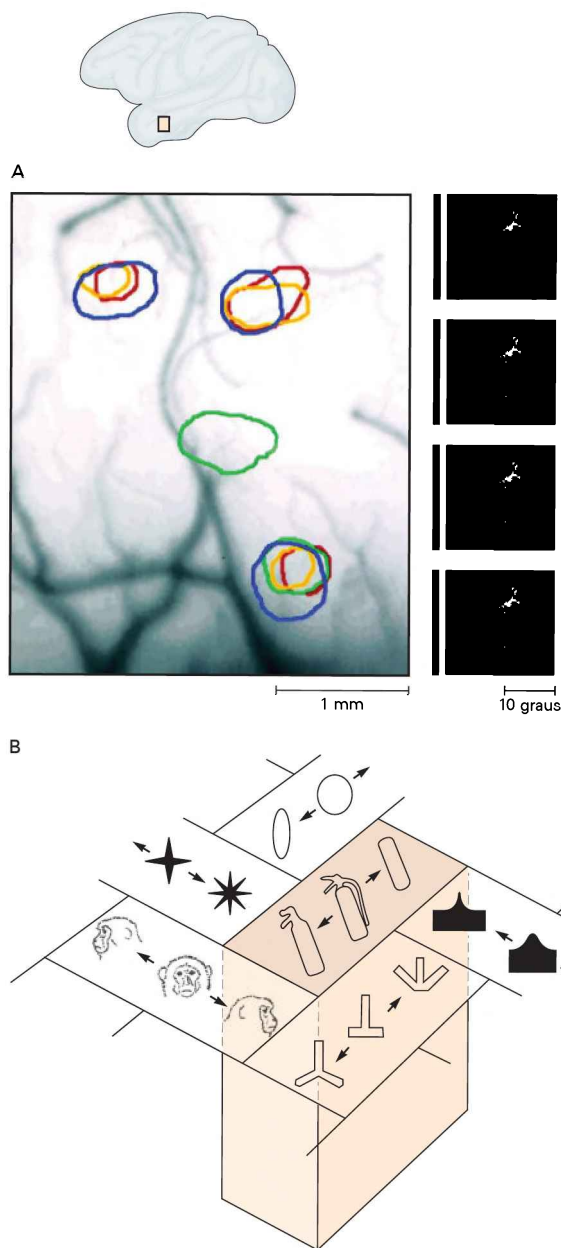



Figura 28-5 Os neurônios na porção anterior do córtex temporal inferior que representam estímulos visuais complexos são organizados em colunas. (Reproduzida, com permissão, de Tanaka, 2003.)

A. Imagens ópticas da superfície do córtex temporal inferior anterior ilustram regiões seletivamente ativadas pelos objetos mostrados à direita.

B. Nessa representação esquemática da estrutura colunar do córtex temporal inferior, o eixo vertical representa a profundidade cortical. De acordo com esse modelo, cada coluna inclui neurônios que representam um padrão complexo distinto. Colunas de neurônios que representam variações de um padrão, como faces ou extintores de incêndio diferentes, constituem uma hipercoluna.

Como será visto, os neurônios do córtex pré-frontal desempenham papéis importantes na percepção visual categórica, na memória de trabalho visual e na evocação de memórias armazenadas.

O córtex temporal inferior também fornece aferências – direta e indiretamente através do córtex perirrinal – para a amígdala, que parece dar valência emocional a estímulos sensoriais e abranger componentes cognitivos e viscerais da emoção (ver Capítulo 48). Finalmente, o córtex temporal inferior é a principal fonte de aferências para áreas sensoriais multimodais do córtex, como a área temporal superior polissensorial.

O reconhecimento de objetos depende de constância de percepção

A capacidade de reconhecer objetos como sendo os mesmos em diferentes condições de visualização, apesar das imagens algumas vezes notavelmente diferentes na retina, é um dos requisitos funcionalmente mais importantes da experiência visual. Os atributos invariantes de um objeto – por exemplo, as relações espaciais e cromáticas entre as características de imagens ou os elementos típicos, como as listras de uma zebra – são sinais da identidade e do significado dos objetos.

Para o reconhecimento de objetos, esses atributos invariantes devem ser representados de forma independente de outras propriedades da imagem. O sistema visual faz isso com competência, e sua manifestação comportamental é denominada *constância perceptiva*. A constância perceptiva tem muitas formas, que vão desde a invariância em transformações simples de um objeto, como tamanho, posição e rotação, até a semelhança de objetos dentro de uma categoria comum: todas as zebras parecem iguais.

Um dos melhores exemplos é a *constância de tamanho*. Um objeto colocado a distâncias diferentes do observador é percebido como tendo o mesmo tamanho, mesmo que o objeto produza imagens de tamanho absoluto diferente sobre a retina. A constância de tamanho é reconhecida há séculos, mas só nas últimas décadas foi possível identificar os mecanismos neurais envolvidos. Um estudo prévio mostrou que lesões do córtex temporal inferior conduziram a falhas de constância de tamanho em macacos, sugerindo que os neurônios nessa área têm um papel crucial na constância de tamanho. De fato, uma das características mais marcantes e mais bem documentadas das propriedades de resposta de neurônios individuais do córtex temporal inferior é a invariância de seu padrão de respostas seletivas a mudanças no tamanho do estímulo (Figura 28-7A).

Outro tipo relativamente simples de constância perceptiva é a *constância de posição*, em que os objetos são reconhecidos como sendo os mesmos, independentemente de sua localização no campo visual. O padrão de respostas seletivas de muitos neurônios do córtex temporal inferior não varia quando a posição de um objeto, dentro de seus grandes campos receptivos, é alterada (Figura 28-7B). *Invariância de forma* refere-se à constância de uma forma quando os sinais que a definem mudam. A silhueta da cabeça de Abraham Lincoln, por exemplo, é facilmente identificável, seja de cor preta sobre fundo branco, branca sobre fundo preto, ou vermelha sobre fundo verde. As respostas de muitos neurônios no córtex temporal inferior não mudam com as mudanças na polaridade de contraste (Figura 28-7C), na cor ou na textura.

A

Córtex temporal inferior

B

Média de respostas

0,6 0,4 0,2 0 −0,2

Mãos Faces Corpos Frutas Aparelhos Mistura de objetos

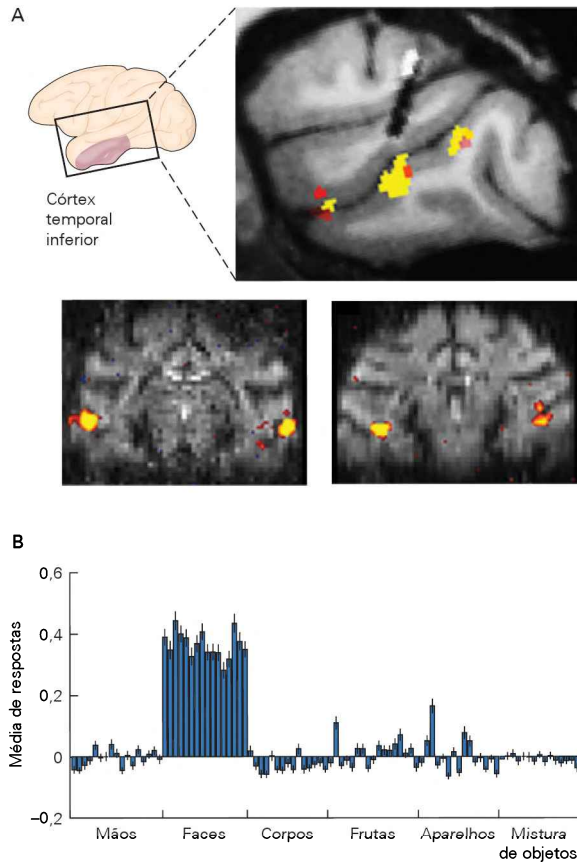



Figura 28-6 O córtex temporal inferior contém conjuntos densos de neurônios seletivos a faces. (Reproduzida, com permissão, de Tsao et al., 2006.)

A. A imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) identifica três regiões do córtex temporal inferior que são ativadas seletivamente por faces. A imagem superior, uma secção sagital, mostra as três zonas ativas ao longo da margem inferior do sulco temporal superior em um macaco. As duas imagens inferiores são cortes coronais das áreas de representação da face em dois macacos.

B. Registros neurofisiológicos revelam uma preponderância de neurônios seletivos a faces na porção média da área da face identificada por fMRI. O histograma mostra a taxa de resposta média normalizada (menos o traçado de base) de 182 neurônios na porção média da área da face de um macaco. Foram mostrados ao macaco 96 estímulos visuais em seis categorias. Somente rostos provocaram respostas vigorosas de forma consistente.

Invariância na perspectiva visual refere-se à constância perceptiva de objetos tridimensionais observados a partir de diferentes ângulos. Apesar da variedade ilimitada de imagens que podem ser projetadas por um objeto familiar sobre a retina, um observador pode facilmente reconhecer o objeto independentemente do ângulo em que ele é visto. Existem exceções notáveis a essa regra, que, em geral, ocorrem quando um objeto é visto de um ângulo que produz uma imagem incomum na retina, como um balde visto diretamente de cima.

Os investigadores têm procurado neurônios cujas propriedades de resposta poderiam ser responsáveis pela invariância na perspectiva visual, mas surpreendentemente poucas evidências têm sido encontradas. Pelo contrário, a maioria dos neurônios é ajustada para ângulos específicos de visão de um objeto tridimensional. Embora esse ajuste em geral seja amplo, refletindo uma invariância parcial na perspectiva visual, parece que neurônios individuais não generalizam o suficiente entre seus sinais de entrada para explicar essa invariância. Outra possibilidade é a de que a invariância seja o produto da codificação populacional por um conjunto de neurônios sintonizados cada um para um ângulo de visão diferente. Finalmente, invariância na perspectiva visual pode ser alcançada em um estágio superior de processamento cortical, como o córtex pré-frontal, por aferências convergentes de neurônios seletivos para perspectivas específicas.

Estudos sobre as condições em que a invariância na perspectiva visual falha podem trazer informações sobre os mecanismos neurais do comportamento. Uma dessas condições é a apresentação de imagens no espelho. Embora imagens no espelho não sejam idênticas, elas muitas vezes são percebidas como sendo as mesmas, uma confusão que reflete uma identificação falso-positiva pelo sistema de invariância na perspectiva visual. Carl Olson e colaboradores examinaram as respostas de neurônios no córtex temporal inferior a estímulos de imagens especulares. Consistente com essa confusão perceptiva, muitos neurônios no córtex temporal inferior responderam de forma semelhante a ambas as imagens. Esse resultado reforça a conclusão de que a atividade no córtex temporal inferior reflete a invariância perceptiva visual, embora incorretamente nesse caso, e não a informação sensorial real.

A percepção de categorias de objetos simplifica o comportamento

Todas as formas de constância perceptiva são o produto de tentativas do sistema visual de estabelecer uma generalização entre as diferentes imagens da retina geradas por um único objeto. Um tipo ainda mais geral de constância é a percepção de objetos individuais como pertencentes à mesma categoria semântica. Maçãs em uma cesta ou vários aparecimentos da letra A, por exemplo, são fisicamente distintos, mas facilmente percebidos como *categoricamente* idênticos sob muitas condições comportamentais.

A percepção categórica é classicamente definida pela capacidade de distinguir objetos de diferentes categorias, mesmo quando objetos da mesma categoria não podem ser distinguidos. Por exemplo, é mais difícil discriminar entre duas luzes vermelhas que diferem em 10 nm no comprimento de onda do que discriminar entre luzes vermelha e laranja com a mesma diferença de comprimento de onda.

A percepção categórica simplifica o comportamento. Por exemplo, em geral não importa se uma maçã é completamente esférica ou ligeiramente manchada no lado esquerdo, ou se uma cadeira oferecida a uma pessoa para que se sente é de uma marca ou de outra (Windsor ou Chippendale). Da mesma forma, a capacidade de leitura requer a capacidade de reconhecer o alfabeto em uma ampla variedade de estilos. Como as formas mais simples de constância perceptiva, a percepção categórica reflete a sensibilidade a atributos visuais invariantes.

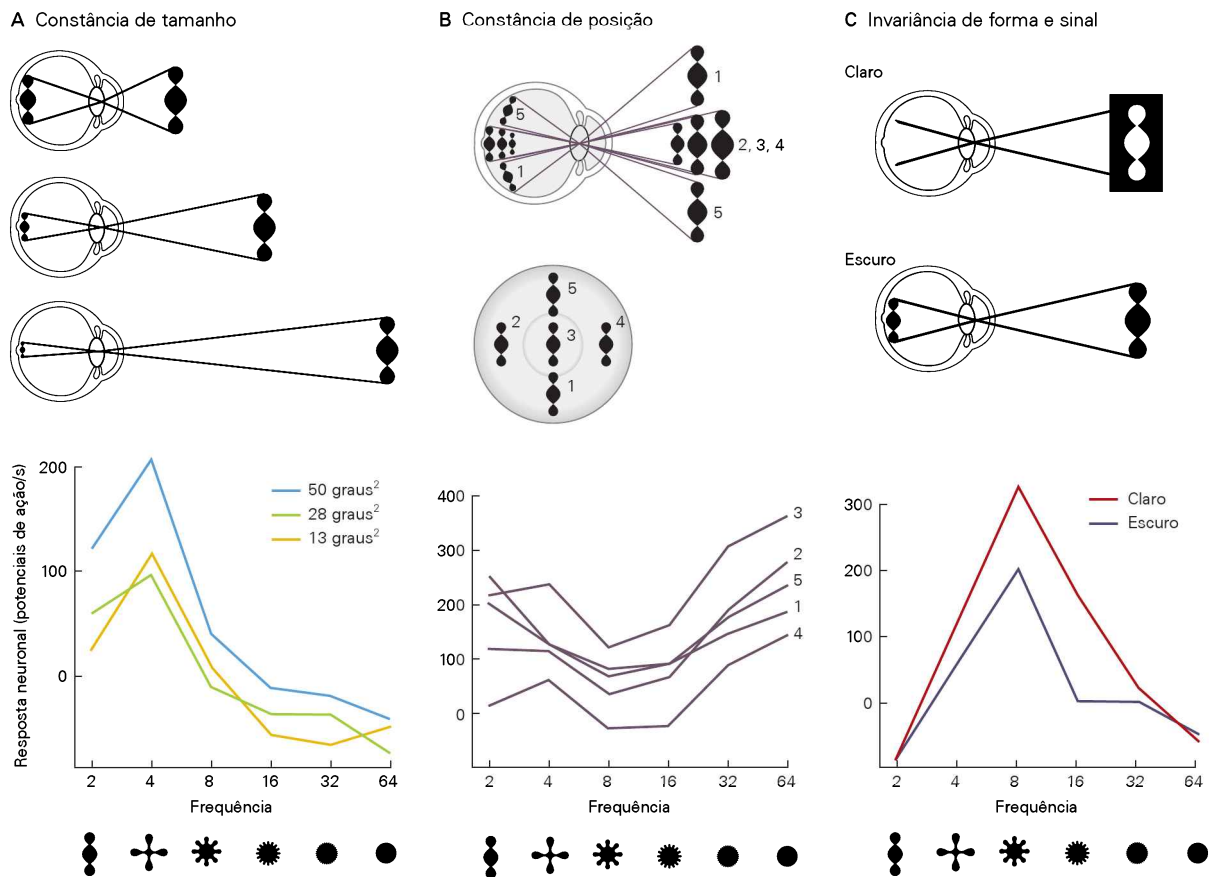



Figura 28-7 A constância perceptiva reflete-se no comportamento dos neurônios no córtex temporal inferior. As respostas de muitos neurônios do córtex temporal inferior são seletivas a estímulos com determinados números ou frequências de lobos, mas invariantes com relação a tamanho, posição e refletância do objeto. (Reproduzida, com permissão, de Schwartz et al., 1983.)

A. *Constância de tamanho.* Um objeto é percebido como ele próprio mesmo quando o tamanho da imagem na retina diminui com a distância do objeto no campo visual. A resposta da maioria dos neurônios do córtex temporal inferior a mudanças substanciais na dimensão da imagem na retina é invariável, conforme ilustrado aqui pelo registro de uma única célula.

B. *Constância de posição.* Um objeto é percebido como ele próprio apesar das alterações na posição da imagem na retina. Quase todos os neurônios do córtex temporal inferior respondem de maneira similar a um mesmo estímulo em diferentes posições no campo visual, como ilustrado aqui pelo registro de um único neurônio.

C. *Invariância de forma e sinal.* Um objeto é percebido como ele próprio apesar das mudanças na refletância. A maioria dos neurônios do córtex temporal inferior responde de forma semelhante às duas condições de visualização ilustradas, como mostra o registro do neurônio individual.

Existe uma população de neurônios que responde de maneira uniforme a objetos dentro de uma categoria e de modo distinto a objetos de categorias diferentes? Para testar isto, Earl Miller e colaboradores criaram um conjunto de imagens em que as características de cães e gatos foram misturadas; as proporções de cães e gatos nas imagens compostas variavam continuamente de um extremo ao outro. Macacos foram treinados para identificar esses estímulos de modo confiável tanto como cão quanto como gato. Miller e colaboradores registraram, então, as respostas de neurônios visualmente responsivos no córtex pré-frontal lateral, uma região que recebe aferência direta do córtex temporal inferior. Não só esses neurônios exibiram as respostas previstas específicas à categoria – respondendo a gato, mas não a cão, ou vice-versa –, mas o limite da categoria neuronal também correspondeu ao limite da categoria comportamental aprendida (Figura 28-8).

O fato de agnosias específicas à categoria surgirem, por vezes, após danos no lobo temporal sugere que há neurônios no córtex temporal inferior que têm respostas específicas a determinada categoria, semelhantes às dos neurônios no córtex pré-frontal. As células responsáveis pelo reconhecimento facial parecem atender a esse critério, pois suas respostas a uma série de rostos muitas vezes são semelhantes. No entanto, as células responsáveis pelo reconhecimento facial podem constituir um caso especial, porque respostas aprendidas específicas a determinada categoria do tipo testado por Miller no córtex pré-frontal raramente são vistas no córtex temporal inferior. Para a maioria das condições de estímulo, as representações específicas à categoria podem ser geradas no córtex pré-frontal, onde as respostas visuais são mais comumente associadas ao significado comportamental dos estímulos.

A

100% Gato | 80% Gato | 60% Gato | 60% Cão | 80% Cão | 100% Cão

B

Fixação | Amostra | Intervalo | Escolha

Frequência de disparos (potenciais de ação/s)

Tempo a partir do início do estímulo (ms)

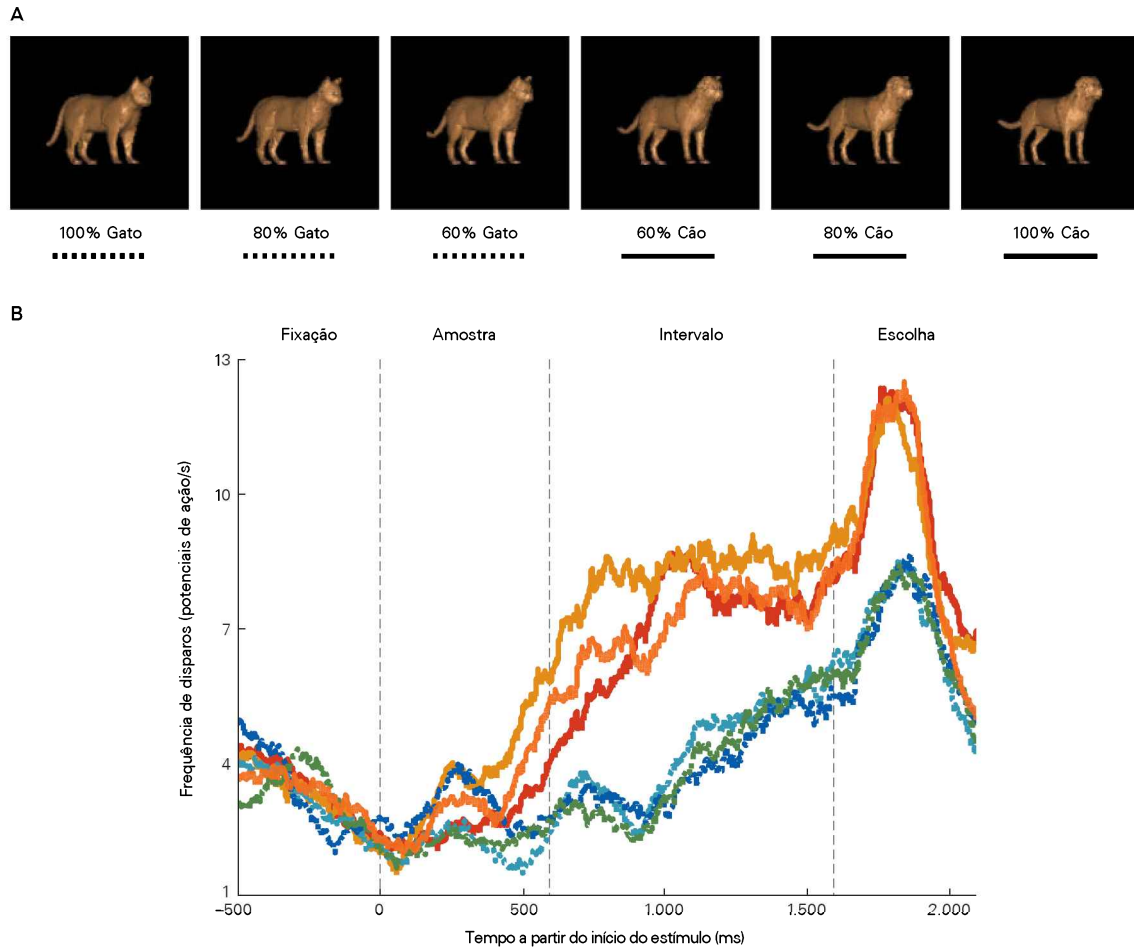



Figura 28-8 Codificação neural para a percepção categórica. (Reproduzida, com permissão, de Freedman et al., 2002.)

A. As imagens combinam características de gato e de cão em proporções variáveis. Macacos foram treinados para identificar uma imagem como cão ou gato se ela tivesse 50% ou mais das características daquele animal.

B. Histogramas periestímulo ilustram as respostas de um neurônio do córtex pré-frontal às imagens mostradas na parte A. O neurônio foi seletivamente responsivo a imagens de cães. Apesar das diferentes imagens da retina, as respostas para as imagens dentro de cada categoria (cão ou gato) são semelhantes. Em contraste, as respostas para as imagens em diferentes categorias (gato *versus* cão) diferem significativamente. As respostas específicas à categoria são comuns entre os neurônios visuais do córtex pré-frontal.

A memória visual é um componente de processamento visual de nível superior

A experiência visual pode ser armazenada como memória, e a memória visual influencia o processamento da informação visual recebida. O reconhecimento de objetos, em particular, baseia-se em experiências anteriores do observador com esses objetos. Então, as contribuições do córtex temporal inferior para o reconhecimento de objetos devem ser mutáveis pela experiência.

Estudos sobre o papel da experiência na percepção visual concentraram-se em dois tipos distintos de plasticidade do sistema visual dependente de experiência. Um dos tipos de plasticidade decorre da exposição repetida ou prática, o que leva a melhorias na discriminação visual e na habilidade de reconhecimento de objetos. Essas mudanças dependentes da experiência constituem uma forma de aprendizado implícito conhecido como aprendizado perceptivo (ver Capítulo 27). O outro tipo ocorre em conexão com o armazenamento de aprendizado explícito, o aprendizado de fatos ou eventos que podem ser lembrados conscientemente (ver Capítulo 67).

O aprendizado visual implícito produz mudanças na seletividade de respostas neuronais

A habilidade de determinar diferenças entre os estímulos visuais complexos é altamente mutável pela experiência. Por exemplo, indivíduos que examinam diferenças detalhadas entre modelos distintos de automóveis ou óculos tornam-se muito melhores em discriminar e reconhecer essas diferenças.

No córtex temporal inferior, a seletividade neuronal para objetos complexos pode sofrer alterações que são paralelas a mudanças na capacidade de distinguir objetos. Por exemplo, em um estudo, macacos foram treinados para identificar novos objetos tridimensionais, como formas de arame dobrado de modo aleatório, a partir de vistas bidi-

mensionais dos objetos. Um treinamento extensivo levou a melhorias acentuadas na capacidade de reconhecer os objetos a partir da perspectiva bidimensional. Um registro extracelular do córtex temporal inferior após o treinamento revelou uma população de neurônios que apresentaram marcante seletividade para as perspectivas do objeto observadas anteriormente, mas não para outras perspectivas bidimensionais dos mesmos objetos (Figura 28-9).

Outros estudos com macacos mostraram que a familiaridade com novos rostos altera a sintonia de muitos neurônios seletivos ao reconhecimento da face no córtex temporal inferior. Da mesma forma, quando um animal tem experiência com novos objetos formados a partir de características simples, neurônios do córtex temporal inferior tornam-se seletivos para esses objetos. Tais mudanças neuronais podem resultar tanto de discriminação ativa quanto de visualização passiva, sendo, muitas vezes, manifestadas como um aperfeiçoamento da seletividade ao estímulo em vez de mudanças na frequência absoluta de disparo. Essa sintonia é precisamente o tipo de mudança neuronal que pode estar envolvida nas melhorias na discriminação perceptiva dos estímulos visuais.

O aprendizado visual explícito depende da ligação entre o sistema visual e a formação da memória declarativa

Tem-se feito progressos na compreensão da neurobiologia da interação entre visão e memória, especificamente em relação a duas questões. Primeiro, como a informação sensorial visual se mantém na memória de trabalho a curto prazo? A memória de trabalho tem uma capacidade limitada, agindo como um tampão em um sistema operacional de computador, e é suscetível a interferências, como tentar lembrar do rosto de uma pessoa que se acabou de conhecer. Segundo, como as memórias visuais de longo prazo e as associações entre elas são armazenadas e evocadas?

Em uma tarefa visual em que a resposta é emitida após um intervalo, neurônios visuais em ambos os córtices pré-frontal e temporal inferior continuam disparando potenciais de ação durante o intervalo (Quadro 28-1). Essa atividade durante o intervalo parece manter as informações na memória de trabalho a curto prazo. As atividades durante esse intervalo no córtex temporal inferior e no córtex pré-frontal diferem de muitas maneiras. No córtex temporal inferior, a atividade encontra-se associada ao armazenamento a curto prazo dos padrões visuais e de informação de cor, enquanto a atividade no córtex pré-frontal não codifica apenas a informação visual espacial, mas também informações sobre outras modalidades sensoriais. A atividade no córtex temporal inferior nesse período também parece estar sintonizada com a experiência visual, uma vez que ela codifica a imagem modelo e pode ser eliminada com o aparecimento de uma nova imagem (Figura 28-11).

No córtex pré-frontal, por outro lado, é mais provável que a atividade durante o intervalo do teste seja dependente dos requisitos da tarefa e não seja encerrada por sinais sensoriais posteriores, sugerindo que possa desempenhar um papel na recordação de memórias a longo prazo. Experimentos realizados por Earl Miller e colaboradores dão suporte a esse ponto de vista. Nesses experimentos, macacos foram treinados para associar vários pares de objetos, sendo testados em seguida. Cada teste comportamental começou com a apresentação de um único objeto. Após um breve intervalo, foi mostrado a um macaco um objeto de teste e foi pedido que indicasse se correspondia ao par do objeto mostrado durante o treinamento.

Há dois modos possíveis de se resolver essa tarefa. Durante o intervalo, o animal poderia lembrar o objeto mostrado pela retenção de um código sensorial ou pensar no objeto esperado – associado àquele mostrado durante o treinamento – usando um "código de perspectiva". Notavelmente, a atividade neuronal parece transitar de um para outro durante o intervalo. Neurônios no córtex pré-frontal

A

−168° −120° −108° −96° −84° −72°

−60° −48° −36° −24° −12° 0°

B

60 potenciais de ação/s

800 ms

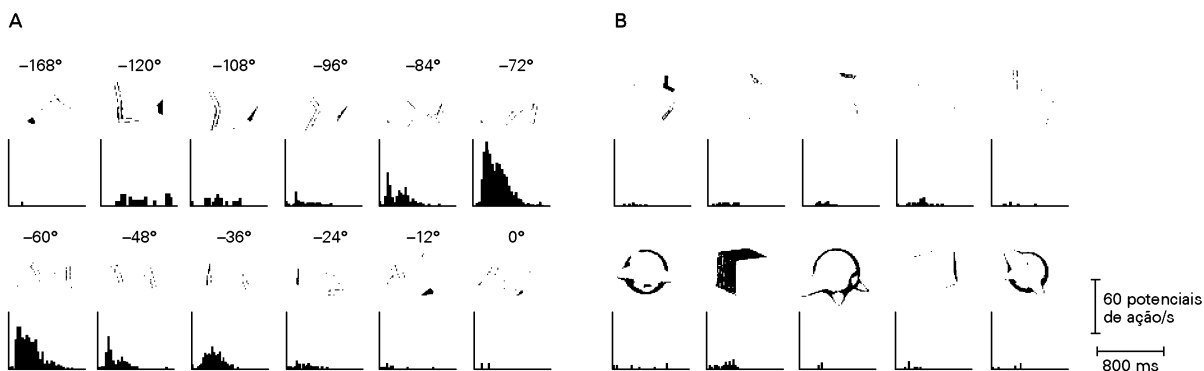



Figura 28-9 A familiaridade com determinados objetos complexos leva os neurônios do córtex temporal inferior a responderem seletivamente a esses objetos. (Reproduzida, com permissão, de Logothetis e Pauls, 1995.)

A. Macacos foram treinados para reconhecer um arame dobrado de forma aleatória a partir de um conjunto de visualizações de duas dimensões do arame. A forma de arame foi rodada 12 graus em cada visualização sucessiva. Quando o desempenho ficou estável a um nível elevado, registros extracelulares foram feitos a partir de neurônios do córtex temporal inferior, enquanto cada imagem era apresentada. As respostas de um neurônio típico para cada imagem são representadas sob a forma de histogramas periestímulo. Esse neurônio respondeu seletivamente às imagens que representavam uma pequena faixa de rotação do objeto.

B. O mesmo neurônio foi testado com dois conjuntos de estímulos de "distração" que eram desconhecidos para o macaco. O animal não conseguiu responder a qualquer desses estímulos.

Quadro 28-1 Investigação das interações entre visão e memória

A relação entre a visão e a memória pode ser estudada pela combinação de uma abordagem neuropsicológica com métodos eletrofisiológicos de registro de uma única célula.

Um paradigma comportamental utilizado para estudar a memória é a *tarefa de resposta com retardo* (em que a resposta deve ser emitida após um intervalo). Nessa tarefa, um animal deve fornecer uma resposta específica com base em informações lembradas durante um breve intervalo. Em uma forma dessa tarefa, conhecida como *tarefa de correspondência de objeto após um retardo* (*delayed match-to-sample task*), o indivíduo deve indicar se um estímulo visual é igual ou diferente daquele previamente visualizado (Figura 28-10A).

Por exemplo, é mostrada a um indivíduo uma fotografia de um trator e, em seguida, depois de um breve período, são mostradas várias fotografias de tratores, apenas uma sendo idêntica àquela visualizada anteriormente. A tarefa consiste em identificar o trator que corresponde ao previamente visto.

Quando usada em conjunto com o registro eletrofisiológico de célula única, esta tarefa permite que o experimentador isole três componentes principais de uma resposta neuronal: (1) o componente sensorial, a resposta induzida pelo estímulo-modelo, (2) o componente de curto prazo ou memória de trabalho, a resposta que ocorre durante o intervalo entre o modelo e o correspondente, e (3) a memória de reconhecimento ou componente de familiaridade, a diferença entre a resposta induzida pelo estímulo correspondente e a resposta anterior ao estímulo-modelo.

Um segundo paradigma comportamental, conhecido como *tarefa de associação visual pareada* (*visual paired-association task*), tem sido utilizado em conjunto com a eletrofisiologia para explorar os mecanismos celulares subjacentes ao armazenamento a longo prazo e a evocação de associações entre estímulos visuais (Figura 28-10B).

Essa tarefa é diferente da tarefa de correspondência de objeto com retardo, pois o objeto correspondente e o modelo são dois estímulos diferentes. O estímulo-modelo pode ser a letra *A*, e o estímulo correspondente, a letra *B*. Por meio de pareamentos temporais repetidos e de reforço condicional, os indivíduos aprendem que *A* e *B* são preditivos um do outro: eles estão associados.

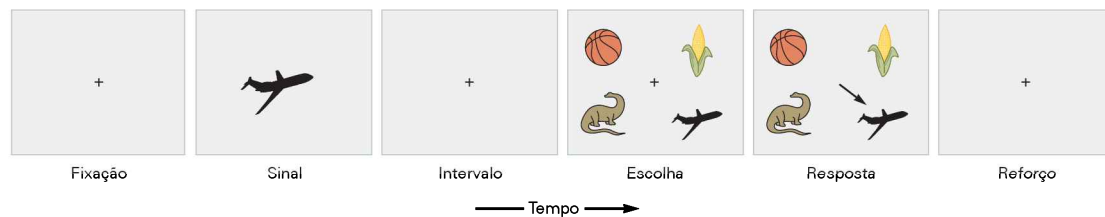



Figura 28-10A Tarefa de correspondência de objeto com retardo. Neste paradigma, o teste inicia com o aparecimento de um ponto de fixação, que dirige a atenção e o olhar do indivíduo para o centro da tela do computador. A imagem-modelo, então, aparece rapidamente, em geral durante 500 ms, seguida por um intervalo no qual a tela fica em branco. O intervalo pode ser variado para se adequar às metas experimentais. Após o intervalo, várias imagens de teste, incluindo a imagem-modelo, são exibidas. O macaco tem de escolher a imagem, em geral pressionando um botão ou desviando o olhar para o estímulo. Se o animal escolhe o modelo, ele recebe um suco como recompensa. Na tarefa ilustrada aqui, todas as imagens de teste aparecem de uma só vez (uma tarefa de correspondência do objeto simultânea). Elas também podem ser apresentadas sequencialmente (uma tarefa de correspondência do objeto sequencial). Embora a duração do teste possa ser mais longa para a tarefa sequencial, esse paradigma pode ser vantajoso para os estudos eletrofisiológicos, limitando os estímulos visuais presentes em qualquer momento.

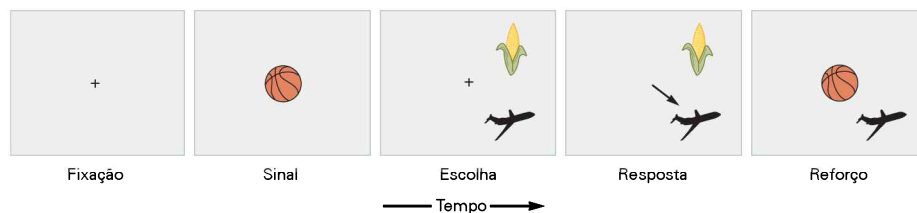



Figura 28-10B Tarefa de associação pareada. Este paradigma assemelha-se ao da correspondência de objeto, exceto que o modelo e os estímulos de teste não são os mesmos. O indivíduo deve descobrir a associação correta ao aprender por tentativa e erro. A tarefa serve, assim, para construir uma associação entre os estímulos. A tarefa de associação pareada também pode incorporar um intervalo entre a apresentação do modelo e dos estímulos de teste, e ser utilizada em ambas as formas, simultânea (como mostrado na figura) e sequencial.

A

B

Modelo Intervalo Correspondência

Número de potenciais de ação (espigas)

A célula é seletiva para a cor de laranja

Tempo (s)

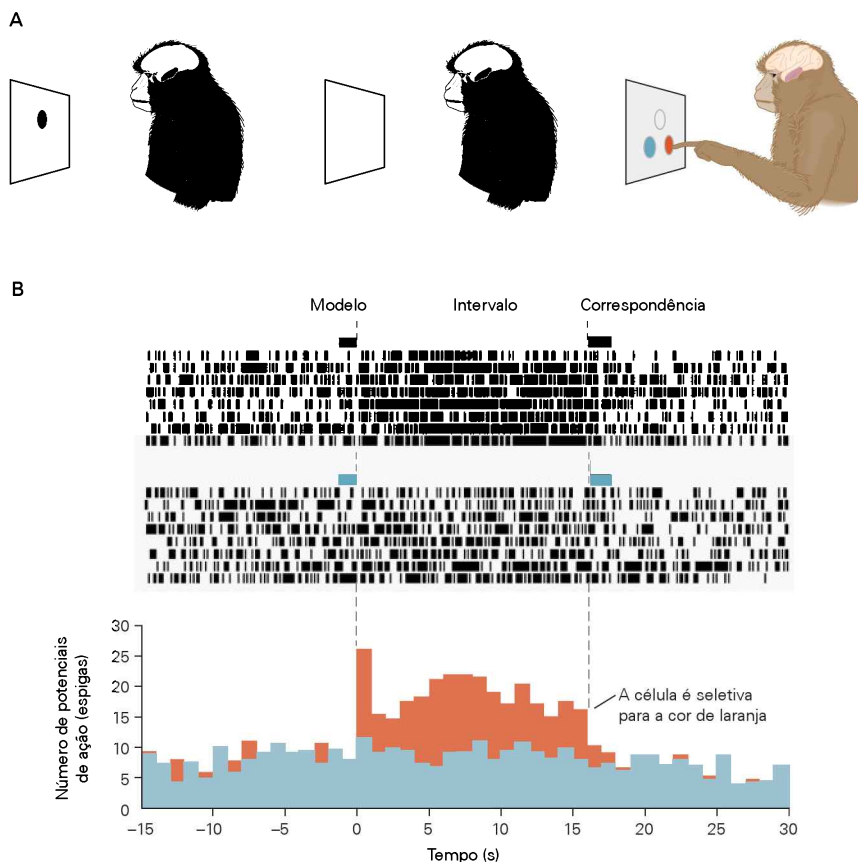



Figura 28-11 A atividade neural que representa um objeto é sustentada enquanto o objeto é retido na memória de trabalho. (Reproduzida, com permissão, de Fuster e Jervey, 1982.)

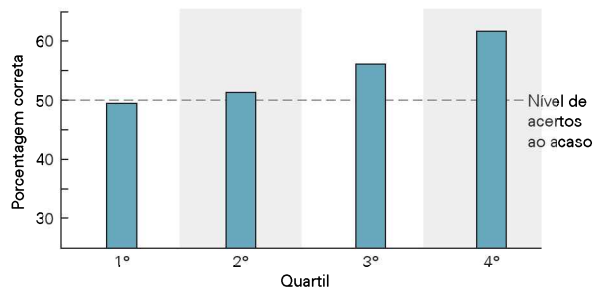
A. Macacos foram treinados para realizar uma tarefa de correspondência de objeto colorido. Por exemplo, um estímulo cor de laranja foi apresentado pela primeira vez, e, depois, o animal teve de escolher um estímulo cor de laranja entre muitos estímulos coloridos. A tarefa incorporou um pequeno intervalo (1 a 2 segundos) entre o estímulo modelo e o correspondente, durante o qual a informação sobre a cor-alvo correta foi mantida na memória de trabalho. O córtex temporal inferior é mostrado.

B. Histogramas periestímulo e gráficos de varredura de potenciais de ação ilustram as respostas de um único neurônio no córtex temporal inferior durante a tarefa de correspondência de objeto com retardo. O registro superior pertence a testes em que o modelo era cor de laranja, e o registro inferior pertence a testes em que o modelo era azul. Os registros mostram que a célula responde preferencialmente aos estímulos cor de laranja. Em testes com um modelo azul, a atividade do neurônio não se altera, enquanto, em testes com um modelo cor de laranja, as células exibem uma breve salva de atividade após a apresentação do modelo e continuam disparando potenciais de ação durante todo o intervalo. Muitos neurônios visuais no córtex pré-frontal e no córtex temporal inferior apresentam esse tipo de comportamento.

inicialmente codificam as propriedades sensoriais do objeto – aquele que acabou de ser visualizado –, mas depois começam a codificar o objeto esperado (associado). Como será visto, tal código de perspectiva no córtex pré-frontal pode ser a fonte de sinais descendentes para o córtex temporal inferior, ativando os neurônios que representam o objeto esperado e, assim, dando origem à lembrança consciente desse objeto.

A relação entre o armazenamento de memória declarativa de longa duração e o processamento visual foi explorada extensivamente no contexto das associações recordadas entre estímulos visuais. Um século atrás, William James, um dos fundadores da escola americana de psicologia experimental, sugeriu que o aprendizado de associações visuais fosse mediado por conectividade avançada entre os neurônios de codificação de estímulos individuais. Para testar essa hipótese, macacos foram treinados para associar pares de objetos que não tinham qualquer relação prévia, física ou semântica. Os macacos foram testados mais tarde, enquanto eram realizados registros extracelulares de neurônios no córtex temporal inferior. Objetos que haviam sido pareados muitas vezes provocavam respostas neuronais semelhantes, como seria de se esperar se as conexões funcionais tivessem sido reforçadas, enquanto respostas induzidas por objetos não pareados não foram relacionadas.

Para determinar se esse padrão de seletividade era de fato temporal e condicionalmente relacionado com o aprendizado, Thomas Albright e colaboradores registraram a atividade de neurônios individuais do córtex temporal inferior enquanto os macacos aprendiam novas associações visuais. Eles observaram que as respostas para objetos pareados tornaram-se mais semelhantes ao longo do treinamento (Figura 28-12). Mais importante ainda, as mudanças na atividade neuronal ocorreram na mesma es-

A Animais aprendem a associar pares de estímulos

B Após o treinamento, os neurônios respondem de forma semelhante aos estímulos pareados

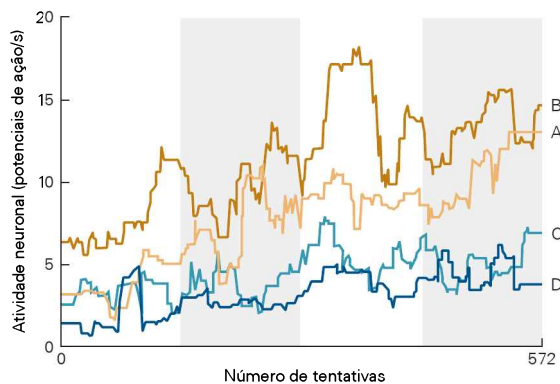



Figura 28-12 O reconhecimento de objetos está ligado à memória associativa. Macacos aprenderam associações entre pares de estímulos visuais enquanto a atividade de um neurônio do córtex temporal inferior foi registrada. (Reproduzida, com permissão, de Messinger et al., 2001.)

A. O desempenho em uma tarefa comportamental de associação pareada está representado no gráfico para cada quartil de uma única sessão de treinamento (572 tentativas). O animal recebeu quatro estímulos novos e teve de aprender duas associações pareadas. Como esperado, o desempenho começou ao acaso (50% de acerto) e, gradualmente, melhorou quando o animal aprendeu as associações.

B. Média da frequência de disparos de um neurônio do córtex temporal inferior registrada durante o teste comportamental descrito na parte A. Cada traçado representa a frequência de disparos durante a apresentação de um dos quatro estímulos (A, B, C ou D). Embora as respostas a todos os estímulos fossem de magnitude semelhante no início, com o aprendizado das associações pareadas, as respostas neuronais aos estímulos pareados A e B começaram a se agrupar em um nível diferente das respostas aos estímulos pareados C e D. A atividade dos neurônios correspondeu, então, às associações aprendidas entre os dois pares.

cala temporal que as mudanças de comportamento e foram dependentes do aprendizado bem-sucedido.

As mudanças dependentes do aprendizado na seletividade de estímulo nos neurônios do córtex temporal inferior são de longa duração, o que sugere que essa região cortical faça parte do circuito neural de memórias associativas visuais. Os resultados também apoiam a visão de que as associações aprendidas são implementadas de modo rápido por mudanças altamente específicas na força das conexões sinápticas entre os neurônios que representam os estímulos associados.

Sabe-se que o hipocampo e as áreas neocorticais do lobo temporal medial – córtex perirrinal, córtex entorrinal e córtex para-hipocampal – são essenciais tanto para a aquisição de memórias associativas visuais quanto para a plasticidade funcional do córtex temporal inferior. O hipocampo e o lobo temporal medial podem facilitar a reorganização dos circuitos neuronais locais no córtex temporal inferior, conforme necessário para armazenar memórias associativas visuais. A reorganização em si pode refletir uma forma de plasticidade hebbiana, iniciada pela coincidência temporal dos estímulos visuais associados.

A evocação associativa de memórias visuais depende da ativação de vias descendentes dos neurônios corticais que processam estímulos visuais

Uma das características mais intrigantes do processamento visual de nível superior é o fato de que a experiência sensorial de uma imagem em um campo visual e a lembrança da mesma imagem são subjetivamente similares. A primeira depende de informação visual ascendente e é o que tradicionalmente se considera como visão. A última, por sua vez, é um produto do fluxo de informação descendente. Essa distinção é anatomicamente precisa, mas obscurece o fato de que, em condições normais, sinais aferentes e descendentes colaboram para produzir a experiência visual.

O estudo da memória associativa visual tem fornecido informações valiosas sobre os mecanismos celulares subjacentes à recordação visual. Como visto anteriormente, as memórias associativas visuais são armazenadas no córtex visual por mudanças na conectividade funcional entre os neurônios que, independentemente, representam os estímulos associados. A consequência prática dessa mudança é que um neurônio que respondia apenas ao estímulo A antes do aprendizado irá responder tanto ao estímulo A como ao estímulo B após esses estímulos terem sido associados (Figura 28-13). A ativação de um neurônio responsivo ao estímulo A pelo estímulo B associado pode ser vista como o correlato neuronal da evocação descendente do estímulo A.

Neurônios no córtex temporal inferior exibem precisamente esse comportamento. A atividade relacionada com a recordação guiada é quase idêntica à ativação ascendente a partir do estímulo. Esses achados neurofisiológicos são apoiados por uma série de estudos de imagens encefálicas que identificaram atividade seletiva do córtex visual durante a evocação guiada e espontânea de objetos.

Embora as associações aprendidas entre as imagens provavelmente sejam armazenadas por meio de alterações de circuitos no córtex temporal inferior, o córtex pré-frontal é essencial para a ativação desses circuitos para a evocação consciente. O sinal aferente para uma imagem entre um par de imagens poderia ser recebido pelo córtex temporal inferior e retransmitido para o córtex pré-frontal, onde a informação poderia ser mantida na memória de trabalho. Como visto, a sinalização de muitos neurônios pré-frontais durante o período de intervalo em uma tarefa de correspondência de objeto com retardo inicialmente codifica a imagem-modelo, mas muda para codificar a imagem associada que é esperada a seguir. Sinais do córtex pré-frontal

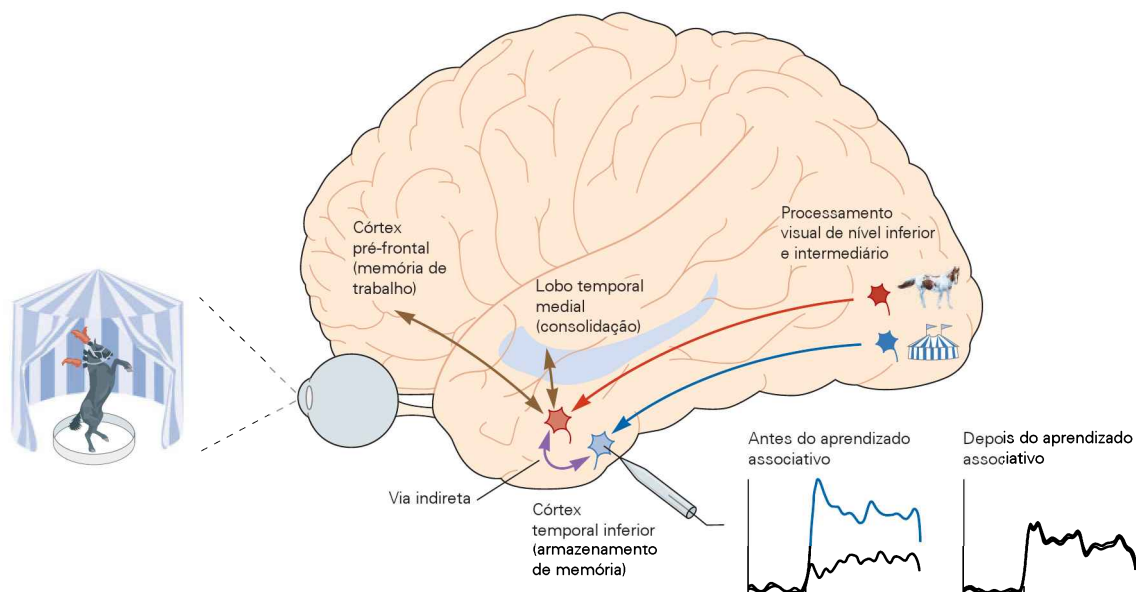



Figura 28-13 Circuitos para associação visual e evocação. Sinais ascendentes – sinais aferentes iniciados por objetos no campo visual do observador – levam à representação desses objetos no córtex temporal inferior. Antes do aprendizado associativo, um neurônio (**azul-claro**) responde bem à tenda do circo, mas não ao cavalo. Associações aprendidas entre os objetos são consolidadas no córtex temporal inferior pelo fortalecimento das conexões entre neurônios que representam cada um dos objetos pareados (via indireta na figura). Essa consolidação é mediada por estruturas de memória do lobo temporal medial. Assim, a evocação da tenda do circo após a apresentação do cavalo é alcançada pela ativação da via indireta. A ativação indireta também pode ser desencadeada pelo conteúdo da memória de trabalho (retroalimentação do córtex pré-frontal). Em condições normais, a experiência visual é o produto de uma combinação das aferências direta e indireta para o córtex temporal inferior.

ao córtex temporal inferior ativam seletivamente neurônios que representam a imagem associada, cuja ativação constituiria recordação visual.

Visão geral

O ilustre neuropsicólogo Hans-Lukas Teuber escreveu certa vez que a falha no reconhecimento de objetos "apareceria em sua forma mais pura como uma percepção normal que tenha sido despojada de seu significado". Na verdade, a atribuição de significado é um dos processos mais importantes na visão e constitui o cerne do processamento visual de nível superior.

Embora o significado em si seja difícil de definir, ele em geral tem conotações reconhecidas. Por exemplo, o significado sugere a capacidade de identificar coisas que são iguais. Uma das características mais marcantes do reconhecimento de objetos é a capacidade de identificar um objeto como sendo ele mesmo, apesar de uma variedade infinita de imagens da retina. Isso ocorre porque um neurônio do córtex temporal inferior é ativado pelas várias imagens de um mesmo objeto na retina. Da mesma forma, os neurônios visuais no córtex pré-frontal disparam em resposta a objetos que são fisicamente diferentes, mas semanticamente relacionados.

Significado também pode conotar função, utilidade ou intenção. No caso do reconhecimento visual, o significado é formado pelas experiências sensoriais prévias do observador e pelas associações adquiridas entre essas experiências. Esses atributos são fundamentais para o processamento visual de nível superior e incluem a seletividade perceptiva e neuronal aumentada para objetos de lugar comum, bem como as relações de associação entre representações neuronais de objetos.

Embora muito se saiba sobre *correlatos* neuronais de reconhecimento de objetos, pouco se conhece sobre os circuitos que *provocam* essas representações neuronais. Menos ainda se sabe sobre os mecanismos celulares e moleculares pelos quais esses circuitos são modificados pela experiência visual. Por isso, futuros experimentos são necessários para abordar uma série de questões importantes.

Como são formadas as representações categóricas? Qual é o mecanismo pelo qual estímulos sensoriais que chegam são comparados com representações armazenadas para o reconhecimento de objetos? Aceitando-se que as memórias associativas são armazenadas como padrões de conexões entre os neurônios neocorticais, então quais são as contribuições específicas do hipocampo e de estruturas neocorticais do lobo temporal medial, e por quais mecanismos celulares eles exercem suas influências? E como o reforço consolida mudanças na força das interconexões entre os neurônios que são, presumivelmente, a base das memórias associativas?

A confluência de abordagens genética-moleculares, celulares, neurofisiológicas e comportamentais na resolução destes e de outros problemas fornece um futuro promissor para a compreensão do processamento visual de nível superior.

Thomas D. Albright

Leituras selecionadas

Freedman DJ, Miller EK. 2008. Neural mechanisms of visual categorization: insights from neurophysiology. Neurosci Biobehav Rev 32:311–329.

Gross CG. 1999. *Brain, Vision, Memory: Tales in the History of Neuroscience.* Cambridge, MA: MIT Press.

Logothetis NK, Sheinberg DL. 1996. Visual object recognition. Annu Rev Neurosci 19:577–621.

Messinger A, Squire LR, Zola SM, Albright TD. 2005. Neural correlates of knowledge: stable representation of stimulus associations across variations in behavioral performance. Neuron 48:359–371.

Miller EK, Li L, Desimone R. 1991. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. Science 254:1377–1379.

Miyashita Y. 1993. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. Annu Rev Neurosci 16:245–263.

Schlack A, Albright TD. 2007. Remembering visual motion: neural correlates of associative plasticity and motion recall in cortical area MT. Neuron 53:881–890.

Squire LR, Zola-Morgan S. 1991. The medial temporal lobe memory system. Science 253:1380–1386.

Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV. 1998. A neural system for human visual working memory. Proc Natl Acad Sci U S A 95:883–890.

Referências

Baker CI, Behrmann M, Olson CR. 2002. Impact of learning on representation of parts and wholes in monkey inferotemporal cortex. Nat Neurosci 5:1210–1216.

Brown S, Schafer ES. 1888. An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 179:303–327.

Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. 1982. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. Neurology 32: 331-341.

Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce CJ. 1984. Stimulus selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. J Neurosci 8:2051–2062.

Desimone R, Fleming J, Gross CG. 1980. Prestriate afferents to inferior temporal cortex: an HRP study. Brain Res 184:41–55.

Farah MJ. 1990. *Visual Agnosia: Disorders of Object Recognition and What They Tell Us about Normal Vision.* Cambridge, MA: MIT Press.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1–47.

Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. 2002. Visual categorization and the primate prefrontal cortex: neurophysiology and behavior. J Neurophysiol 88:929–941.

Fujita I, Tanaka K, Ito M, Cheng K. 1992. Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. Nature 360:343–346.

Fuster JM, Jervey JP. 1982. Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. J Neurosci 2:361–375.

Gross CG, Bender DB, Rocha-Miranda CE. 1969. Visual receptive fields of neurons in inferotemporal cortex of the monkey. Science 166:1303–1306.

Kosslyn SM. 1994. *Image and Brain.* Cambridge, MA: MIT Press.

Logothetis NK, Pauls J. 1995. Psychophysical and physiological evidence for viewer-centered object representations in the primate. Cereb Cortex 5:270–288.

Messinger A, Squire LR, Zola SM, Albright TD. 2001. Neuronal representations of stimulus associations develop in the temporal lobe during learning. Proc Natl Acad Sci U S A 98:12239–12244.

Miyashita Y, Chang HS. 1988. Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. Nature 331:68–70.

Rainer G, Rao SC, Miller EK. 1999. Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex. J Neurosci 19: 5493–5505.

Rollenhagen JE, Olson CR. 2000. Mirror-image confusion in single neurons of the macaque inferotemporal cortex. Science 287:1506–1508.

Sakai K, Miyashita Y. 1991. Neural organization for the long-term memory of paired associates. Nature 354:152–155.

Schwartz EL, Desimone R, Albright TD, Gross CG. 1983. Shape recognition and inferior temporal neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 80:5776–5778.

Suzuki WA, Amaral DG. 2004. Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. Cortex 40:220–222.

Tanaka K. 2003. Columns for complex visual object features in the inferotemporal cortex: clustering of cells with similar but slightly different stimulus selectivities. Cereb Cortex 13:90–99.

Teuber HL. 1968. Disorders of memory following penetrating missile wounds of the brain. Neurology 18:287–288.

Tomita H, Ohbayashi M, Nakahara K, Hasegawa I, Miyashita Y. 1999. Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. Nature 401:699–703.

Tsao DY, Freiwald WA, Tootell RB, Livingstone MS. 2006. A cortical region consisting entirely of face-selective cells. Science 311:670–674.

Wheeler ME, Petersen SE, Buckner RL. 2000. Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 97:11125–11129.

29

Processamento visual e ação

A VISÃO REQUER MOVIMENTOS DOS OLHOS. Pequenos movimentos visuais são essenciais para manter o contraste de objetos que estão sendo examinados. Sem esses movimentos, a percepção de um objeto rapidamente se desvanece para um campo de cinza, um fenômeno correlacionado com a diminuição da resposta de neurônios na área V1 (ver Capítulo 25). Grandes movimentos dos olhos direcionam a fóvea de um objeto para outro. Esses movimentos, ou movimentos oculares sacádicos, levam a alta resolução da fóvea a escrutinar as diferentes regiões do campo visual, tirando proveito da alta densidade de fotorreceptores na fóvea central. Sem os movimentos oculares sacádicos, esse processamento de alta resolução apenas poderia ser alcançado movendo-se a cabeça ou o corpo.

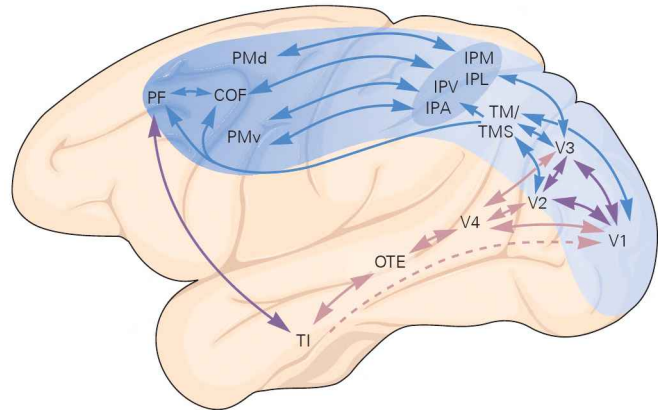
Os capítulos anteriores descreveram como as imagens visuais são construídas, começando com o processamento de intensidade e contraste, então a integração dos primitivos visuais e, finalmente, o processamento de alto nível que leva ao reconhecimento de objetos. Contudo, o sistema visual envolve mais do que apenas o reconhecimento de objetos. Deve também apoiar o objetivo do encéfalo de atribuir significado aos objetos, a fim de desenvolver estratégias de interação com o ambiente. Assim, o encéfalo deve ser capaz de selecionar alguns objetos de maior relevância para um exame mais detalhado, enquanto ignora outros.

Neste capítulo, considera-se como os movimentos oculares sacádicos dão suporte a esse objetivo. Primeiro, são apresentados os benefícios essenciais que os movimentos sacádicos podem fornecer, deslocando a atenção no campo visual e ajudando na preparação para agarrar objetos. Em seguida, são considerados os mecanismos encefálicos que resolvem um grande problema criado por movimentos oculares sacádicos, o fato de a imagem na retina ser abruptamente deslocada com cada movimento ocular sacádico.

Mudando o foco de como o cérebro constrói uma cena visual para como ele usa a informação visual para planejar ações, será apresentada a região do encéfalo denominada via dorsal visual (Figura 29-1). Essa via estende-se de V1 a regiões no córtex parietal que continuam o nível intermediário do processamento visual, como a área temporal média, e, em seguida, a outras regiões do córtex parietal e do córtex frontal. As regiões particularmente relevantes para este capítulo estão no córtex parietal, como a área intraparietal lateral, mas incluem também a região frontal do campo visual do córtex frontal.

Fixações sucessivas concentram a atenção no campo visual

Os movimentos oculares sacádicos geralmente duram menos de 40 ms e redirecionam o centro de visão no campo visual. Esses movimentos podem ocorrer várias vezes por segundo, e cada período entre as fixações da visão dura várias centenas de milissegundos. O psicólogo russo Alfred Yarbus foi o primeiro a mostrar que o padrão de movimentos oculares sacádicos feito por um humano ao olhar para uma foto reflete o objetivo cognitivo da visão. Ele descobriu que esses movimentos não são dirigidos igualmente a todas as partes de uma cena. Em suas observações, áreas de interesse aparente foram fixadas com mais frequência, enquanto objetos de fundo foram ignorados. Por exemplo, os rostos das pessoas foram fixados repetidamente (Figura 29-2).

Figura 29-1 Vias envolvidas no processamento visual para ação. A via visual dorsal (**azul**) estende-se para o córtex parietal posterior e, em seguida, para o córtex frontal. A via visual ventral (**cor-de-rosa-claro**) é considerada no Capítulo 27. (**IPA**, córtex intraparietal anterior; **COF**, campo ocular frontal; **TI**, córtex temporal inferior; **IPL**, córtex intraparietal lateral; **IPM**, córtex intraparietal medial; **TMS**, córtex temporal medial superior; **TM**, córtex temporal médio; **PF**, córtex pré-frontal; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **OTE**, córtex occipitotemporal; **IPV**, córtex intraparietal ventral; **V1** a **V4**, áreas do córtex visual.)

A imagem da fóvea muda com cada movimento ocular sacádico, mas, ainda assim, um mundo visual estável pode ser percebido. Como isso acontece? Uma possibilidade é que o encéfalo cria uma representação de toda a cena visual a partir de uma série de fixações visuais em toda a cena, e o que é visto é essa representação somada do mundo visual. Se assim fosse, deveria haver conhecimento detalhado de toda a cena visual em qualquer dado instante.

Uma série de experimentos em cegueira à mudança mostrou que esse não é o caso. Esses experimentos consistiam em mudar uma imagem durante o breve período em que o observador fazia um movimento ocular sacádico de uma parte da cena para outra. Se houvesse uma representação interna relativamente completa da cena antes do movimento ocular sacádico, então qualquer alteração substancial feita durante o movimento deveria ter sido reconhecida. Contudo, mesmo uma grande mudança frequentemente não era reconhecida. Essa cegueira à mudança ocorreu mesmo quando não houve movimentos oculares reais, como quando duas figuras foram mostradas em sucessão, com uma breve imagem em branco entre elas para simular o efeito de um movimento do olho (Figura 29-3).

Os resultados dos experimentos em cegueira à mudança são inconsistentes com a hipótese de que uma representação completa do campo visual está continuamente sendo atualizada de segundo a segundo. Em vez disso, a atenção parece ser concentrada em apenas certos fragmentos da cena. Essa atenção seletiva visual depende dos movimentos oculares sacádicos que trazem as imagens de partes desejadas do campo visual para a fóvea.

A atenção seleciona os objetos para posterior exame visual

No século XIX, William James descreveu a atenção como "a tomada de posse pela mente, de forma clara e vívida, de um dos vários objetos ou salvas de pensamento simultaneamente possíveis. Isso implica na retirada de algumas coisas a fim de lidar de modo eficaz com outras". James prosseguiu descrevendo dois tipos de atenção: "Passiva, reflexa, involuntária e sem esforço, ou ativa e voluntária. Na atenção imediata passiva sensorial, o estímulo é uma impressão sensorial, podendo ser muito intenso, volumoso ou súbito [...] grandes coisas, coisas brilhantes, coisas em movimento [...] sangue".

Mais recentemente, esses dois tipos de atenção têm sido denominados atenção *involuntária* (exógena) e *voluntária* (endógena), ou atenção ascendente e descendente. A atenção do leitor a esta página enquanto lê é um exemplo da atenção voluntária. Se uma luz brilhante surgisse de repente, é provável que a atenção do leitor se afastasse involuntariamente da página.

A atenção voluntária está estreitamente relacionada com os movimentos oculares sacádicos porque a fóvea tem uma concentração de cones muito maior do que a retina periférica (ver Figura 26-1), e isso permite uma análise mais fina do que é possível com a visão periférica.

A atenção, tanto voluntária quanto involuntária, tem vários efeitos mensuráveis sobre o desempenho visual humano: ela encurta o tempo de reação e torna a percepção mais sensível. Essa sensibilidade aumentada inclui a capacidade de detectar objetos em um menor contraste e ignorar fatores de distração perto de um objeto. O aparecimento abrupto de um sinal irrelevante, como um estímulo de luz, reduz o tempo de reação a um estímulo de teste apresentado 300 ms mais tarde no mesmo lugar, mas aumenta o tempo de reação quando o estímulo de teste aparece em um lugar diferente. O estímulo de luz involuntariamente chama a atenção para si, e a atenção àquela localização é mantida por um breve período, acelerando, assim, a resposta visual ao estímulo de teste mais tardio naquele local. Da mesma forma, se um indivíduo planeja um movimento ocular sacádico para determinada parte do campo visual, o limiar de contraste no qual qualquer objeto pode ser ali observado é reduzido em 50%. O movimento ocular sacádico, sob controle voluntário, dirige a atenção para seu objetivo.

A atividade no lobo parietal correlaciona-se com a atenção aos objetos

Há muito tempo, estudos clínicos têm implicado o lobo parietal no processo da atenção visual. Pacientes com lesões no lobo parietal direito têm campos visuais normais quando sua percepção visual é estudada com um único estímulo em um mundo visual simples. No entanto, quando se apresenta um mundo mais complicado, com objetos nos hemicampos visuais direito (ipsilateral) e esquerdo (contralateral), eles tendem a relatar mais sobre o que está no hemicampo visual direito.

Esse déficit, conhecido como *síndrome de negligência* (ver Capítulo 17), surge porque a atenção está focada no

Figura 29-2 Movimentos oculares durante a visão. Um indivíduo visualizou esta pintura (*o Visitante Inesperado*, de Ilya Repin) durante vários minutos, fazendo movimentos oculares sacádicos dirigidos a pontos de fixação selecionados – em especial faces –, que presumivelmente foram os de maior interesse. As linhas indicam os movimentos oculares sacádicos, e os pontos indicam os locais em que os olhos se fixaram. (Reproduzida, com permissão, de Yarbus, 1967.)

hemicampo visual ipsilateral à lesão. Mesmo quando são apresentados somente dois estímulos aos pacientes, um em cada campo, eles dizem ter visto apenas o estímulo no hemicampo ipsilateral. Eles não têm a capacidade de focar a atenção no hemicampo contralateral à lesão e, como resultado, não podem ver tudo naquele hemicampo, embora a via sensorial do olho para o córtex estriado e pré-estriado esteja intacta.

Essa negligência do hemicampo visual contralateral estende-se à negligência da metade contralateral de objetos individuais. Pacientes com lesões no lobo parietal direito muitas vezes têm dificuldade para reproduzir desenhos. Quando solicitados a desenhar um relógio, por exemplo, podem colocar os números apenas no lado direito do círculo (ver Figura 17-11) ou, quando solicitados a desenhar um castiçal, podem desenhar apenas o lado direito (Figura 29-4).

O processo de seleção de atenção é evidente no nível dos neurônios parietais em macacos. As respostas dos neurônios na região intraparietal lateral a um estímulo visual dependem não só das propriedades físicas do estímulo, mas também da forma como o macaco se comporta com relação a ele. Quando um macaco fixa a atenção em um ponto, um estímulo no campo receptivo do neurônio evoca uma resposta moderada. Quando o animal deve prestar atenção ao mesmo estímulo, o estímulo evoca uma resposta maior, frequentemente por um de dois fatores. Condições que evocam tanto atenção involuntária quanto voluntária – o surgimento abrupto de um estímulo visual no campo receptivo ou o planejamento de um movimento ocular sacádico para o campo receptivo das respostas do neurônio – evocam respostas ainda maiores (Quadro 29-1).

Neurônios na área intraparietal lateral representam coletivamente o hemicampo visual inteiro, mas os neurônios ativos a um dado momento representam apenas os objetos importantes ou salientes no hemicampo. Desse modo, alguns objetos salientes – como o objetivo de um movimento do olho ou um estímulo de luz recente – evocam respostas de um subconjunto de neurônios, e a atividade desses neurônios é maior do que a atividade de fundo de toda a população de células. Ambos os mecanismos de atenção e de movimentos oculares sacádicos são dirigidos para o pico do mapa.

O valor absoluto da resposta evocada por um estímulo saliente não determina se o estímulo é o alvo mais provável do movimento ocular sacádico ou se o estímulo é o que mais chama a atenção no momento. Quando um macaco planeja um movimento ocular sacádico dirigido a um estímulo no campo visual, a atenção está sobre o objetivo dos movimentos oculares sacádicos, e a atividade evocada pelo

Branco (80 ms)

Branco (80 ms)

Branco (80 ms)

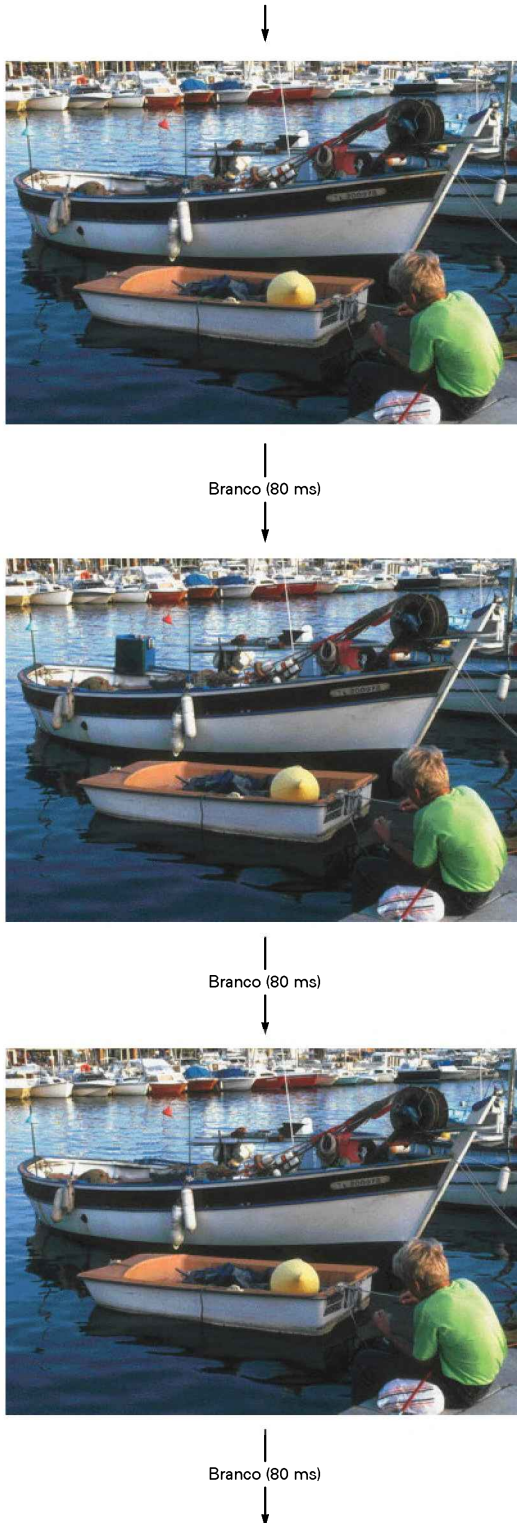



Figura 29-3 Cegueira à mudança. Neste exemplo, uma imagem de paisagem é apresentada, seguida de uma imagem em branco por 80 ms, uma segunda imagem de paisagem, outra imagem em branco, e uma repetição do ciclo. O indivíduo é solicitado a relatar o que mudou na cena. Há uma alteração substancial entre as duas imagens, que, uma vez percebida, se torna óbvia. É preciso repetições múltiplas para que a maioria dos observadores detecte a diferença. (Reproduzida, com permissão, de Ronald Rensink.)

Figura 29-4 Desenho de um castiçal por um paciente com uma lesão parietal direita. O paciente negligencia o lado esquerdo do castiçal, desenhando apenas a metade direita. (Reproduzida, com permissão, de Peter Halligan.)

planejamento desse movimento está no pico do mapa de saliência. Entretanto, se uma luz brilhante aparece em outras partes do campo visual, a atenção é involuntariamente atraída para essa luz, que evoca mais atividade neuronal do que o planejamento do movimento ocular sacádico. Assim, o *locus* de atenção pode ser determinado apenas pela análise do mapa de saliência inteiro e pela escolha de seu pico; ele não pode ser identificado pela monitoração da atividade de um só ponto.

A cena visual permanece estável apesar das mudanças contínuas na imagem na retina

Os movimentos oculares sacádicos são um grande desafio para o processamento visual. Movimentos oculares sacádicos sucessivos produzem uma série de imagens, cada uma centrada no local visualizado pelo olho (Figura 29-8). Embora o resultado pudesse se assemelhar a um filme caseiro, com a câmera se movendo de forma nervosa, isso não acontece. Saber como cenas visuais permanecem estáveis apesar de mudanças repetidas no foco tem sido uma fonte de especulação desde o século XVII.

Embora a base dessa estabilidade não seja compreendida, mudanças na percepção no momento de um movimento ocular sacádico oferecem pistas. No momento desse movimento, os objetos na cena percebida não têm exatamente o mesmo arranjo espacial que no campo visual. A cena percebida parece espacialmente comprimida, de forma que estímulos apresentados pouco antes do movimento ocular sacádico parecem mais perto do ponto de fixação

Quadro 29-1 O efeito da significância comportamental em respostas neuronais

As respostas dos neurônios aos estímulos visuais na região intraparietal lateral variam de acordo com a significância comportamental dos estímulos, bem como com as características físicas dos estímulos. Isso pode ser demonstrado por registros dos neurônios enquanto o macaco faz movimentos oculares sobre uma matriz estável.

Objetos estáveis no mundo visual raramente são objetos de atenção. Na área intraparietal lateral, como na maioria dos outros centros visuais do encéfalo, os campos receptivos neuronais são retinópticos, isto é, são definidos em relação ao centro do olhar. À medida que um macaco faz a varredura do campo visual, os objetos fixos entram e saem dos campos receptivos de neurônios a cada movimento dos olhos sem atrair a atenção do animal (Figura 29-5).

Entretanto, o aparecimento abrupto de um estímulo visual pode evocar atenção involuntária. Quando uma luz estimula o campo receptivo de um neurônio do córtex intraparietal lateral, essa célula responde vividamente (Figura 29-6A). Em contraste, um estímulo estável e irrelevante à tarefa evoca pouca resposta quando os movimentos oculares conduzem o objeto para dentro do campo receptivo do neurônio (Figura 29-6B).

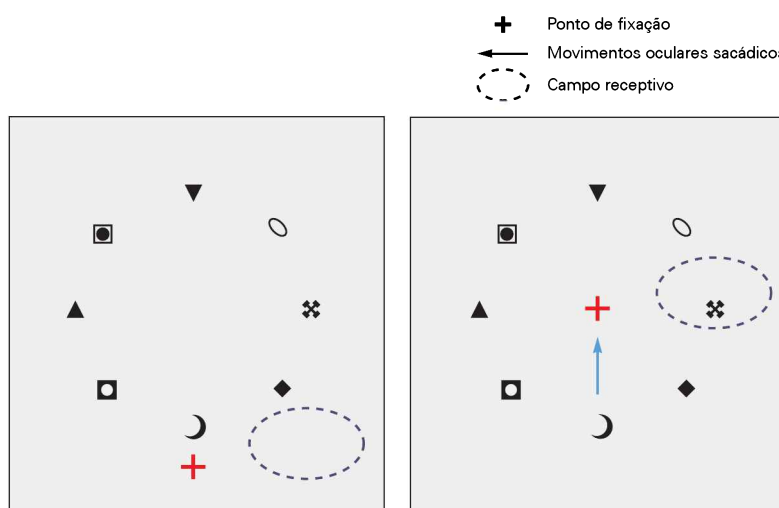



Figura 29-5 Exploração de uma matriz estável de objetos. O macaco vê uma tela com um número de objetos, que permanecem no local durante todo o experimento. O olhar do macaco pode ser posicionado de modo que nenhum dos objetos seja incluído no campo receptivo de um neurônio (**à esquerda**), ou o macaco pode fazer movimentos oculares sacádicos conduzindo um dos objetos para dentro do campo receptivo (**à direita**). (Reproduzida, com permissão, de Kusunoki, Gottlieb e Goldberg, 2000.)

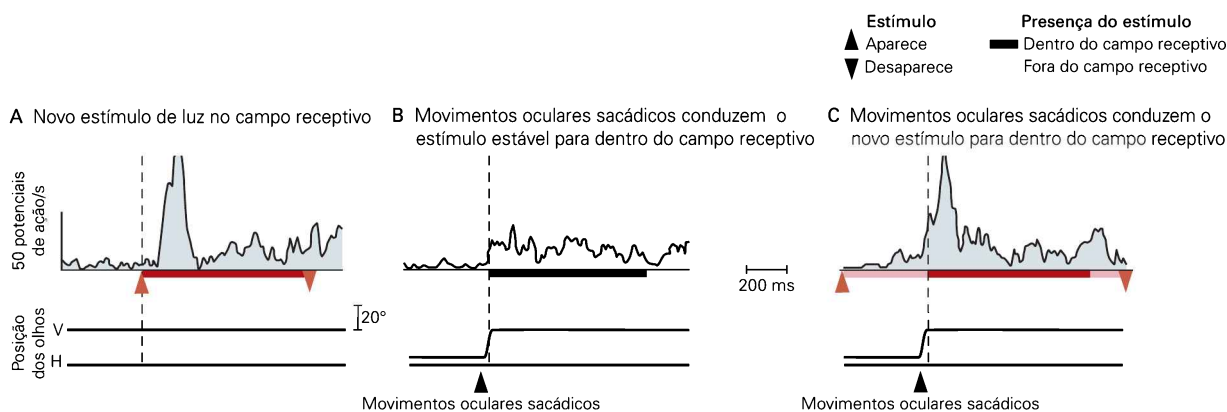



Figura 29-6 Um neurônio na área intraparietal lateral dispara somente em resposta a estímulos salientes. Em cada painel, a atividade neuronal, junto com as posições horizontais (**H**) e verticais (**V**) dos olhos, foi representada em função do tempo.

A. Um estímulo de luz é aplicado no campo receptivo enquanto o macaco fixa o olhar.

B. O macaco faz movimentos oculares sacádicos que conduzem um estímulo estável, irrelevante à tarefa, para o campo receptivo.

C. O macaco faz movimentos oculares sacádicos que conduzem a posição do estímulo de luz recente para dentro do campo receptivo.

Quando o estímulo aparece abruptamente fora do campo receptivo, um movimento ocular sacádico conduz o estímulo merecedor de atenção para dentro do campo receptivo, evocando uma grande resposta do neurônio (Figura 29-6C). Quando o macaco realiza o movimento ocular sacádico, os objetos no campo visual são idênticos em ambos os casos. No entanto, o estímulo estável fica presumivelmente sem receber atenção, enquanto a luz evoca atenção e provoca uma resposta muito maior. Os objetos estáveis podem evocar respostas aumentadas quando se tornam relevantes para o comportamento atual do animal.

No experimento da Figura 29-7, o macaco começa pela fixação do olhar em uma de várias imagens que estão fora do campo receptivo. Um sinal aparece, também fora do campo receptivo, e informa ao macaco qual imagem ele deve fixar após um movimento ocular sacádico para o centro da matriz de imagens. Se esse segundo alvo já estiver dentro do campo receptivo, o estímulo evoca uma grande resposta. Se não estiver, o estímulo evoca uma pequena resposta quando o movimento ocular sacádico conduz o objeto para dentro do campo receptivo. Assim, a atenção modula a atividade dos neurônios no córtex intraparietal lateral (IPL), independentemente de como essa atenção é evocada.

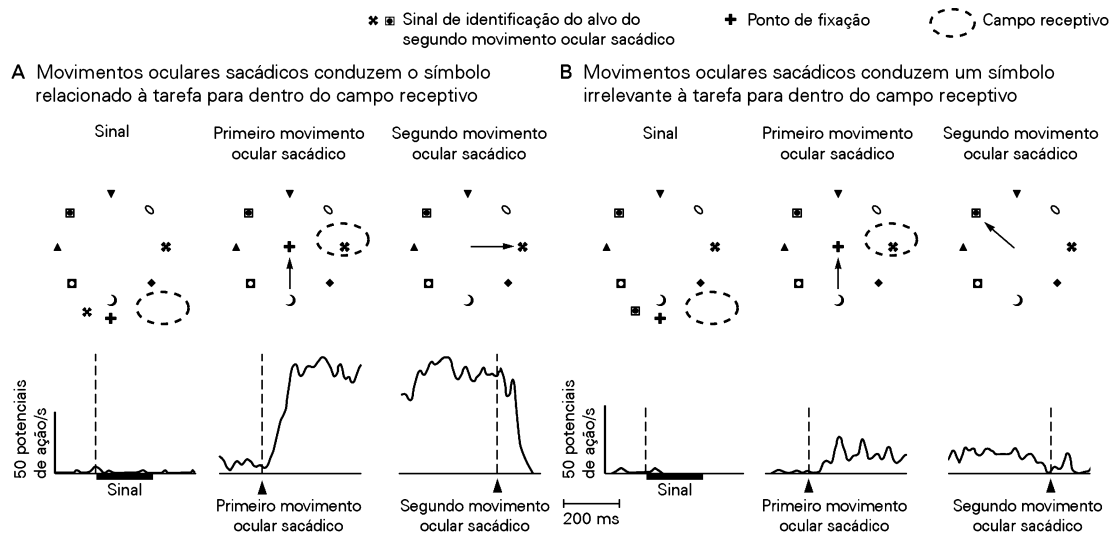



Figura 29-7 Um neurônio na área intraparietal lateral dispara antes da realização de movimentos oculares sacádicos a um objeto estável. Em cada teste, um objeto em uma matriz estável torna-se significativo para o macaco porque ele deve fazer movimentos oculares sacádicos para o objeto. O macaco fixa um ponto fora da matriz, e um sinal que corresponde a um objeto na matriz aparece fora do campo receptivo do neurônio. O macaco deve, então, fazer um movimento ocular sacádico para o centro da matriz e um segundo movimento para o objeto que coincide com o sinal. Dois experimentos são mostrados, cada um em três painéis. O painel esquerdo mostra a resposta ao sinal quando ele aparece fora do campo receptivo, o painel central apresenta a resposta após o primeiro movimento ocular sacádico que conduz o objeto sinalizado para dentro do campo receptivo, e o painel da direita mostra a resposta um pouco antes do movimento ocular sacádico ao objeto sinalizado. Os sinais são mostrados aqui em verde para melhor nitidez, mas eram pretos no experimento.

A. O macaco é treinado para fazer o segundo movimento ocular sacádico ao objeto sinalizado; a célula dispara intensamente quando o primeiro movimento conduz o objeto para dentro do campo receptivo.

B. O macaco é treinado para fazer o segundo movimento ocular sacádico a um objeto fora do campo receptivo; a célula dispara muito menos quando o movimento conduz o estímulo irrelevante à tarefa para o campo receptivo. A cena visual no momento do movimento ocular sacádico é idêntica em ambos os experimentos.

anterior ao movimento, enquanto estímulos apresentados após o movimento ocular sacádico parecem estar mais perto do alvo do movimento (Figura 29-9).

Essa compressão espacial em geral não é maior do que metade do tamanho do movimento sacádico e ocorre apenas quando há uma cena visual maior. Isso não é devido a estímulos que caem em diferentes partes da retina por causa do movimento ocular sacádico, pois estímulos apresentados antes desse movimento também parecem comprimidos. Tais considerações indicam que alguma informação extravisual esteja envolvida no processamento de comandos sacádicos.

Qual mecanismo neuronal pode fundamentar essa aparente mudança nas imagens no momento dos movimentos oculares sacádicos? Neurônios no córtex parietal alteram suas atividades anteriormente ao movimento ocular sacádico, de maneira que essas alterações parecem estar notavelmente relacionadas ao fenômeno perceptivo. Quando um macaco está prestes a fazer um movimento ocular sacádico, um neurônio torna-se menos sensível ao estímulo já presente em seu campo receptivo e começa a responder a estímulos que estarão dentro do campo receptivo após o movimento ocular sacádico (Figura 29-10).

A

B

C

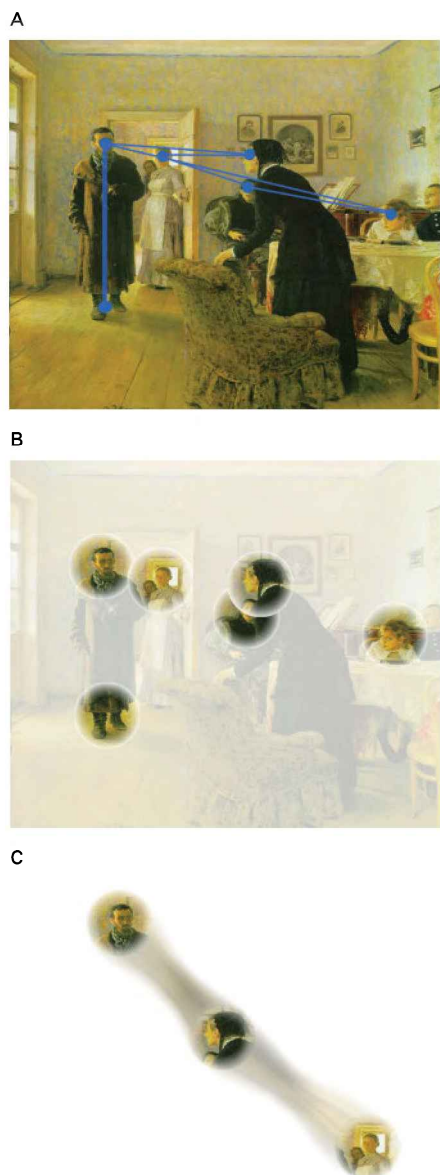



Figura 29-8 Os movimentos oculares sacádicos apresentam ao encéfalo rápidas mudanças na imagem da retina. (Reproduzida, com permissão, de Wurtz, 2008.)

A. Movimentos oculares sacádicos (**linhas azuis**) resultam em uma série de fixações em vários locais no campo visual (**pontos azuis**).

B. As fixações sucessivas estão aqui representadas como imagens isoladas na fóvea.

C. Os sinais sensoriais para fixações sucessivas não fornecem informações sobre a localização de cada fixação. A informação visual de cada fixação é intercalada com as imagens desfocadas dos movimentos oculares sacádicos que intervêm.

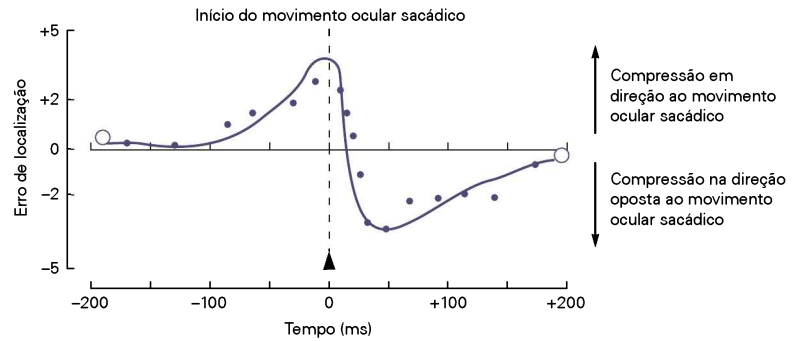
Essa mudança de seletividade pode começar antes mesmo que o movimento sacádico comece. Nem todos os estímulos no campo visual irão ativar o neurônio, apenas aqueles que caírem no campo receptivo do neurônio após o movimento ocular sacádico. Após a conclusão do movimento ocular sacádico, o neurônio é novamente ativado apenas pelos estímulos que estão, de fato, dentro de seu campo receptivo.

Essas observações revelam dois mecanismos neuronais que contribuem para a estabilização da cena visual durante movimentos oculares sacádicos. Primeiro, os neurônios mudam seu campo receptivo de uma parte do campo de visão para outra antes que o movimento sacádico ocorra. Essa mudança de campo receptivo é comparável com a mudança de localização percebida de estímulos antes do movimento ocular sacádico e pode contribuir para a compressão da cena visual percebida no momento do movimento sacádico. Os sinais de saída dos neurônios parietais são interpretados como um indicador de que os estímulos estão presentes em uma parte do campo visual, apesar de, no momento do movimento ocular sacádico, os neurônios responderem aos estímulos que estarão em seu campo receptivo após o movimento sacádico, bem como a estímulos já presentes dentro do campo receptivo. Se o cérebro assumir que os estímulos em ambos os locais são unidos em um conjunto, isso poderia explicar a compressão da cena percebida.

Segundo, como a nova posição do campo receptivo depois de um movimento ocular sacádico depende da amplitude e do sentido desse movimento, os neurônios do córtex parietal devem ter informações prévias sobre o movimento ocular sacádico. Existem somente duas possíveis fontes para essa informação. Uma delas é a retroalimentação para o encéfalo dos proprioceptores periféricos nos músculos do olho, que poderia informar ao encéfalo que o olho está se movendo. Isso é improvável, pois tanto os deslocamentos do campo receptivo quanto a compressão perceptual começam antes mesmo dos olhos se moverem, e a representação cortical da posição do olho fica defasada em relação ao movimento dos olhos em cerca de 100 ms. A segunda fonte potencial é o sistema motor que controla o movimento dos olhos (ver Capítulo 39). Esse sistema pode enviar uma cópia de seus sinais, conhecida como descarga corolária ou cópia de eferência, para o córtex parietal para informá-lo de que um movimento ocular sacádico está prestes a ocorrer. Esse sinal vai fornecer as informações sobre a amplitude e a direção do movimento sacádico iminente necessárias para o cálculo da nova localização do campo receptivo antes que esse movimento realmente ocorra.

A fonte específica de uma descarga corolária para o córtex parietal permanece desconhecida, mas os neurônios no campo ocular frontal que mostram mudanças na sensibilidade do campo receptivo semelhantes às da área intraparietal lateral recebem uma descarga corolária já identificada. A fonte dessa descarga são os neurônios geradores dos movimentos oculares sacádicos no colículo superior. Como o córtex parietal e o campo ocular frontal têm fortes conexões recíprocas, a mesma descarga corolária poderia afetar ambas as estruturas.

A descarga corolária a partir do colículo superior atinge o campo ocular frontal por meio de um relé de um núcleo de ordem superior do tálamo, o núcleo dorsomedial (Figura 29-11A). Neurônios nesse núcleo sinalizam a amplitude e a direção de um movimento ocular sacádico iminente e poderiam, portanto, fornecer a informação necessária para deslocar os campos receptivos de neurônios no campo ocular frontal e na área intraparietal lateral antes de o movimento ocular sacádico ocorrer. Mas eles o fazem? A inativação de neurônios no relé talâmico reduz bastante a capacidade dos neurônios do campo ocular frontal de mu-

Figura 29-9 Compressão do espaço visual no momento de um movimento ocular sacádico. A localização percebida de um estímulo apresentado um pouco antes ou depois de um movimento ocular sacádico é deslocada em direção ao alvo do movimento sacádico. (Reproduzida, com permissão, de Honda, 1991.)

dar seus campos receptivos antes de um movimento ocular sacádico (Figura 29-11B), fornecendo indícios de que o deslocamento é dependente de uma cópia eferente do programa motor do movimento sacádico.

Lapsos de visão durante movimentos oculares sacádicos

Durante um movimento ocular sacádico, a cena visual não só é deslocada, mas também varrida rapidamente em toda a retina, já que o olho se move a alta velocidade. Como não há conhecimento sobre essa varredura, o psicólogo americano Edwin Holt, no início do século XX, postulou que deve haver uma anestesia central durante o movimento dos olhos.

No entanto, isso não pode ser verdade, pois há casos nos quais a visão é bastante clara durante um movimento ocular sacádico. Um objeto pode ser visto durante esse movimento movendo-se tão rápido quanto o olho e na mesma direção, como ocorre, por exemplo, durante um movimento ocular sacádico na direção de um automóvel passando por um observador em um trem. Em vez disso, o que pode ocorrer é que muito da cena visual normalmente é embaçado pela velocidade do movimento dos olhos. Contudo, por que a imagem desfocada não chega à consciência? Dois mecanismos subjacentes em combinação provavelmente sejam responsáveis por essa omissão de percepção.

O primeiro mecanismo é o mascaramento visual, que é o efeito que uma imagem tem sobre outra quando as

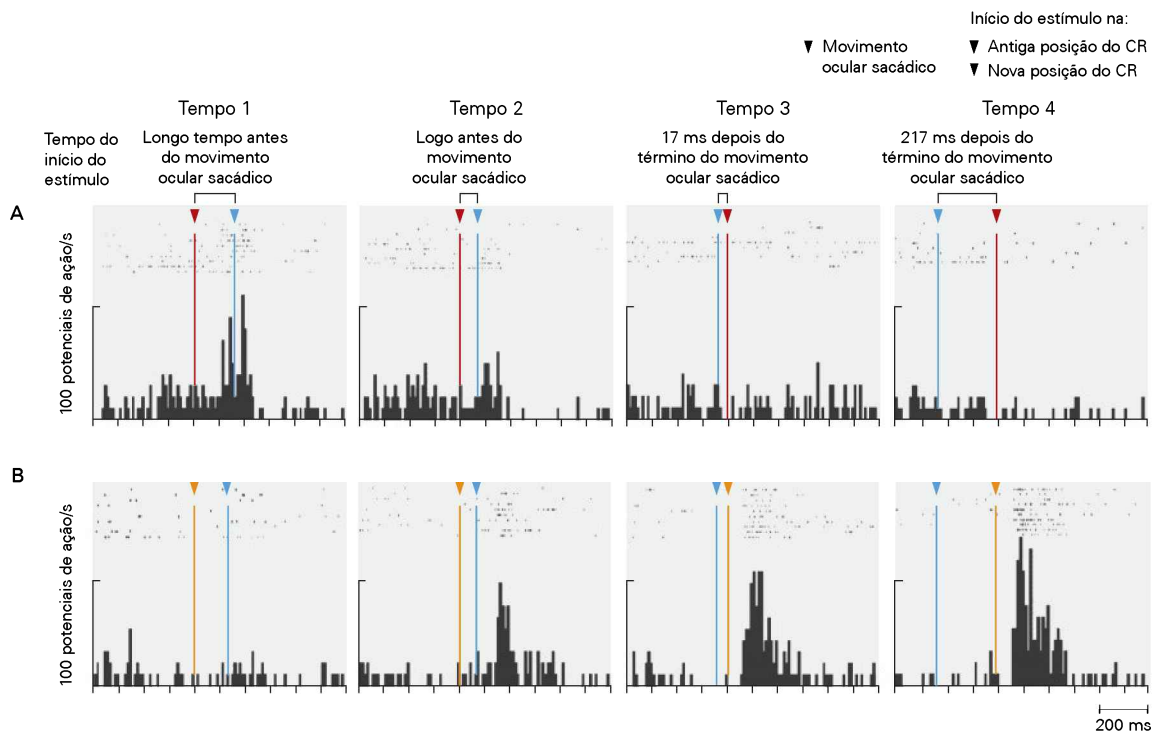



Figura 29-10 A atividade em um neurônio do córtex parietal antecipa uma alteração na posição de seu campo receptivo devido a um movimento ocular sacádico. A atividade neuronal é alinhada com o início do estímulo. A resposta da célula a um estímulo em seu campo receptivo (CR) diminui mesmo antes do início do movimento ocular sacádico (**A**), enquanto sua resposta a um estímulo na posição antecipada de seu campo receptivo após o movimento sacádico aumenta (**B**). (Modificada, com permissão, de Nakamura e Colby, 2002.)

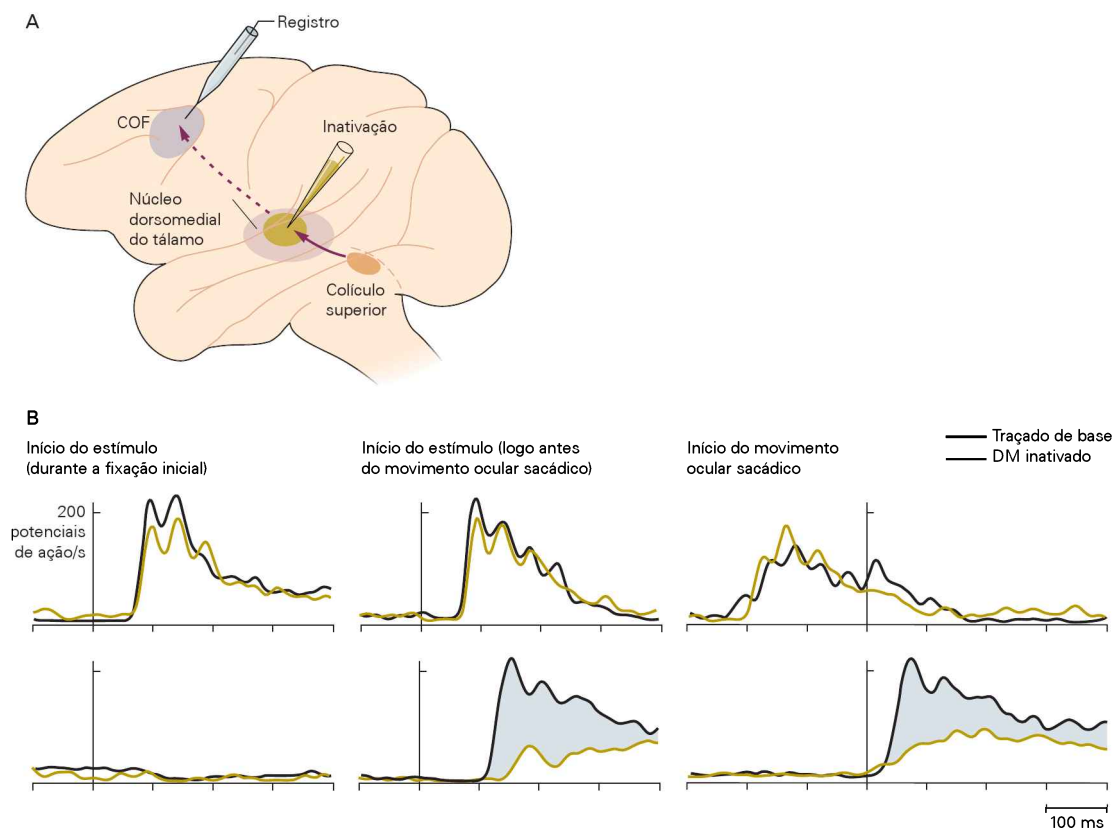



Figura 29-11 Uma descarga corolária do programa motor para movimentos sacádicos direciona mudanças pré-sacádicas na localização do campo receptivo para neurônios do campo ocular frontal.

A. Uma via possível da descarga corolária para o córtex cerebral origina-se dos neurônios do colículo superior geradores de movimentos oculares sacádicos, passa através do núcleo dorsomedial do tálamo e termina no campo ocular frontal (**COF**) no córtex frontal.

B. Quando o núcleo dorsomedial (**DM**) é inativado, a resposta a um estímulo corrente no campo receptivo não é afetada (**registros superiores**), ao passo que a resposta a um estímulo na localização prospectiva (após os movimentos oculares sacádicos) do campo receptivo é gravemente prejudicada (**registros inferiores**). Esse resultado demonstra que uma descarga corolária do programa motor de movimento ocular sacádico leva a mudanças nas propriedades do campo receptivo do neurônio. (Modificada, com permissão, de Sommer e Wurtz, 2008.)

duas são apresentadas em rápida sucessão. Por exemplo, uma imagem de alto contraste reduz ou elimina a percepção de uma imagem de baixo contraste. Isso acontece durante um movimento ocular sacádico: o movimento rápido do olho sobre a cena produz uma imagem turva, desfocada, de baixo contraste, que é mascarada pelas imagens de alto contraste estáveis, antes e depois do movimento ocular sacádico. O mascaramento pode ser demonstrado por um experimento no qual imagens de alto contraste não são apresentadas antes ou depois do movimento ocular sacádico. Sob essas condições, uma imagem desfocada é vista. Se uma imagem de alto contraste está presente após o movimento ocular sacádico, no entanto, o efeito de arrastamento (a turbidez) desaparece (Figura 29-12A).

Contudo, existem condições nas quais a aferência extravisual, como uma descarga corolária, também deve estar presente. Por exemplo, uma grade espessa pode ser observada mesmo quando se move pela retina nas velocidades elevadas dos movimentos oculares sacádicos se as barras estiverem orientadas na mesma direção do movimento sacádico (Figura 29-12B). Quando os olhos se fixam, grades de baixa e média frequência podem ser vistas, mas muitas grades de alta frequência não são bem visualizadas. Em contraste, durante um movimento ocular sacádico, a detecção de grades de baixa frequência é bastante prejudicada, mas as grades de maior frequência permanecem visíveis. Assim, a redução da sensibilidade durante o movimento ocular sacádico, conhecida como supressão sacádica, é específica para as grades de baixa frequência.

Essas frequências espaciais baixas são precisamente as mais suscetíveis de escapar dos efeitos de mascaramento visual, de modo que uma redução da sensibilidade a esses estímulos deve resultar da aferência extravisual como uma descarga corolária. Elas também são os melhores estímulos para o componente magnocelular da via geniculoestriatal; já a via parvocelular é mais sensível a altas frequências espaciais. Tanto o mascaramento quanto a descarga corolária devem agir em conjunto para produzir a supressão sacádica que geralmente elimina o movimento intrusivo de cena durante movimentos oculares sacádicos.

Figura 29-12 Supressão dos movimentos oculares sacádicos. **A.** Mascaramento visual. Quando um indivíduo faz um movimento ocular sacádico para uma imagem estável, com alto contraste (**parte superior da figura**), há uma imagem desfocada na retina (**meio da figura**), mas o observador somente vê a imagem de alto contraste após o movimento ocular sacádico (**parte inferior da figura**) e nunca uma imagem desfocada. Se a imagem de alto contraste está presente apenas durante o movimento ocular sacádico ou logo depois, o observador vê uma imagem desfocada (zero no eixo horizontal do gráfico). Quando a imagem de alto contraste permanece na tela por um longo período após o movimento ocular sacádico, a imagem desfocada não é mais evidente (40 ms no gráfico): a imagem de alto contraste após o movimento ocular sacádico mascara a imagem desfocada de baixo contraste. (Reproduzida, com permissão, de Campbell e Wurtz, 1978.)
B. Descarga corolária. Um indivíduo pode ver uma grade espessa (baixa frequência espacial) muito melhor quando ela é apresentada brevemente durante a fixação do olhar do que quando é apresentada durante um movimento ocular sacádico. Uma grade fina (alta frequência espacial) é bem visualizada tanto durante um movimento ocular sacádico quanto durante a fixação do olhar (pontos de dados **bordôs** e **azuis** quase sobrepostos em dois ciclos por grau). (Reproduzida, com permissão, de Burr, Morrone e Ross, 1994.)

Alterações na atividade neuronal que estão associadas a uma redução da sensibilidade visual foram encontradas ao longo da via visual e provavelmente sejam devidas tanto ao mascaramento visual quanto à descarga corolária. Correlatos neuronais de mascaramento visual são evidentes nas respostas dos neurônios no córtex visual primário. Muitos neurônios de V1 disparam quando os olhos seguem um estímulo único por seus campos receptivos, mas não disparam quando outro estímulo cai em seu campo receptivo pouco antes do movimento ocular sacádico (Figura 29-13A). O efeito de mascaramento do estímulo que cai dentro do campo receptivo antes do movimento ocular sacádico é análogo à cena visual estacionária antes e depois de um movimento sacádico mascarando a visão desfocada da cena durante o movimento ocular sacádico. O mesmo mascaramento ocorre quando estímulos em movimento deslocam-se através dos campos receptivos a velocidades sacádicas enquanto o macaco continua a fixar o olhar. Esse efeito de mascaramento neuronal, portanto, provém totalmente do processamento visual; nenhum movimento ocular sacádico é necessário.

A supressão sacádica devido à descarga corolária é mais pronunciada para os estímulos com baixa frequência espacial e alto contraste, os estímulos que são mais efica-

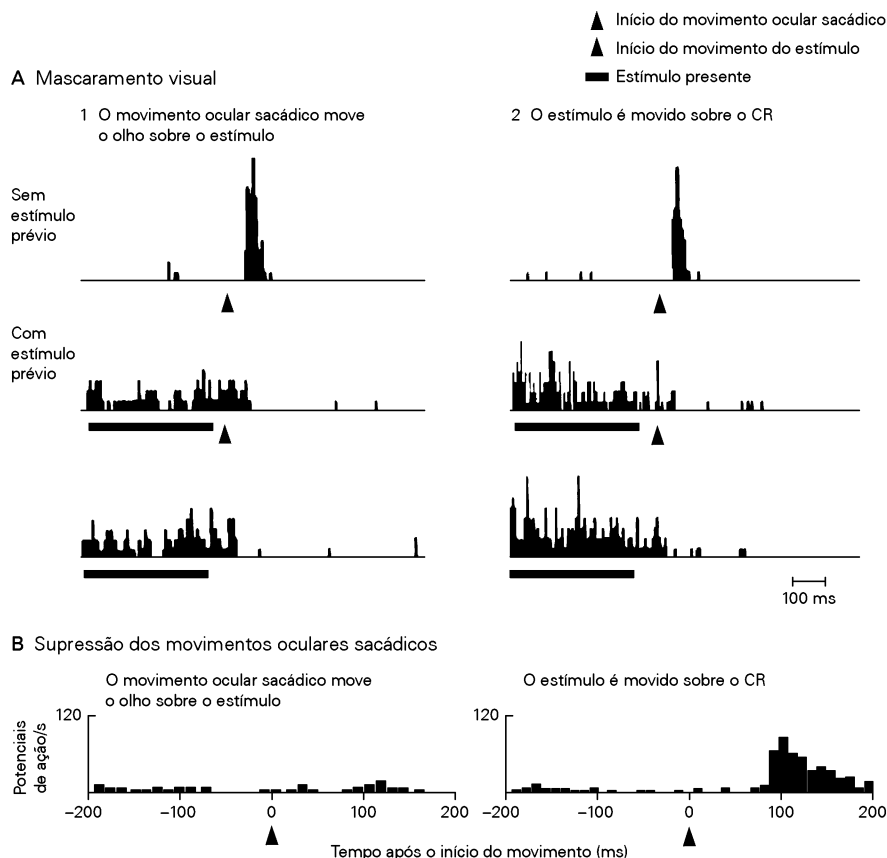



Figura 29-13 Correlatos neuronais de supressão do movimento ocular sacádico.

A. Mascaramento visual. 1. Quando um macaco faz um movimento ocular sacádico sobre um estímulo em uma tela em branco, um neurônio em V1 responde (**registro superior**). No entanto, se outro estímulo cai no campo receptivo do neurônio, antes do movimento ocular sacádico, o neurônio não responde ao estímulo que surgiu durante o movimento sacádico (**registro do meio**), e a resposta neuronal assemelha-se à resposta ao primeiro estímulo sozinho (**registro inferior**). 2. O mesmo neurônio responde se o estímulo é arrastado sobre seu campo receptivo (CR), enquanto o olho fica parado (**registro superior**), mas não responde ao mesmo estímulo em movimento quando ele é precedido por um estímulo parado dentro do campo receptivo (**registro do meio**). Mais uma vez, a resposta do neurônio assemelha-se à resposta ao primeiro estímulo sozinho. Essa falta de resposta é um correlato do efeito de mascaramento de um estímulo visual sobre outro. (Modificada, com permissão, de Judge, Wurtz e Richmond, 1980.)

B. Supressão dos movimentos oculares sacádicos. Um neurônio da área temporal média não dispara durante um movimento ocular sacádico sobre um estímulo parado (**à esquerda**), mas dispara quando o estímulo é movido com a mesma velocidade, na frente do olho parado (**à direita**). A diferença é tida como uma evidência de que uma descarga corolária do sistema motor de movimentos oculares sacádicos suprime a excitação do neurônio durante o movimento ocular sacádico. (Modificada, com permissão, de Thiele et al., 2002.)

zes para ativar os neurônios na via magnocelular do sistema visual. Durante os movimentos oculares sacádicos, a atividade dos neurônios no núcleo geniculado lateral é alterada e frequentemente reduzida, mas a supressão é limitada e não confinada apenas às camadas magnocelulares. Na ausência de mascaramento visual, neurônios da área cortical V1 mostram pouca supressão durante movimentos oculares sacádicos, de modo que o efeito de descarga corolária na via geniculocortical é limitado. Contudo, nas regiões do córtex extraestriatal dedicadas ao processamento de movimento, as áreas temporais média e medial superior, há uma clara supressão de estímulos visuais durante movimentos oculares sacádicos que poderia resultar de uma descarga corolária.

Quando o movimento do olho varre o campo visual e o estímulo percorre toda a retina, os neurônios não respondem, mas quando o estímulo é movido com a mesma velocidade, em frente ao olho parado, esses mesmos neurônios disparam intensamente (Figura 29-13B). A provável explicação para essa diferença é que a descarga corolária do comando sacádico reduz a resposta dos neurônios ao estímulo. Uma fonte possível dessa descarga corolária é o sinal do colículo superior que desloca os campos receptivos no córtex frontal e parietal. Essa é uma possibilidade provável, pois os neurônios visuais do colículo superior também são suprimidos durante movimentos oculares sacádicos e essa supressão decorre da descarga corolária.

Assim, em ambos os níveis, neuronal e comportamental, há evidências de que o mascaramento visual e a descarga corolária atuem em conjunto para reduzir a perturbação da visão durante movimentos oculares sacádicos.

O córtex parietal fornece informações visuais para o sistema motor

A visão interage com os sistemas suplementar e pré-motor para preparar as mãos para a ação. Ao pegar-se um lápis, os dedos são separados do polegar pela largura do lápis; ao pegar-se uma bebida, os dedos são separados do polegar pela largura do copo. O sistema visual ajuda a ajustar a largura da preensão antes de a mão chegar ao objeto. Da mesma forma, ao inserir-se uma carta na abertura da caixa de correio, a mão está alinhada para colocar a carta na abertura. Se essa abertura é inclinada, a mão se inclina de maneira adequada.

Pacientes com lesões do córtex parietal não podem ajustar a extensão da abertura entre os dedos para a preensão ou o ângulo do punho pelo uso da informação visual, ainda que possam descrever verbalmente o tamanho do objeto ou a orientação da abertura. Por outro lado, pacientes com lobos parietais intactos e déficits na via ventral não podem descrever o tamanho de um objeto ou sua orientação, mas podem ajustar sua extensão da abertura entre os dedos e orientar suas mãos, assim como indivíduos normais. O lobo parietal é uma fonte importante de informações sobre as propriedades visuais dos alvos do movimento.

Conforme descrito no Capítulo 16, a representação do espaço no córtex parietal não está organizada em um único mapa, como o mapa retinotópico no córtex visual primário. Em vez disso, a representação está dividida em quatro áreas, que analisam o mundo visual de forma apropriada para sistemas motores individuais e projetam-se para áreas do córtex pré-motor que controlam os movimentos individuais (Figura 29-14).

As operações neurais subjacentes aos movimentos guiados visualmente envolvem a identificação de alvos, especificando suas qualidades e, finalmente, a geração de um programa motor para realizar o movimento. Neurônios no córtex parietal fornecem a informação visual necessária para a realização de movimentos independentes.

O córtex intraparietal anterior tem neurônios que sinalizam o tamanho, a profundidade e a orientação de objetos que podem ser apanhados. Neurônios nessa área respondem a estímulos que poderiam ser os alvos para um movimento de agarrar, e também respondem quando o animal faz o movimento (Figura 29-15). Da mesma forma, os neurônios do córtex medial intraparietal representam os alvos para movimentos de alcançar objetos e projetam-se para a área frontal que gera o sinal pré-motor para esses movimentos.

A área intraparietal ventral tem neurônios bimodais que respondem a estímulos táteis e visuais na face (Figura 29-16). Essa área projeta-se para a área da face no córtex pré-motor. Finalmente, os neurônios na área intraparietal lateral descrevem as metas dos movimentos oculares sacádicos e projetam-se para o campo ocular frontal.

Visão geral

O córtex visual é interligado pelos fluxos ventral e dorsal do processamento neuronal. A via ventral fornece informações sobre a natureza dos objetos representados; a via dorsal fornece informações que os sistemas oculomotor e motor esquelético podem usar para o movimento.

Uma função importante da via dorsal é mediar a atenção, o que é necessário para a seleção dos objetos no campo visual para posterior análise. Neurônios do lobo parietal do macaco respondem de forma mais vigorosa a objetos aos quais se presta atenção do que a objetos que não são o foco da atenção, e a atividade dos neurônios no lobo parietal do macaco espelha a atenção a certos objetos no ambiente.

Como a informação visual entra no cérebro através dos olhos, que estão constantemente em movimento, o cérebro necessita de um mecanismo para compensar os movimentos dos olhos, a construção de um mundo visual estável de fixações sucessivas. Informações fornecidas pelo sistema motor por descargas corolárias são utilizadas para o ajuste dos campos receptivos de neurônios visuais

Figura 29-14 Quatro áreas funcionalmente distintas no sulco intraparietal projetam-se para áreas do córtex pré-motor. O córtex intraparietal medial (**IPM**) representa alvos de movimentos do braço e projeta-se para a área F2 de controle do braço na área pré-motora dorsal (**PMd**). O córtex intraparietal lateral (**IPL**) representa alvos de movimentos oculares e projeta-se para o campo ocular frontal (**COF**). O córtex intraparietal anterior (**IPA**) representa alvos para apanhar objetos e projeta-se para a área F5 de controle da mão na área pré-motora ventral (**PMv**). O córtex intraparietal ventral (**IPV**) representa a face e projeta-se para a área F4 de controle da face na área pré-motora ventral. (Reproduzida, com permissão, de Rizzolatti, Lupino e Matelli, 1998.)

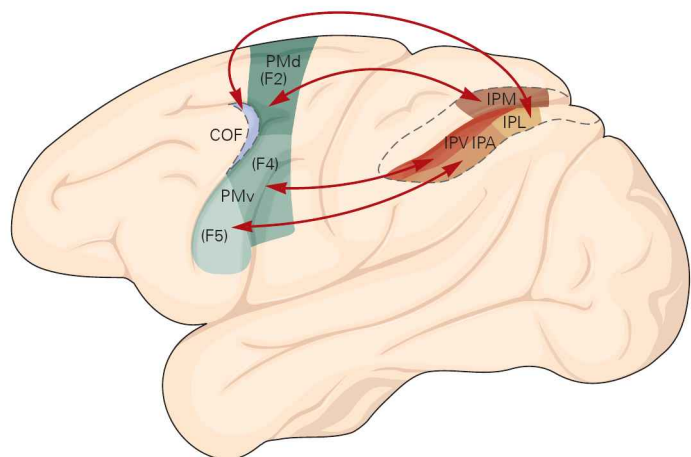
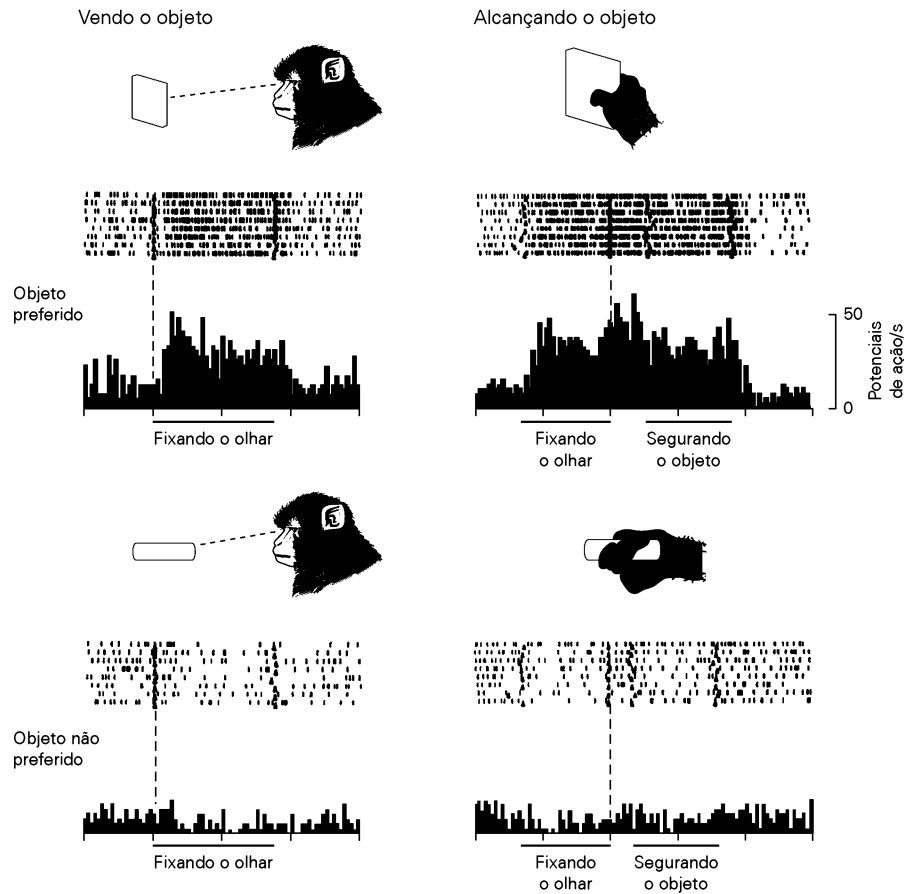



Figura 29-15 Os neurônios no córtex intraparietal anterior respondem seletivamente a formas específicas. O neurônio mostrado aqui é seletivo para um retângulo, tanto ao visualizar-se o objeto como ao alcançá-lo. O neurônio não responde ao cilindro em ambos os casos. (Reproduzida, com permissão, de Murata et al., 2000.)

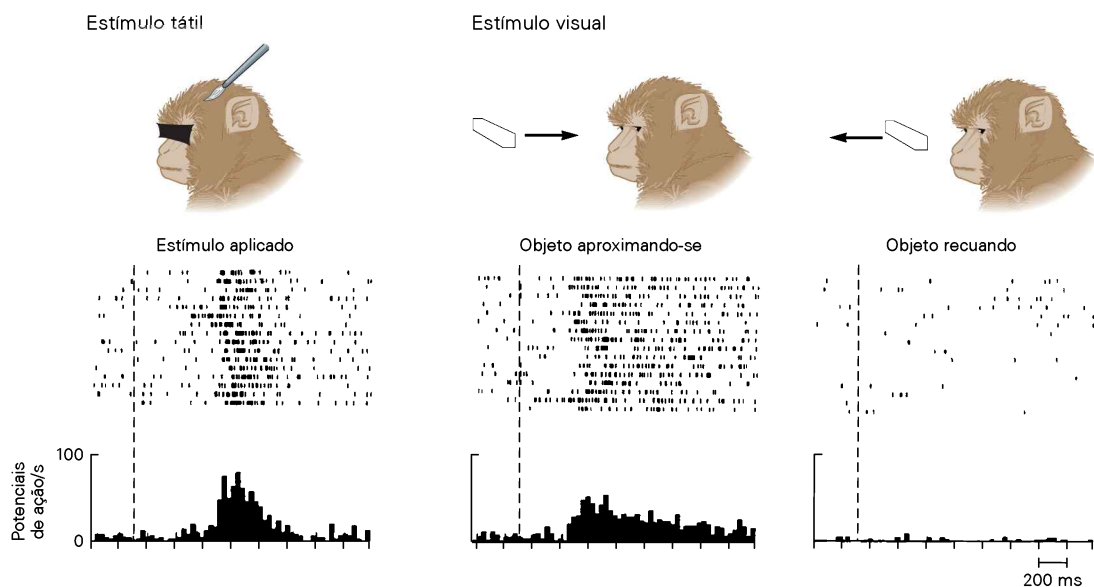



Figura 29-16 Neurônios bimodais no córtex intraparietal ventral de um macaco respondem a estímulos visuais e táteis. O neurônio mostrado aqui responde tanto à estimulação tátil na cabeça do macaco como a um estímulo visual em direção à cabeça, mas não responde ao mesmo estímulo afastando-se da cabeça. (Reproduzida, com permissão, de Duhamel et al., 1997.)

para compensar movimentos interferentes dos olhos. O lobo parietal tem uma série de representações distintas do campo visual, cada uma fornecendo informações a um subsistema motor específico.

Michael E. Goldberg
Robert H. Wurtz

Leituras selecionadas

Bisley JW, Goldberg ME. 2003. Neuronal activity in the -lateral intraparietal area and spatial attention. Science 299:81–86.

Cohen YE, Andersen RA. 2002. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. Nat Rev Neurosci 3:553–562.

Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME. 1992. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90–92.

Henderson JM, Hollingworth A. 1999. High-level scene perception. Annu Rev Psychol 50:243–271.

Milner AD, Goodale MA. 1996. *The Visual Brain in Action.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Morrone MC, Ross J, Burr DC. 1997. Apparent position of visual targets during real and simulated saccadic eye movements. J Neurosci 17:7941–7953.

Rensink RA. 2002. Change detection. Annu Rev Psychol 53:245-277.

Ross J, Concetta Morrone M, Goldberg ME, Burr DC. 2001. Changes in visual perception at the time of saccades. Trends Neurosci 24:113–121.

Ross J, Ma-Wyatt A. 2004. Saccades actively maintain perceptual continuity. Nat Neurosci 7:65–69.

Sommer MA, Wurtz RH. 2008. Brain circuits for the internal monitoring of movements. Annu Rev Neurosci 31:317–338.

Wurtz RH. 2008. Neuronal mechanisms of visual stability. Vision Res 48:2070–2089.

Referências

Burr DC, Morrone MC, Ross J. 1994. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements. Nature 371:511–513.

Burr DC, Ross J. 1982. Contrast sensitivity at high velocities. Vision Res 22:479–484.

Campbell FW, Wurtz RH. 1978. Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement. Vision Res 18:1297–1303.

Duhamel J-R, Bremmer F, BenHamed S, Graf W. 1997. Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. Nature 389:845–848.

Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME. 1998. Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. J Neurophysiol 79:126–136.

Duhamel J-R, Goldberg ME, FitzGibbon EJ, Sirigu A, Grafman J. 1992. Saccadic dysmetria in a patient with a right frontoparietal lesion: the importance of corollary discharge for accurate spatial behavior. Brain 115:1387–1402.

Goodale MA, Meenan JP, Bulthoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI. 1994. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. Curr Biol 4:604–610.

Henderson JM, Hollingworth A. 2003. Global transsaccadic change blindness during scene perception. Psychol Sci 14:493–497.

Hollingworth A, Henderson JM. 2002. Accurate visual memory for previously attended objects in natural scenes. J Exp Psychol Hum Percept Perform 25:113–136.

Honda H. 1991. The time courses of visual mislocalization and of extraretinal eye position signals at the time of vertical saccades. Vision Res 31:1915–1921.

Judge SJ, Wurtz RH, Richmond BJ. 1980. Vision during saccadic eye movements. I. Visual interactions in striate cortex. J Neurophysiol 43:1133–1155.

Kusunoki M, Gottlieb J, Goldberg ME. 2000. The lateral intraparietal motion, and task relevance. Vision Res 40:1459–1468.

Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H. 2000. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. J Neurophysiol 83:2580–2601.

Nakamura K, Colby CL. 2002. Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. Proc Natl Acad Sci U S A 99:4026–4031.

Perenin MT, Vighetto A. 1988. Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. Brain 111:643–674.

Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. 1998. The organization of the cortical motor system: new concepts. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 106:283–296.

Ross J, Morrone MC, Burr DC. 1997. Compression of visual space before saccades. Nature 386:598–601.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA. 1997. Coding of intention in the posterior parietal cortex. Nature 386:167–170.

Thiele A, Henning P, Kubischik M, Hoffmann KP. 2002. Neural mechanisms of saccadic suppression. Science 295:2460–2462.

Yarbus AL. 1967. *Eye Movements and Vision.* New York: Plenum.

30

A orelha interna

A EXPERIÊNCIA HUMANA É ENRIQUECIDA pela capacidade de distinguir uma série notável de sons – da intimidade de um sussurro até o calor de uma conversa, da complexidade de uma sinfonia até o rugir de um estádio. A audição começa quando a cóclea, o órgão receptor em forma de caracol da orelha interna, transduz* energia sonora em sinais elétricos e os envia para o encéfalo. A capacidade humana de reconhecer pequenas diferenças entre os sons decorre da capacidade da cóclea de distinguir entre componentes das frequências e de informar tanto as tonalidades presentes como suas amplitudes.

A surdez pode ser devastadora. Para os idosos, a perda auditiva pode resultar em um processo doloroso e prolongado de afastamento da família, dos amigos e dos colegas. Crianças podem ser deficientes auditivos devido a infecções pré-natais ou perinatais e, especialmente, a condições genéticas, que afetam uma em cada mil crianças. Elas com frequência são privadas do desenvolvimento normal da fala e, por essa razão, também da leitura e da escrita. Por esse motivo, o exame pediátrico moderno deve incluir uma avaliação da audição. Muitas crianças consideradas inicialmente deficientes cognitivos são, posteriormente, diagnosticadas como deficientes auditivos, e seu desenvolvimento intelectual retoma o curso normal quando esse problema é sanado.

A perda abrupta da audição nos anos intermediários cobra um preço alto por duas razões. Em primeiro lugar, a audição desempenha um papel importante, mas frequentemente negligenciado, no bem-estar psicológico. As conversas diárias com familiares e colegas ajudam a estabelecer o contexto social. A perda súbita das relações sociais devida à surdez abrupta deixa uma pessoa dolorosamente solitária, podendo levar à depressão e, até mesmo, ao suicídio. A audição também desempenha um papel mais sutil. O sistema auditivo é um sistema de alerta precoce altamente eficiente, que informa sobre o ambiente de modo subconsciente. Por exemplo, com frequência uma pessoa ouve pessoas que se aproximam, ou entram na mesma sala, antes de vê-las. De

* N. de T. "Transduzir" é um neologismo que integra os conceitos de **traduzir** – nesse caso, um estímulo mecânico em um sinal elétrico – e **transmitir** uma informação.

maneira mais óbvia, a percepção de alarmes de incêndio e das sirenes de veículos de emergência pode salvar vidas. A surdez pode deixar uma pessoa com uma sensação aterrorizante de vulnerabilidade às mudanças não ouvidas no ambiente.

A perda auditiva costuma ser acompanhada de outro sintoma perturbador, o *tinido*, ou zumbido nas orelhas. Por interferir na concentração e prejudicar o sono, o tinido pode causar irritação e depressão, podendo até mesmo enlouquecer suas vítimas. Uma vez que, em certas e raras ocasiões, o tinido está associado a lesões das vias auditivas, como neuromas acústicos, é importante que essas causas sejam excluídas no diagnóstico neurológico. A maioria dos tinidos, entretanto, é idiopática: ou seja, sua causa é incerta. Alguns fármacos causam tinido; antimaláricos relacionados ao quinino e altas doses de ácido acetilsalicílico, como aquelas usadas no tratamento da artrite reumatoide, são notórios nesse aspecto. Muitas vezes, porém, o tinido ocorre em frequências altas, às quais o orelha lesionado não é mais sensível. Nesses casos, ele pode refletir uma hipersensibilidade do sistema nervoso central em resposta à perda da aferência auditiva, um fenômeno análogo à dor do membro-fantasma (ver Capítulo 24).

A audição depende das propriedades notáveis das células ciliadas, os receptores da orelha interna. Essas células recebem estímulos mecânicos, que correspondem a sons, e transduzem esses sinais em respostas elétricas, que são encaminhadas ao encéfalo para interpretação. As células podem medir modificações de dimensões atômicas e transduzir estímulos que variam desde sinais de entrada estáticos até aqueles em frequências de dezenas de quilo-hertz. As células ciliadas também atuam como amplificadores mecânicos que aumentam a sensibilidade auditiva. Cada uma das cócleas contém cerca de 16 mil dessas células. A deterioração das células ciliadas é a principal responsável pela perda auditiva que aflige mais de 30 milhões de norte-americanos.

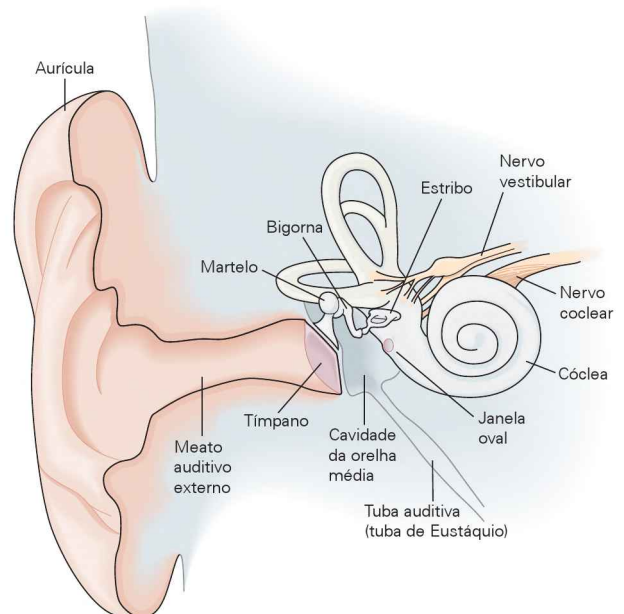
A orelha possui três partes funcionais

O som consiste em compressões e rarefações alternantes propagadas por um meio elástico, o ar, a uma velocidade de cerca de 340 m/s. Como lembra o esforço de gritar, produzir essas mudanças de pressão requer o trabalho do aparelho vocal ou de outra fonte de som sobre o ar. Cada uma das orelhas deve capturar essa energia mecânica, que será, depois, transmitida para o órgão receptor e transduzida em sinais elétricos adequados para a análise pelo sistema nervoso. Essas três tarefas são funções, respectivamente, da orelha externa, da orelha média e da orelha interna (Figura 30-1).

O componente mais óbvio da orelha externa humana é a aurícula, uma dobra proeminente de pele com suporte de cartilagem. Tal qual uma antena parabólica que capta radiações eletromagnéticas, a aurícula atua como um refletor para capturar de maneira eficiente o som e orientá-lo para o meato auditivo externo, ou canal auditivo. Esse meato termina no tímpano, um diafragma fino de cerca de 9 mm de diâmetro.

A orelha externa não é uniformemente eficaz para captar o som de qualquer direção; a superfície corrugada da aurícula capta melhor os sons quando eles se originam de posições diferentes, mas específicas, em relação à cabeça. A capacidade de localizar sons no espaço, em especial ao longo do eixo vertical, depende criticamente das propriedades de coletar os sons da orelha externa.

A orelha média é uma cavidade preenchida com ar, conectada à faringe pela tuba de Eustáquio. O som, originado do ar, atravessa a orelha média na forma de vibrações de três pequenos ossículos, ou ossos: o martelo, a bigorna e o estribo. A base do martelo é ligada à membrana do tímpano; a outra extremidade é ligada à bigorna por uma conexão de ligamentos, e a bigorna conecta-se de forma semelhante ao estribo. A terminação achatada do estribo, a base, insere-se em uma abertura – a janela oval – na cobertura óssea da cóclea. Os dois primeiros os-

Figura 30-1 A estrutura da orelha humana. A orelha externa, especialmente a aurícula proeminente, focaliza o som para o meato auditivo externo. A alternância de aumentos e diminuições na pressão do ar provoca a vibração do tímpano. Essas vibrações são conduzidas através da orelha média, que é preenchida com ar, por meio de três ossículos ligados: o martelo, a bigorna e o estribo. A vibração do estribo estimula a cóclea, o órgão auditivo da orelha interna.

sículos são relíquias da evolução, à medida que seus antecedentes serviram como componentes da mandíbula em ancestrais répteis.

A orelha interna, ou cóclea (do grego *cochlos*, caracol), é uma estrutura em espiral que diminui seu diâmetro progressivamente em torno de um núcleo ósseo cônico, semelhante à concha de um caracol (Figura 30-1). Ela possui cerca de 9 mm de diâmetro, o que equivale ao tamanho de uma semente de grão-de-bico. A cóclea é coberta com uma camada fina de osso laminar e está incrustada na porção petrosa do osso temporal. As *faces* interna e externa da superfície óssea da cóclea são revestidas com camadas de tecido conectivo, o endósteo e o periósteo.

O interior da cóclea consiste em três compartimentos preenchidos com líquido, as chamadas *escalas*, ou *rampas*. Em qualquer corte transversal da cóclea ao longo de seu curso espiral, o compartimento mais afastado da base é a *escala vestibular* (Figura 30-2). Na extremidade basal dessa câmara situa-se a janela oval, uma abertura que é selada pela base do estribo. A câmara mais próxima da base coclear é a *escala timpânica*; ela também tem uma abertura basal, a janela redonda, a qual é fechada por um diafragma fino e elástico. As duas câmaras são separadas ao longo da maior parte de seus comprimentos pela partição (ou ducto) coclear. As *escalas timpânica* e *vestibular* comunicam-se na helicotrema, onde a partição coclear termina, um pouco abaixo do ápice coclear.

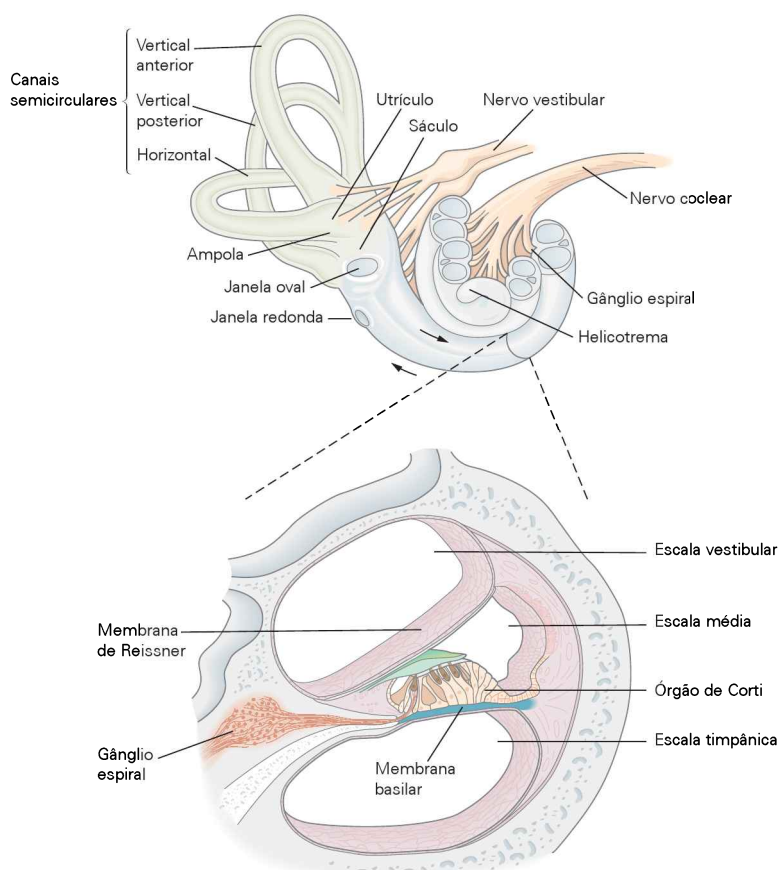
A terceira cavidade cheia de líquido, a *escala média*, encontra-se dentro da partição coclear. Um par de estruturas elásticas separa a escala média dos outros dois ductos (Figura 30-2). A fina membrana de Reissner, ou membrana vestibular, separa a escala média da escala vestibular. A membrana basilar separa a escala média da escala timpânica, que é uma estrutura complexa envolvida na transdução auditiva.

A audição inicia-se com a captura da energia sonora pela orelha

Experimentos psicofísicos demonstraram que os seres humanos percebem incrementos aproximadamente iguais no volume para cada aumento de dez vezes na amplitude de um estímulo sonoro. Esse tipo de relação é característico de muitos dos sentidos humanos, constituindo a base da lei de Weber-Fechner (ver Capítulo 21). A escala logarítmica é, portanto, útil para relacionar quantitativamente a intensidade do som com o volume percebido. O nível de pressão sonora (L) de qualquer som pode ser expresso em decibéis, como:

$$L = 20 \times \log_{10}(P/P_{\text{REF}}),$$

em que P, a magnitude do estímulo, é a média quadrática da pressão sonora (em unidades pascais, abreviado como Pa, ou newtons por metro quadrado). Para um estímulo

Figura 30-2 **A estrutura da cóclea.** Um corte transversal da cóclea mostra a disposição dos três ductos repletos de líquido, ou escalas, sendo que cada um deles possui cerca de 33 mm de comprimento. A escala vestibular e a escala timpânica comunicam-se por meio da helicotrema, no ápice da cóclea. Cada ducto é fechado, em sua base, por uma abertura selada. A escala vestibular é fechada pela janela oval, que é empurrada pelo estribo em resposta a um som; a escala timpânica é fechada pela janela redonda, uma membrana fina e flexível. Entre esses dois compartimentos se situa a escala média, um tubo cheio de endolinfa cujo revestimento epitelial inclui as 16 mil células ciliadas do órgão de Corti, que recobre a membrana basilar. O corte coclear mostrado no diagrama inferior foi girado, de modo que o ápice coclear está orientado para cima.

senoidal, a amplitude excede o valor da média quadrática por um fator de $\sqrt{2}$. O valor de referência dessa escala, 0 dB, corresponde ao valor da média quadrática de pressão sonora, P_{REF}, de 20 μPa. Esse nível representa aproximadamente o limiar da audição humana de 1 a 4 kHz, a faixa de frequência na qual as orelhas são mais sensíveis.

Quando um ruído intenso sacode uma janela, fica evidente que o som consiste em mudanças alternantes na pressão de ar local. O som mais intenso tolerado pelos seres humanos, com uma intensidade de cerca de 120 dB, altera transitoriamente a pressão atmosférica local em apenas ± 0,01%. Contudo, atuando sobre uma janela de 1 metro de largura por 1 metro de altura, essa pressão oscilatória produz uma força de ± 14 newtons. Para sacudir essa mesma janela empurrando-a, seria necessário exercer uma força comparável, de cerca de ± 1,4 kg. Por outro lado, um som no limiar da audição causa uma mudança fracional na pressão local muito menor que uma parte em 1 bilhão.

Apesar de sua pequena magnitude, os aumentos e as diminuições na pressão do ar induzidos pelo som efetivamente puxam e empurram o tímpano, movendo-o para dentro e para fora (Figura 30-3A, B). Os movimentos subsequentes dos ossículos são complexos, dependendo tanto da frequência como da intensidade do som. Em termos simples, entretanto, as ações desses ossos podem ser entendidas como aquelas de duas barras interconectadas (o martelo e a bigorna) e um pistão (o estribo). A vibração da bigorna movimenta o estribo alternadamente para dentro e para fora da janela oval. Portanto, a base do estribo serve como um pistão que empurra e puxa, ciclicamente, o líquido na escala vestibular. A função da orelha média é igualar a impedância do ar fora da orelha com aquela da partição coclear, garantindo assim a transferência eficiente da energia do som do primeiro meio (o ar externo) para o segundo (o líquido coclear).

A ação do estribo na janela oval produz alterações de pressão que se propagam pelo líquido da escala vestibular na velocidade do som. Uma vez que a perilinfa aquosa praticamente não se comprime, a movimentação do estribo desloca o líquido na escala vestibular na única direção que não é restrita pelo arcabouço rígido da cóclea: em direção à partição coclear (Figura 30-3B). A deflexão da partição coclear para baixo aumenta a pressão na escala timpânica. A pressão aumentada desloca uma massa líquida que causa o abaulamento da janela redonda. Cada ciclo de um estímulo sonoro provoca um ciclo de movimento, para cima e para baixo, de um minúsculo volume de líquido em cada uma das três câmaras da orelha interna.

Uma vez que a energia associada aos sinais acústicos geralmente é muito pequena, o comprometimento da estrutura normal da orelha média pode levar à *perda auditiva por condução*, que possui duas formas especialmente comuns. Na primeira, tecidos cicatriciais remanescentes de uma infecção da orelha média (otite média) podem imobilizar o tímpano ou os ossículos. Na segunda forma, uma proliferação do osso nos anexos ligamentares dos ossículos pode privá-los de sua liberdade normal de movimento. Essa condição crônica de origem desconhecida, chamada de *otosclerose*, pode levar à surdez grave.

Um clínico pode testar a ocorrência de perda auditiva por condução pelo simples teste de Rinné. Nesse teste, o paciente é solicitado a comparar a intensidade do som de um diapasão mantido próximo à orelha afetada (condução aérea) com aquela percebida quando a base do diapasão é pressionada contra a cabeça do paciente, imediatamente abaixo da aurícula (condução óssea). Se o último estímulo é percebido como mais forte, o aparelho de condução (da orelha média) do paciente pode estar lesionado, mas a orelha interna provavelmente esteja intacta. Por outro lado, se a condução óssea não for mais eficiente do que a condução aérea, o paciente pode apresentar uma lesão da orelha interna, isto é, perda auditiva neurossensorial. O diagnóstico de perda auditiva por condução é importante porque a intervenção cirúrgica é altamente efetiva: a remoção do tecido cicatricial ou a reconstituição da via de condução por meio de uma prótese inerte pode, em muitos casos, restabelecer a audição.

O aparelho mecânico e hidrodinâmico da cóclea transmite os estímulos mecânicos às células receptoras

A membrana basilar é um analisador mecânico da frequência do som

As propriedades mecânicas da membrana basilar são a chave para a operação da cóclea. Para entender isso, pode-se supor que a membrana basilar tenha dimensões uniformes e propriedades mecânicas ao longo de toda sua extensão, de cerca de 33 mm. Nessas condições, uma diferença de pressão flutuante entre a escala vestibular e a escala timpânica moveria a membrana basilar para cima e para baixo, com excursões semelhantes em todos os pontos (Figura 30-3C).

Isso pode ocorrer independentemente da frequência de estimulação; qualquer diferença de pressão entre a escala vestibular e a escala timpânica se propagaria ao longo dessas câmaras dentro de microssegundos, de modo que a membrana basilar seria submetida a forças semelhantes, em qualquer posição ao longo de seu comprimento. Essa forma simples de movimento da membrana basilar ocorre, de fato, nos órgãos auditivos de alguns répteis.

Na realidade, contudo, as propriedades mecânicas da membrana basilar de mamíferos variam continuamente ao longo do comprimento da cóclea. A membrana basilar no ápice da cóclea humana é mais de cinco vezes mais larga do que na base. Assim, embora as câmaras cocleares tornem-se progressivamente maiores a partir do ápice do órgão em direção à sua base, a membrana basilar *diminui* em largura. Além disso, essa membrana é relativamente fina e flexível no ápice da cóclea, mas mais espessa e mais esticada em direção à base. Uma vez que as propriedades mecânicas da membrana basilar variam ao longo de seu comprimento, ela não oscila como uma corda única de um instrumento musical; em vez disso, ela assemelha-se a um conjunto (*panóplia*) de cordas que variam, desde a corda mais grossa de um baixo à mais fina de um violino.

A estimulação com um som puro evoca um movimento complexo e elegante da membrana basilar. Ao longo de um ciclo completo de um som, cada segmento afetado des-

Figura 30-3 Movimento da membrana basilar.

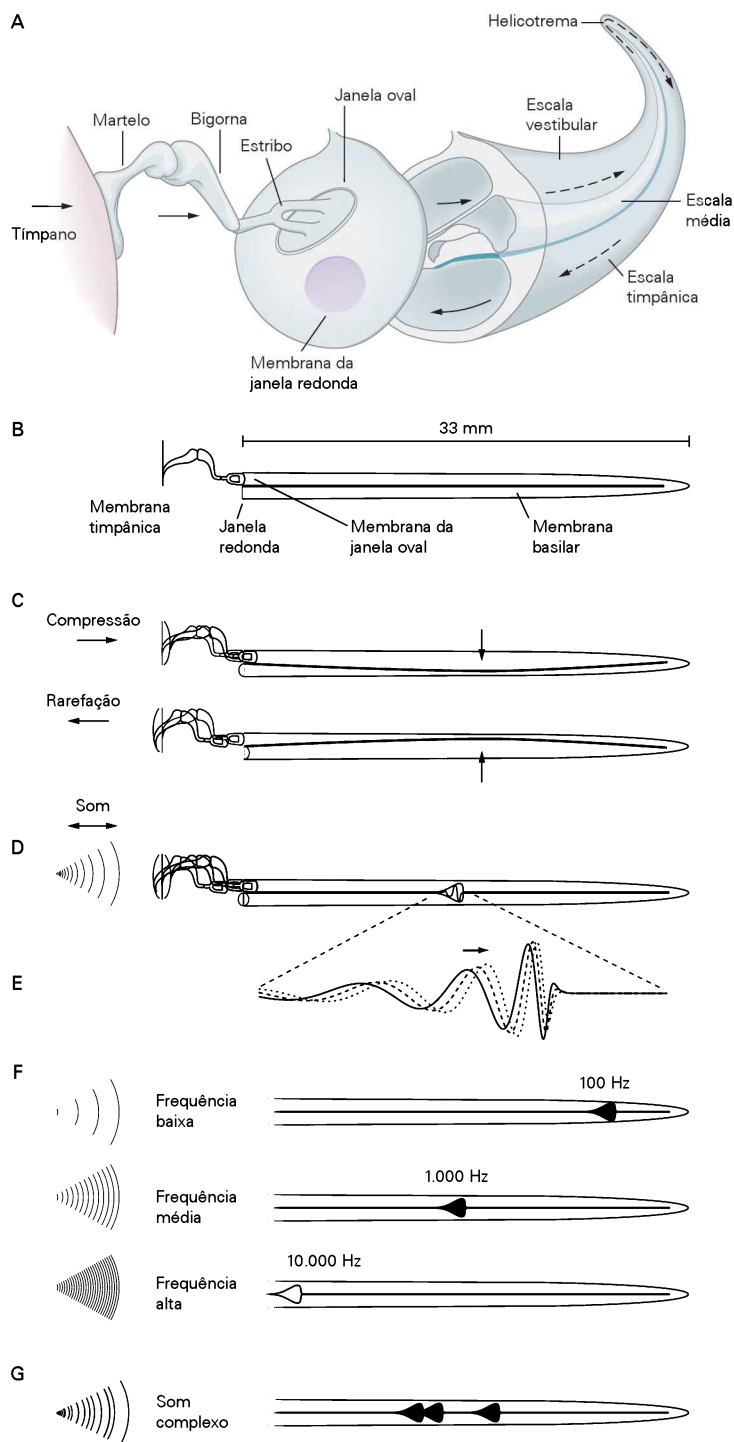
A. Uma cóclea desenrolada, com sua base deslocada para mostrar sua relação com as escalas, indicando o fluxo de energia do estímulo. O som induz a vibração do tímpano, o qual movimenta os ossículos da orelha média. O movimento tipo "pistão" do estribo, um osso parcialmente inserido na janela oval, produz diferenças de pressão oscilatórias que rapidamente se propagam ao longo da escala vestibular e da escala timpânica. Diferenças de pressão de baixa frequência são transferidas através da helicotrema, onde os ductos se comunicam. Na verdade, as janelas oval e redonda não se encontram na extremidade basal da cóclea, mas em ângulos oblíquos, levemente direcionadas ao ápice.

B. As propriedades funcionais da cóclea podem ser simplificadas, do ponto de vista conceitual, se a cóclea for vista como uma estrutura linear, com apenas dois compartimentos cheios de líquido separados pela elástica membrana basilar.

C. Se a membrana basilar tivesse propriedades mecânicas uniformes ao longo de sua extensão, a compressão empurraria o tímpano e os ossículos para dentro, aumentando a pressão da escala vestibular e forçando a membrana basilar para baixo. Movimentos opostos ocorreriam durante a rarefação. As mudanças de pressão na escala timpânica são aliviadas pelo abaulamento da membrana da janela redonda. Os movimentos do tímpano, dos ossículos e da membrana basilar são bastante amplificados.

D. Na verdade, as propriedades mecânicas da membrana basilar variam continuamente ao longo de seu comprimento. A estimulação oscilatória de um som gera uma onda viajante na membrana basilar, mostrada aqui no segmento de deslocamento máximo, ao longo de um ciclo completo (de compressão e rarefação). A magnitude do movimento é bastante exagerada na direção vertical; os sons mais intensos toleráveis movem a membrana somente em torno de ± 150 nm, uma distância de menos de um centésimo da largura das linhas que representam a membrana basilar nestas figuras.

E. Uma ampliação da região ativa em **D** mostra o movimento da membrana basilar em resposta à estimulação com um som de uma frequência única. A curva contínua mostra uma onda viajante em um instante; a escala vertical da deflexão da membrana basilar está ampliada em cerca de 1 milhão de vezes. As **curvas tracejadas** e **pontilhadas** retratam a onda viajante em tempos sucessivos à medida que ela progride da base coclear (esquerda) em direção ao ápice (direita). Conforme a onda se aproxima do local característico para a frequência do estímulo, ela torna-se mais lenta e cresce em amplitude. A energia do estímulo é então transferida para as células ciliadas na posição do pico da onda.

F. Cada frequência de estimulação estimula um movimento máximo em uma posição determinada ao longo da membrana basilar. Sons de baixa frequência produzem movimentos da membrana próximos ao ápice, onde ela é relativamente larga e flácida. Sons de frequência média estimulam a membrana na porção média. As frequências mais altas estimulam a membrana em sua porção mais esticada e mais estreita. O mapeamento da frequência do som ao longo da membrana basilar é aproximadamente logarítmico.

G. A membrana basilar realiza uma análise espectral de sons complexos. Neste exemplo, um som com três frequências predominantes, como três formantes de um som de vogal, desencadeia movimentos em três segmentos da membrana basilar, sendo que cada um deles representa uma determinada frequência. As células ciliadas nas posições correspondentes transduzem as oscilações da membrana basilar em potenciais de receptor, os quais, por sua vez, estimulam as fibras nervosas que inervam essas determinadas regiões.

sa membrana realiza um ciclo único de vibração (Figura 30-3D, E). As várias partes da membrana, no entanto, não oscilam em fase uma com a outra; ao contrário, algumas porções da membrana se movem para cima, enquanto outras se movem para baixo. Como primeiro demonstrado por Georg von Békésy usando iluminação estroboscópica, o padrão global de movimento da membrana é de ondas viajantes sucessivas.

Uma vez que o estímulo mecânico é aplicado à base coclear como uma diferença de pressão entre a escala vestibular e a escala timpânica, a onda viajante progride da base coclear em direção ao ápice. Cada onda atinge sua amplitude máxima em uma determinada posição apropriada para a frequência do estímulo, diminuindo então rapidamente em tamanho à medida que ela avança em direção ao ápice coclear. Uma onda viajante ascendendo à membrana basilar assemelha-se a uma onda do mar aproximando-se da orla: à medida que a onda se aproxima da praia, sua crista cresce até uma altura máxima, então ela quebra e rapidamente se desfaz.

Embora a analogia com uma onda do mar dê alguma ideia da aparência do movimento da membrana basilar, a conexão entre a onda viajante coclear e o movimento de uma onda do mar é apenas metafórica – as bases físicas das duas ondas são bastante distintas. Uma onda do mar é o resultado da dinâmica de uma massa de água soprada pelo vento. Por outro lado, o movimento da membrana basilar é o resultado do movimento de massas de líquido acima e abaixo da membrana. Esses líquidos são continuamente conduzidos para cima e para baixo, pela energia fornecida pelos movimentos "tipo pistão" do estribo na janela oval.

A variação nas propriedades mecânicas da membrana basilar de mamíferos explica por que a membrana está sintonizada para frequências diferentes, em cada ponto ao longo de seu comprimento. Em seres humanos, a membrana no ápice da cóclea responde melhor às frequências mais baixas audíveis, até cerca de 20 Hz. Na base coclear, ela responde a frequências tão altas quanto 20 kHz. As frequências intermediárias estão representadas ao longo da membrana basilar de uma forma contínua (Figura 30-3F). No século XIX, o fisiologista alemão Hermann von Helmholtz foi o primeiro a perceber que o funcionamento da membrana basilar é essencialmente o inverso do funcionamento de um piano. Enquanto o piano gera um som complexo combinando os sons puros produzidos pela vibração de inúmeras cordas, a cóclea desconstrói um som complexo, isolando cada componente sonoro em um segmento discreto da membrana basilar.

A disposição das frequências de vibração ao longo da membrana basilar é um exemplo de um *mapa tonotópico*. A relação entre a frequência e a posição sobre a membrana varia de forma suave e monotônica, mas não é linear. Em vez disso, o logaritmo da melhor frequência é aproximadamente proporcional à distância do ápice da cóclea. As frequências de 20 a 200 Hz, aquelas entre 200 Hz e 2 kHz e aquelas entre 2 e 20 kHz correspondem, cada uma, a cerca de um terço da extensão da membrana basilar.

A análise da resposta a um som complexo ilustra como a membrana basilar funciona diariamente. Um som de vogal na fala humana, por exemplo, costuma compreender três componentes dominantes de frequência, denominados formantes. A medida da pressão do som da vogal fora da orelha revela um sinal complexo, aparentemente caótico. Os movimentos do tímpano e dos ossículos, em resposta ao som da vogal, parecem igualmente bastante complicados. O movimento da membrana basilar, contudo, é muito mais simples. Cada componente de frequência do estímulo sonoro determina uma onda viajante que, de maneira geral, é independente das demais ondas geradas pelo estímulo (Figura 30-3G). Cada onda viajante atinge seu pico de excursão em um ponto sobre a membrana basilar apropriado para aquele componente de frequência. Além disso, a amplitude de cada onda viajante é proporcional, embora de uma forma complexa, à intensidade do componente de frequência correspondente. A membrana basilar, portanto, atua como um analisador de frequências mecânico, à medida que distribui energias de estímulos específicos entre as células ciliadas dispostas ao longo de seu comprimento e, dessa forma, inicia a codificação das frequências e da intensidade de um som.

O órgão de Corti é o local da transdução mecanoelétrica na cóclea

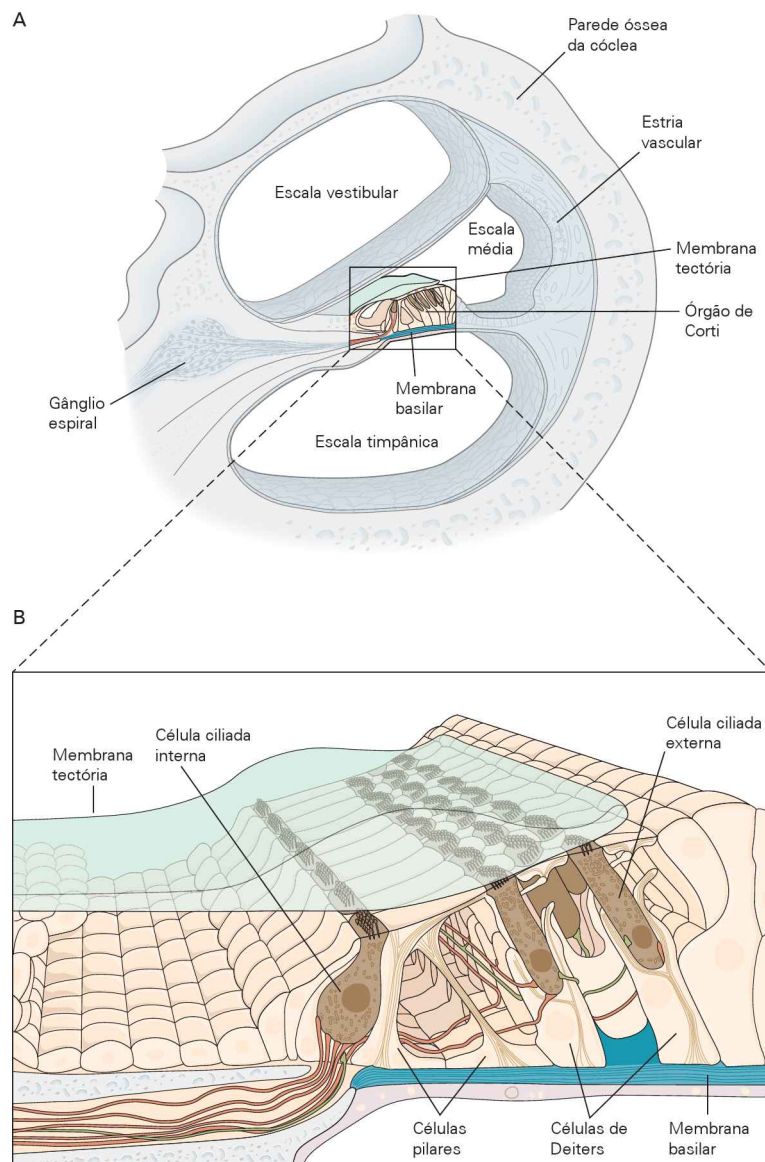
O órgão de Corti, uma crista de epitélio que se estende ao longo da membrana basilar, é o órgão receptor da orelha interna. Cada órgão de Corti contém cerca de 16 mil células ciliadas inervadas por aproximadamente 30 mil fibras nervosas aferentes, as quais levam a informação auditiva ao encéfalo por meio do VIII nervo craniano. Como a própria membrana basilar, tanto as células ciliadas quanto as fibras nervosas auditivas estão organizadas tonotopicamente: em qualquer posição ao longo da membrana basilar, as células ciliadas são mais sensíveis a uma frequência em particular, sendo essas frequências logaritmicamente mapeadas em ordem crescente, do ápice da cóclea em direção à sua base.

O órgão de Corti inclui uma variedade de células, muitas delas com função desconhecida, mas quatro tipos celulares têm maior importância. Primeiro, existem dois tipos de células ciliadas. As *células ciliadas internas* formam uma fileira única de cerca de 3.500 células, enquanto cerca de 12 mil *células ciliadas externas* se dispõem em três filas mais afastadas do eixo central da espiral da cóclea (Figura 30-4). As células ciliadas externas são apoiadas, em suas bases, pelas células de Deiters (falângicas); o espaço entre as células ciliadas internas e externas é delimitado e apoiado pelas células pilares.

Uma segunda crista epitelial adjacente ao órgão de Corti, mas mais próxima do eixo central da cóclea, dá origem à membrana tectória, uma projeção gelatinosa que cobre o órgão de Corti (Figura 30-4). A membrana tectória está ancorada em sua base pelas células interdentais, que também são parcialmente responsáveis pela secreção dessa estrutura extracelular. O bordo afilado distal da membrana tectória forma uma conexão frágil com o órgão de Corti. Quando a membrana basilar vibra em resposta a um som, o órgão de Corti e a membrana tectória, que o recobre, movem-se com ela. Uma vez que as membranas basilar e tectória se movimentam sobre diferentes linhas de inserção, seu movimento para cima e para baixo é acompanhado de um movimento de deslizamento lateral, em direções opos-

Figura 30-4 A arquitetura celular do órgão de Corti humano. Embora existam diferenças entre as espécies, a estrutura básica é similar entre todos os mamíferos.

A. O órgão de Corti, o órgão receptor da orelha interna, é uma camada de epitélio que recobre a membrana basilar. O órgão contém em torno de 16 mil células ciliadas arranjadas em quatro linhas: uma linha única de células ciliadas internas e três linhas de células ciliadas externas. Nessas células receptoras, os feixes de estereocílios, sensíveis a estímulos mecânicos, projetam-se na endolinfa, o líquido que preenche a escala média. A membrana de Reissner, a qual delimita na parte superior a escala média, separa a endolinfa da perilinfa na escala vestibular. Os feixes de estereocílios das células ciliadas externas estão ligados, em sua parte superior, à superfície inferior da membrana tectória, um arcabouço gelatinoso que se estende em todo o comprimento da membrana basilar.

B. As células ciliadas são separadas e apoiadas pelas células pilares e pelas células de Deiters. Uma célula ciliada foi removida da linha média de células ciliadas externas para mostrar a relação tridimensional entre as células de suporte e as células ciliadas. As terminações nervosas eferentes nas bases das células ciliadas externas foram omitidas da ilustração.

tas da superfície superior do órgão de Corti e da superfície inferior da membrana tectória. Esse movimento é detectado pelas células ciliadas.

As células ciliadas originam-se do ectoderma de superfície do embrião e retêm uma característica epitelial. Colunares, ou em formato de frasco, essas células não possuem dendritos, tampouco axônio (Figura 30-5A). A célula ciliada é conectada, em torno de seu ápice, a células de suporte não sensoriais. Uma solução salina especial, a endolinfa, banha a face apical da célula. Uma junção compacta (*tight junction*) separa a endolinfa do fluido extracelular comum, ou perilinfa, que está em contato com a superfície basolateral da célula. Imediatamente abaixo dessa junção compacta, uma junção intermediária (aderente) provê um forte suporte mecânico para a célula ciliar.

O feixe de estereocílios, que servem como receptores para estímulos mecânicos, projetam-se a partir da superfície apical achatada da célula ciliar. Os feixes ciliares cocleares compreendem algumas poucas centenas de processos cilíndricos, denominados *estereocílios*, dispostos em um arranjo hexagonal, que se estendem vários micrômetros a partir da superfície celular. Uma vez que sucessivos estereocílios ao longo da superfície de uma célula variam em comprimento, o feixe de cílios tem formato de bisel, como a ponta de uma agulha hipodérmica (Figura 30-5B). Na cóclea de mamíferos, os feixes de cílios das células ciliadas internas estão dispostos de uma forma praticamente linear. Os feixes de cílios das células ciliadas externas, contudo, têm uma distribuição em forma de "V" (Figura 30-6).

Cada estereocílio é um cilindro rígido, cujo citoesqueleto consiste em feixes de filamentos de actina interligados pelas proteínas plastina (fimbrina), fascina e espina. A formação dessa rede permite ao estereocílio ser muito mais rígido do que seria esperado para um feixe de filamentos de actina sem ligações. O núcleo do estereocílio é coberto por uma camada tubular de membrana plasmática. Embora um estereocílio tenha um diâmetro constante ao longo da maior parte de seu comprimento,

ele estreita-se de forma abrupta, imediatamente antes de sua inserção na membrana plasmática. À medida que o estereocílio estreita-se a cerca de um quarto de seu diâmetro inicial de 0,4 μm, o número de filamentos de actina diminui, de várias centenas para apenas algumas dezenas. Esse pequeno conjunto de microfilamentos ancora o estereocílio na placa cuticular, um agregado grosso de filamentos de actina interligados, que se localiza imediatamente abaixo da membrana celular. Devido a essa estrutura afunilada, uma força mecânica aplicada na ponta do estereocílio faz o processo girar em torno de sua inserção basal. Conectores horizontais superiores, filamentos extracelulares que interconectam os estereocílios adjacentes ao longo de cada um dos eixos hexagonais do feixe, fazem o feixe mover-se como uma unidade durante a estimulação em frequências baixas. Em frequências altas, a viscosidade do líquido entre os estereocílios se opõe à separação, novamente resultando em um movimento unitário do feixe de cílios.

Durante seu desenvolvimento, cada feixe de cílios possui, em sua borda mais alta, um único cílio verdadeiro, o *cinocílio*. Essa estrutura possui em seu núcleo um axonema, ou arranjo de nove microtúbulos pareados, e, ocasionalmente, um par central adicional de microtúbulos. Contudo, o cinocílio não é essencial para a transdução mecanoelétrica, uma vez que ele degenera ao redor do momento do nascimento nas células ciliares da cóclea de mamíferos.

As células ciliadas transformam a energia mecânica em sinais nervosos

A deflexão do feixe de estereocílios inicia a transdução mecanoelétrica

Assim como nos órgãos vestibulares humanos (ver Capítulo 40), a deflexão mecânica do feixe de estereocílios é o estímulo que ativa as células ciliadas da cóclea. A estimulação mecânica do feixe de estereocílios desencadeia uma resposta elétrica, o potencial de receptor, pela abertura de canais iônicos sensíveis a estímulos mecânicos. Quando um feixe de cílios é defletido por uma sonda, *in vitro*, ele provoca uma resposta da célula ciliar que depende da direção e da magnitude do estímulo mecânico aplicado.

Em uma célula não estimulada, cerca de 10% dos canais envolvidos na transdução do estímulo estão abertos. Assim, o potencial de repouso da célula, de cerca de –60 mV, é determinado em parte pelo influxo de cátions através desses canais. Um estímulo que desloca o feixe de cílios em direção à sua borda mais elevada abre canais adicionais, causando despolarização celular (Figura 30-7). Ao contrário, um estímulo que desloca o feixe em direção à sua borda mais baixa fecha aqueles canais que estão abertos em repouso, hiperpolarizando a célula.

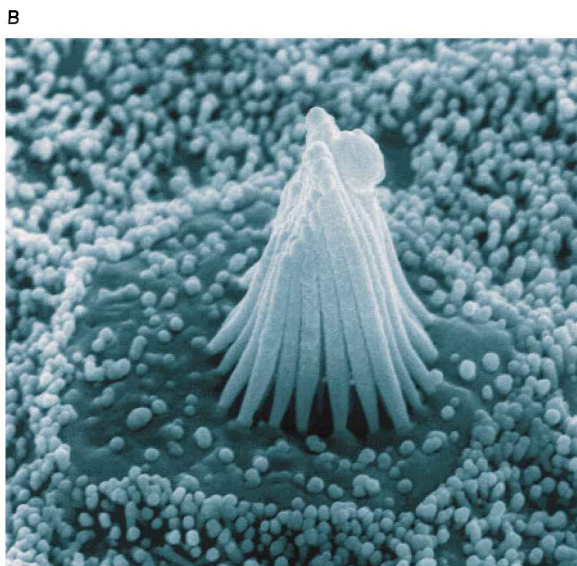
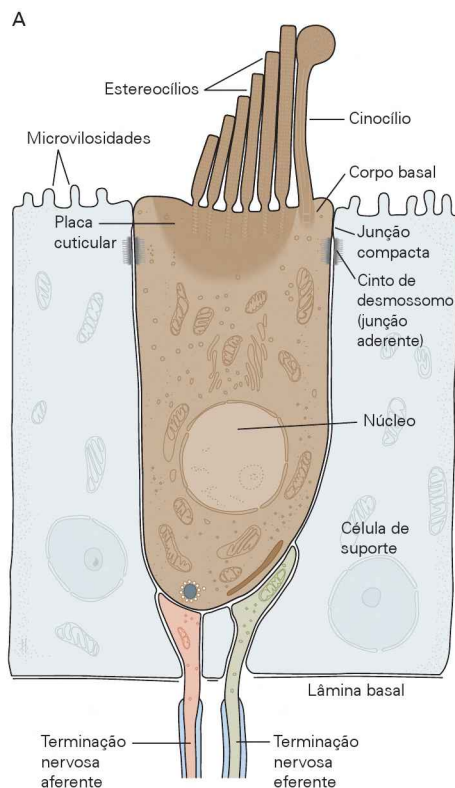



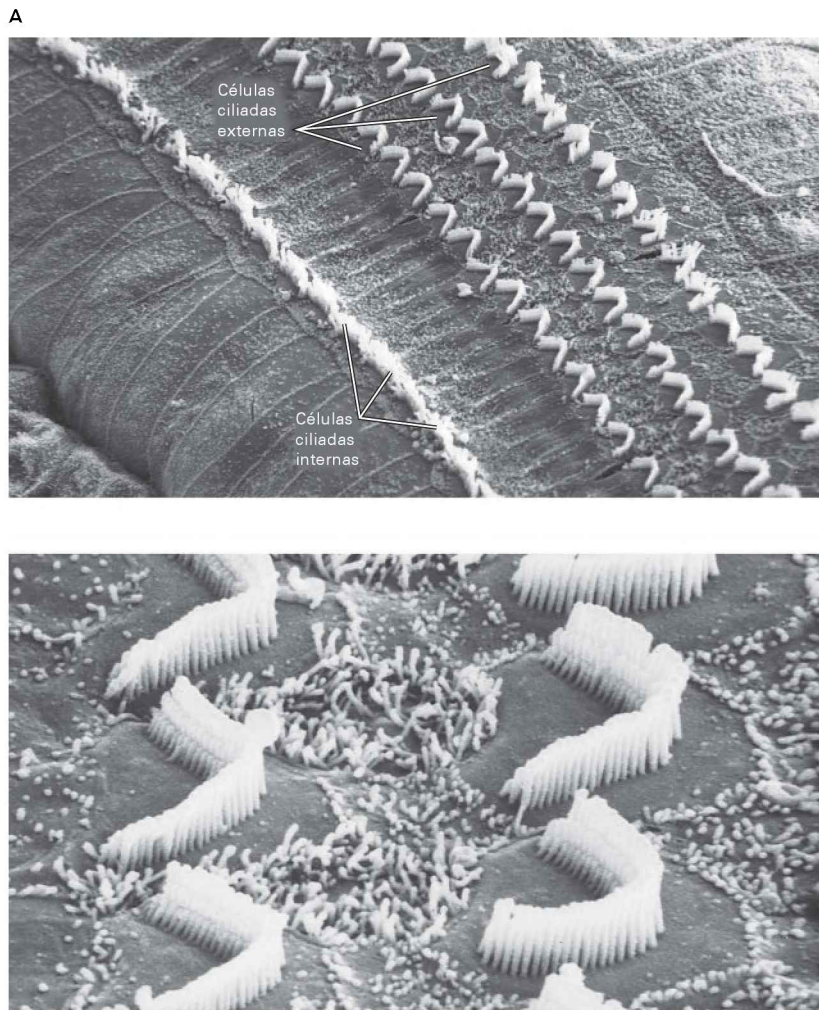
Figura 30-5 Estrutura de uma célula ciliada de vertebrado. **A.** A característica epitelial da célula ciliada é evidente nesta ilustração do epitélio sensorial da orelha interna de um sapo. A célula ciliada cilíndrica é unida às células de suporte adjacentes por um complexo juncional em torno de seu ápice. O feixe de cílios, uma organela sensível a estímulos mecânicos, estende-se a partir da superfície apical da célula. O feixe compreende cerca de 60 estereocílios dispostos em linhas, como em uma escada com degraus de alturas diferentes. Na borda mais elevada do feixe de estereocílios, fica o único cinocílio, uma estrutura axonemal com um alargamento bulboso em sua extremidade distal; na cóclea de mamíferos, essa organela degenera ao nascimento. A deflexão da porção superior do feixe de cílios para a direita despolariza a célula ciliada; o movimento no sentido oposto desencadeia hiperpolarização. A célula ciliada é cercada de células de suporte, cujas superfícies apicais possuem microvilosidades. Sinapses aferentes e eferentes contactam a superfície basolateral da membrana plasmática.
B. Esta micrografia eletrônica de varredura da superfície apical de uma célula ciliada revela um feixe de estereocílios se projetando cerca de 8 μm na endolinfa.

A

B

Figura 30-6 Disposição das células ciliadas no órgão de Corti.

A. As células ciliadas internas formam uma linha única, e os estereocílios de cada célula são dispostos linearmente. Por outro lado, as células ciliadas externas são distribuídas em três linhas, e os estereocílios de cada célula estão dispostos em "V". As superfícies apicais de muitas outras células são visíveis: células do sulco espiral interno, células pilares, células de Deiters e células de Hensen.

B. O maior aumento mostra mais claramente a disposição em "V" do feixe de cílios em cima de cada célula ciliada externa. A superfície da célula ciliada em torno dos estereocílios é lisa, enquanto as superfícies das células de suporte são dotadas de microvilosidades.

As células ciliares respondem somente aos estímulos paralelos ao eixo de simetria morfológica do feixe de cílios: estímulos aplicados em ângulos retos ao eixo não alteram o potencial de repouso. Já um estímulo oblíquo provoca uma resposta proporcional à sua projeção vetorial ao longo do eixo de sensibilidade.

O potencial de receptor de uma célula ciliada é graduado. À medida que a amplitude do estímulo mecânico aumenta, o potencial de receptor também aumenta progressivamente, até um ponto de saturação. O potencial de receptor de uma célula ciliar interna pode ser tão elevado quanto 25 mV, considerando os picos de atividade celular. A relação entre a deflexão do feixe e a resposta elétrica resultante é sigmoidal (Figura 30-7D). O deslocamento de apenas ± 100 nm representa cerca de 90% da faixa de resposta. Um estímulo normal provoca um movimento angular do feixe ciliar de cerca de ± 1 grau, isto é, muito menos que o diâmetro de um estereocílio.

As células ciliadas são tão sensíveis que seu limiar de resposta provavelmente seja determinado por movimento browniano; estímulos ainda mais fracos são perdidos pelo ruído térmico dos componentes da orelha. Um feixe ciliar apresenta um movimento browniano de ± 3 nm, quando observado *in vitro*. Contudo, em função de o sistema auditivo trabalhar com respostas médias de vários ciclos de estimulação, para melhorar a relação sinal-ruído, o limiar de resposta da audição corresponde a uma deflexão do feixe ciliar tão pequena quanto ± 0,3 nm. Um estímulo dessa magnitude evoca um potencial de receptor de cerca de 100 μV de amplitude.

Os canais iônicos envolvidos na transdução do estímulo das células ciliadas são poros permeáveis a cátions, relativamente não seletivos, que têm uma condutância de cerca de 100 pS. Uma vez que pequenos cátions orgânicos podem manter uma corrente mensurável e pequenas moléculas fluorescentes podem atravessar o canal, estima-se que o poro do canal possua em torno de 1,3 nm de diâmetro. A maior parte da corrente de transdução deve-se ao fluxo de K^+, o cátion mais abundante na endolinfa que banha o feixe de cílios.

O grande diâmetro e a pouca seletividade do poro permitem que os canais de transdução sejam bloqueados por antibióticos aminoglicosídeos, como a estreptomicina, a gentamicina e a tobramicina. Quando usados em doses altas para tratar infecções bacterianas, esses fármacos têm um efeito tóxico sobre as células ciliadas; os antibióticos lesionam os feixes de estereocílios e, eventualmente, matam as células ciliadas. Por meio dos canais de transdução,

A

Filamento de ligação
Cinocílio
Estereocílio
Contato lateral
Ligação basal
Radícula

B

Força
Força

C

+200 nm
−200 nm
−40 mV
−60 mV

D

−40 mV
−200 nm
−57 mV
+200 nm
−60 mV

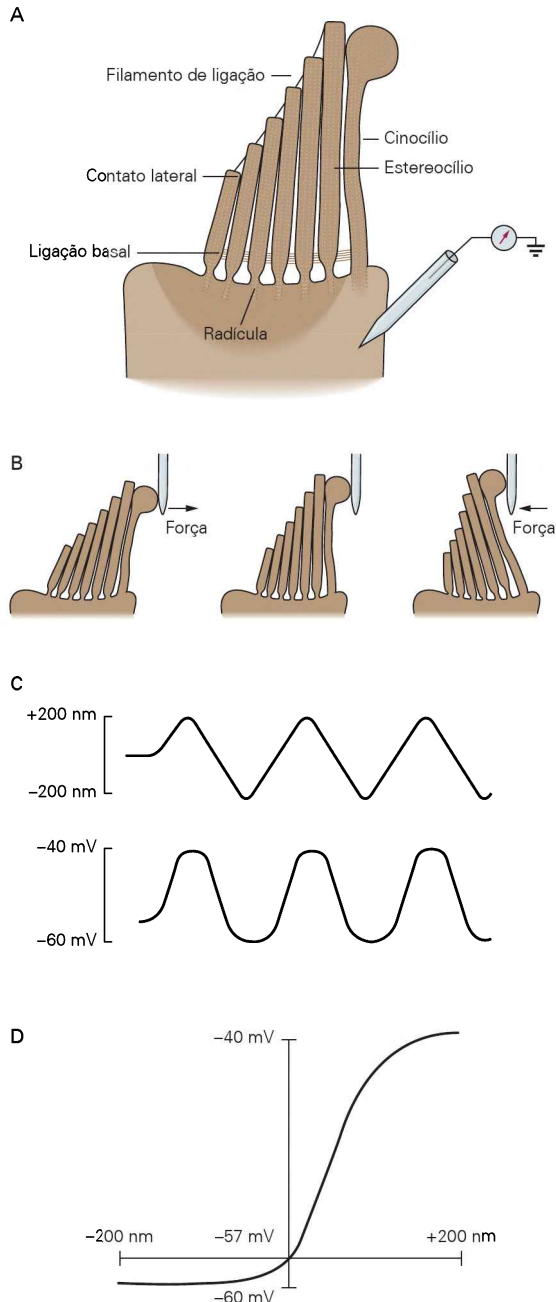



Figura 30-7 Sensibilidade mecânica de uma célula ciliada.
A. Um eletrodo de registro é inserido na célula ciliada.
B. Uma sonda ligada à extremidade bulbosa do estereocílio é movida por um estimulador piezoelétrico, provocando a deflexão do feixe de cílios de sua posição de repouso. As deflexões verdadeiras costumam ser somente um décimo daquela exemplificada na figura.
C. Quando a porção superior do feixe de estereocílios é deslocada para frente e para trás (**traçado superior**), a abertura e o fechamento de canais iônicos sensíveis a estímulos mecânicos produzem um potencial de receptor oscilante (**traçado inferior**) que pode saturar tanto no sentido da despolarização como no da hiperpolarização.
D. A relação entre a deflexão do feixe de estereocílios (abscissas) e o potencial de receptor (ordenadas) é sigmoidal. A faixa de operação total é de apenas cerca de 100 nm, menos do que o diâmetro de um único estereocílio.

esses fármacos evidentemente penetram, de modo lento, nas células ciliadas e induzem efeitos tóxicos de longa duração por prejudicarem a síntese proteica nos ribossomos mitocondriais, que se assemelham aos ribossomos de procariotos. Em consonância com essa hipótese, sabe-se que a sensibilidade dos seres humanos aos aminoglicosídeos é herdada da mãe e, em muitos casos, reflete uma mudança de uma única base no gene do RNA ribossômico 12S da mitocôndria.

Estudos de registros de canais isolados e de análise de ruídos sugerem que cada célula ciliada possua somente algumas poucas centenas de canais de transdução. Em função de o número de canais ser aproximadamente igual ao de estereocílios em um feixe de cílios e de a magnitude do potencial de receptor ser, de maneira geral, proporcional ao número de estereocílios remanescentes em um feixe de cílios microdissecado, estima-se que existam apenas dois canais de transdução ativos por estereocílio. A escassez de canais, junto com a falta de ligantes de alta afinidade que possam marcá-los, explica por que a identidade bioquímica dos canais de transdução continua incerta. Entretanto, evidências fisiológicas e genéticas sugerem que proteínas das famílias de canais transmembrana, especificamente TMC1 e TMC2, estejam envolvidas na transdução mecanoelétrica.

A força mecânica abre diretamente os canais de transdução

O mecanismo de controle da condutância dos canais de transdução das células ciliadas difere fundamentalmente dos mecanismos usados para controlar outros sinais elétricos, como o potencial de ação ou o potencial pós-sináptico. Muitos canais iônicos respondem a mudanças no potencial de membrana ou a ligantes específicos (ver Capítulos 5, 7, 9 a 11). De maneira distinta, os canais de transdução mecanoelétricos das células ciliadas são ativados por tensão mecânica.

Duas linhas de evidência sugerem que a abertura e o fechamento dos canais de transdução sejam regulados por tensão em estruturas elásticas dentro do feixe de cílios. Primeiro, um feixe é mais rígido ao longo de seu eixo de simetria morfológica e, portanto, de sensibilidade mecânica do que em um ângulo reto. Essa observação sugere que parte do trabalho de defletir um feixe de cílios se transmita a elementos elásticos, denominados *molas de comporta*, cuja distensão abre os canais de transdução. Uma vez que as molas de comporta são responsáveis por mais da metade da rigidez do feixe de cílios, os canais de transdução capturam de forma muito eficiente a energia de deflexão dos cílios. Além disso, a rigidez do feixe de cílios diminui durante a ativação do canal, um fenômeno esperado se os canais fossem acionados diretamente por meio de uma ligação mecânica ao feixe de cílios.

Um segundo indicativo de que os canais de transdução são controlados diretamente por molas de comporta é a rapidez com que as células ciliadas respondem. A latência da resposta é tão curta (apenas alguns microssegundos) que é mais provável que o controle de condutância seja direto do que envolva um segundo mensageiro (ver Capítulo 11). Além disso, as respostas elétricas das células ciliadas a um trem de estímulos de magnitude crescente tornam-se su-

cessivamente maiores e mais rápidas. Esse comportamento favorece um esquema cinético no qual a força mecânica controla a constante de abertura do canal. Se a energia mecânica de um estímulo for armazenada na mola ligada à comporta do canal, as taxas de abertura e fechamento do canal serão determinadas pela probabilidade de que a energia acumulada na mola exceda a energia de transição necessária para a abertura do canal.

A transdução mecanoelétrica se dá na porção superior dos estereocílios, como demonstrado por três técnicas experimentais. Primeiro, a região na qual os cátions fluem para dentro das células ciliadas foi inferida pela medida de pequenas diferenças no potencial extracelular em torno do feixe de cílios estimulado. A diferença de potencial é maior na porção superior do feixe; o fluxo de cátions através dos canais de transdução converge próximo à extremidade distal dos estereocílios. Segundo, os antibióticos aminoglicosídeos, que bloqueiam esses canais, têm maior efeito quando são aplicados por microeletrodo direcionado para a porção superior do feixe de cílios. Finalmente, marcadores fluorescentes (sensíveis ao cálcio) sinalizam a entrada de cálcio inicialmente na porção apical de um feixe de cílios, quando defletido. Medidas de células ciliadas cocleares com alta resolução temporal sugerem que os canais estejam localizados nas pontas dos estereocílios. Quando a corrente de transdução se conduz pelos canais, a mudança resultante no potencial de membrana deve se propagar axialmente para baixo dos estereocílios, antes que modifique o potencial na base do corpo celular e, portanto, influencie a taxa de liberação de transmissor. Contudo, uma vez que os estereocílios são curtos, suas propriedades de cabo não atenuam significativamente os sinais elétricos.

O *filamento de ligação* é um componente provável da mola de comporta. Um filamento de ligação é uma trança molecular fina que liga o terminal distal de um estereocílio ao lado do processo adjacente mais longo (Figura 30-8A). Os dois terços superiores do filamento consistem em um homodímero paralelo de moléculas de caderina-23; o terço inferior representa um homodímero paralelo de cadeias de protocaderina-15. Os dois componentes são unidos em suas pontas de uma maneira sensível ao Ca^{2+}. Acredita-se que cada filamento seja ligado, provavelmente em sua porção inferior, às comportas de dois canais de transdução. A deflexão do feixe de cílios em direção à borda mais elevada puxa o filamento de ligação e promove a abertura do canal; o movimento na posição oposta afrouxa o filamento e permite o fechamento dos canais a ele associados (Figura 30-8B).

Três resultados experimentais sugerem que os filamentos de ligação sejam componentes da mola de comporta. Primeiro, esses filamentos são características universais dos feixes de estereocílios e estão situados onde ocorre a transdução, conforme inferido por experimentos biofísicos. Segundo, a orientação dos filamentos é consistente com a sensibilidade vetorial da transdução. Os filamentos invariavelmente interconectam os estereocílios em uma direção paralela ao plano de simetria espelhada do feixe de cílios. A estimulação em um ângulo reto ao plano de simetria do feixe, a qual não se esperaria alterar o comprimento dos filamentos de ligação, desencadeia pouca ou nenhuma resposta pela célula ciliada. Finalmente, quando os filamentos são destruídos pela exposição das células ciliadas a quelantes de cálcio, a transdução desaparece. À medida que os filamentos de ligação se regeneram, em cerca de 12 horas, a célula ciliar recupera a sensibilidade mecânica. Ainda não está claro se a elasticidade das molas de comporta reside primariamente nos filamentos de ligação ou nas estruturas de suas duas inserções nos estereocílios.

Na cóclea de mamíferos, os feixes de cílios são defletidos por meio de sua ligação com a membrana tectória. À medida que a membrana basilar oscila para cima e para baixo, levando as células ciliadas com ela, um movimento de cisalhamento ocorre entre o órgão de Corti e a membrana tectória, que o recobre (Figura 30-9). Os feixes de cílios das células ciliadas externas, cujas extremidades estão firmemente ligadas à membrana tectória, são defletidos diretamente por esse movimento. Os feixes de cílios das células ciliadas internas, as quais não têm contato com a membrana tectória, são defletidos pelo movimento do líquido abaixo da membrana. Essa forma de estimulação provê alguma amplificação mecânica dos sinais que atingem os feixes de cílios. Pelo menos para os estímulos de alta frequência, acredita-se que os movimentos desses feixes sejam diversas vezes maiores do que aqueles da membrana basilar.

A transdução mecanoelétrica direta é rápida

Diferentemente das células ciliadas, muitos outros receptores sensoriais, como fotorreceptores e neurônios olfatórios, usam nucleotídeos cíclicos e outros segundos mensageiros na transdução do estímulo. Essa estratégia é vantajosa na medida em que a via enzimática que gera o segundo mensageiro amplifica o sinal e que mecanismos de retroalimentação permitem prontamente tanto a adaptação como a dessensibilização (ver Capítulo 11).

Qual é a vantagem da transdução sem a intervenção de um segundo mensageiro? A resposta provavelmente resida em sua velocidade. As células ciliadas funcionam de modo muito mais rápido do que outras células receptoras sensoriais do sistema nervoso dos vertebrados e, de fato, de modo mais rápido do que os próprios neurônios. Para lidar com as frequências de sons biologicamente relevantes, a transdução mediada pelas células ciliadas deve ser rápida. De acordo com o comportamento do som no ar e as dimensões dos órgãos emissores e de absorção de som, como pregas vocais e tímpanos, uma comunicação auditiva ótima ocorre na faixa de frequências entre 10 Hz e 100 kHz. Frequências muito mais altas se propagam mal através do ar; frequências muito mais baixas são produzidas e capturadas de forma ineficiente por animais de tamanho moderado.

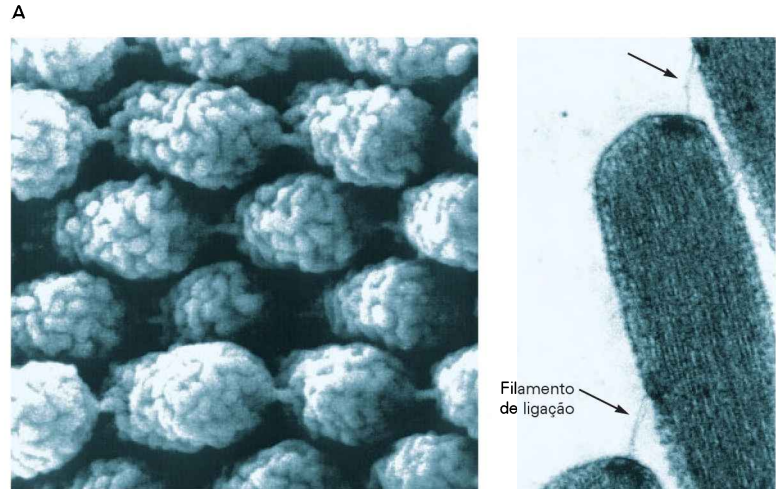
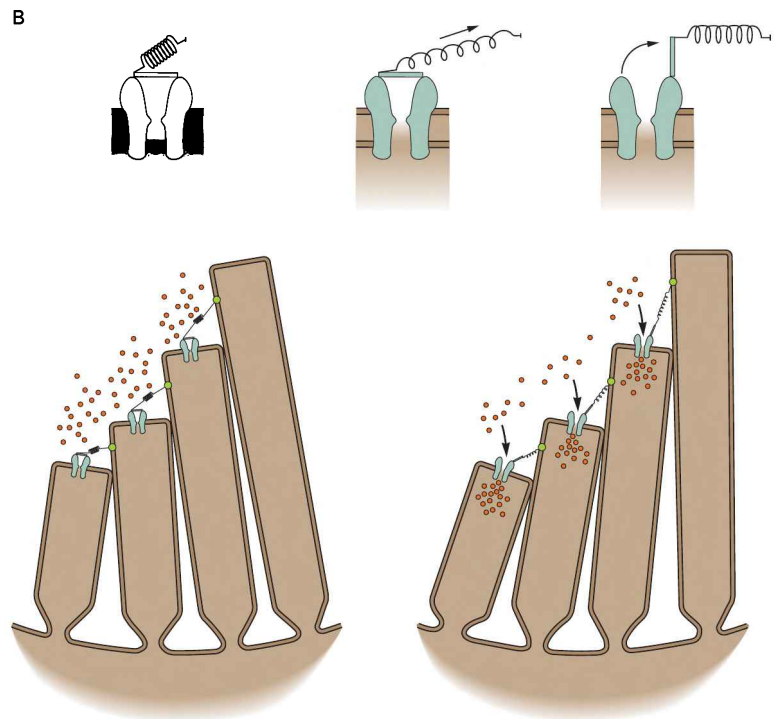
A localização de fontes sonoras, uma das funções mais importantes da audição, estabelece limites ainda mais rigorosos para a velocidade de transdução. Um som oriundo de uma fonte direcionada a um lado de uma pessoa atinge a orelha mais próxima um pouco mais cedo do que atinge a orelha mais distante. Embora esse atraso seja de, no máximo, 700 μs, um observador humano pode localizar fontes sonoras com base em atrasos muito menores, de cerca de 10 μs. Para que isso ocorra, as células ciliadas devem ser capazes de detectar ondas acústicas com resolução de microssegundos.

A

Filamento de ligação

B

Figura 30-8 Transdução mecanoelétrica pelas células ciliadas.

A. Um filamento de ligação conecta cada estereocílio ao lado do estereocílio adjacente mais longo, conforme mostra a micrografia eletrônica de varredura (**à esquerda**) e a micrografia eletrônica de transmissão (**à direita**) da superfície superior de um feixe de estereocílios. Cada filamento de ligação possui somente 3 nm de diâmetro. Os filamentos parecem mais grossos na ilustração à esquerda porque foi feita uma preparação da peça com metal, que recobriu os filamentos. (Reproduzida, com permissão, de Assad, Shepherd e Corey, 1991; Hudspeth e Gillespie, 1994.)

B. **Parte superior**: O fluxo iônico através do canal que é responsável pela transdução mecanoelétrica nas células ciliadas é regulado por uma comporta molecular. A abertura e o fechamento da comporta são controlados pela tensão em um elemento elástico, a mola de comporta, que percebe a movimentação do feixe de cílios. (Adaptada, com permissão, de Howard e Hudspeth, 1988.)

Parte inferior: Quando o feixe de cílios está em repouso, cada canal de transdução oscila entre os estados fechado e aberto, permanecendo a maior parte do tempo fechado. O deslocamento do feixe na direção positiva aumenta a tensão na mola de comporta, aqui assumida como, em parte, um filamento de ligação ligado a cada comporta molecular de canal. A tensão aumentada promove a abertura do canal e o influxo de cátions, produzindo, assim, um potencial de receptor despolarizante. (Adaptada, com permissão, de Hudspeth, 1989.)

A capacidade das células ciliadas de discriminar altas frequências de estimulação implica que os canais de transdução sejam acionados muito rapidamente. Mesmo em animais sensíveis a frequências relativamente baixas, a resposta a estímulos de intensidade moderada tem uma constante temporal de apenas 80 μs à temperatura ambiente. Para que os mamíferos sejam capazes de responder a frequências superiores a 100 kHz, as células ciliadas, evidentemente, têm que apresentar taxas de acionamento maiores, em uma ordem de magnitude.

A responsividade temporal das células ciliadas determina sua sensibilidade

A sensibilidade mecânica das células ciliadas não é constante; a capacidade de resposta varia de tal forma que determinada célula detecta melhor aqueles estímulos que são relevantes do ponto de vista comportamental. Quando é apropriado que sinais aferentes de baixa frequência sejam desconsiderados, as células ciliadas possuem um mecanismo único de adaptação, que atua como um filtro de banda alta. Além disso, muitas células ciliadas do sistema auditivo apresentam ressonância elétrica que as sintoniza com frequências específicas de estimulação. Finalmente, as células ciliadas empregam amplificação mecânica, que aumenta e ajusta, ainda mais, sua sensibilidade mecânica.

As células ciliadas adaptam-se à estimulação sustentada

Apesar da precisão do crescimento de um feixe de estereocílios, ele não chega a se desenvolver de modo que o aparelho de transdução fique perfeitamente colocado em

sua posição de maior mecanossensibilidade. Algum mecanismo deve compensar as irregularidades do desenvolvimento, assim como as alterações ambientais, pelo ajuste das molas de comporta, de tal forma que os canais de transdução fiquem ativos na posição de repouso do feixe de estereocílios. Um processo de adaptação que redefine de modo contínuo a faixa de sensibilidade mecânica do feixe faz exatamente isso. Em função da adaptação, uma célula ciliada pode manter uma alta sensibilidade para estímulos transitórios, enquanto rejeita aferências estáticas um milhão de vezes maiores.

A adaptação manifesta-se como uma diminuição progressiva do potencial de receptor durante uma deflexão prolongada do feixe de estereocílios (Figura 30-10). O processo não é o da dessensibilização, visto que a sensibilidade do receptor permanece a mesma. Contudo, com a estimulação prolongada, a sensibilidade desloca-se daquela correspondente ao ponto de repouso do feixe para cerca de 80% de sua posição defletida. A adaptação ocorre em uma escala temporal três ordens de magnitude mais lenta do

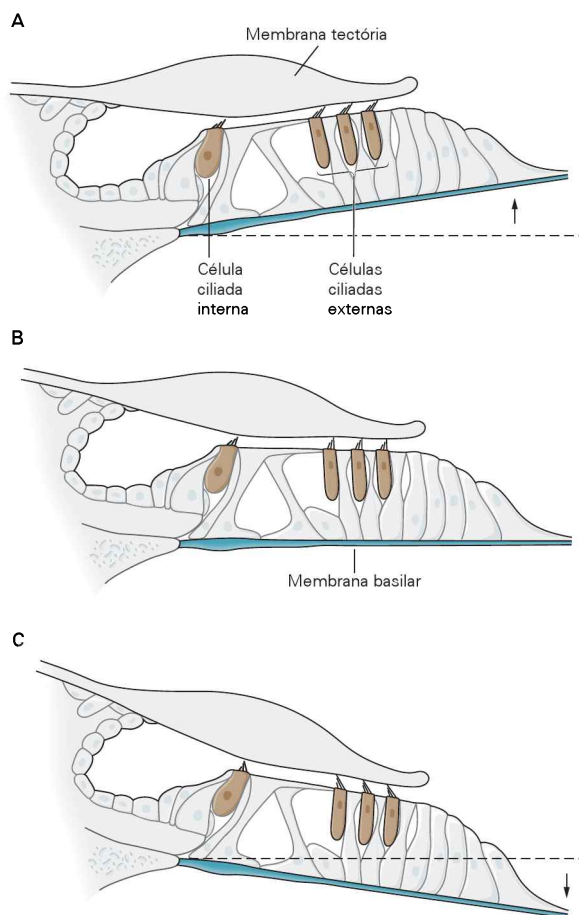



Figura 30-9 Forças atuando sobre as células ciliadas cocleares. As células ciliadas da cóclea são estimuladas quando a membrana basilar é deslocada para cima e para baixo por diferenças na pressão entre a escala vestibular e a escala timpânica. Esse movimento é acompanhado do movimento de cisalhamento entre a membrana tectória e o órgão de Corti. Esses movimentos defletem os feixes de estereocílios das células ciliadas externas, os quais estão ligados à superfície inferior da membrana tectória. Os feixes de estereocílios das células ciliadas internas, que não estão ligados à membrana tectória, são defletidos pelo movimento de líquido no espaço abaixo daquela estrutura. Em ambas as circunstâncias, a deflexão inicia a transdução mecanoelétrica do estímulo.

A. Quando a membrana basilar é deslocada para cima, o cisalhamento entre as células ciliadas e a membrana tectória inclina os feixes de estereocílios na direção excitatória, em direção à borda mais elevada.

B. No meio do caminho de uma oscilação, os feixes de cílios voltam à posição de repouso.

C. Quando a membrana basilar se move para baixo, os feixes de estereocílios são deslocados na direção inibitória.

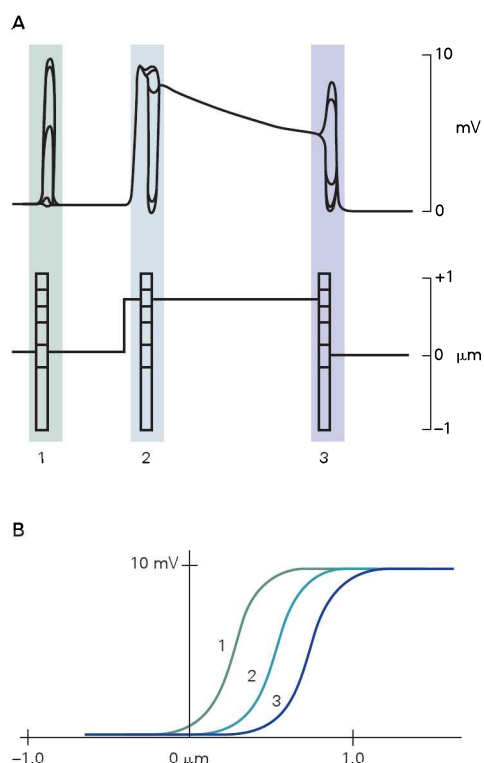



Figura 30-10 Adaptação da transdução mecanoelétrica nas células ciliadas.

A. O traçado apresentado no **campo inferior** da ilustração mostra um teste de estímulos mecânicos de vários tamanhos aplicado antes de uma deflexão prolongada (100 ms) de um feixe de estereocílios (**1**) e em dois momentos durante a deflexão (**2**, **3**). Como mostrado no traçado apresentado no **campo superior** da ilustração, a despolarização rápida induzida pelo início da deflexão é seguida de um declínio gradual, em direção a um platô. Sete registros são sobrepostos, cada um com uma intensidade diferente de estímulo.

B. A adaptação altera a relação entre o deslocamento do feixe de estereocílios e o potencial de receptor da célula ciliada antes e durante o deslocamento. Cada uma das três curvas foi gerada pelo lançamento no gráfico das respostas elétricas induzidas pelos sete estímulos mecânicos e os respectivos deslocamentos do feixe de estereocílios. À medida que a adaptação acontece, a relação sigmoidal desloca-se para a direita, sem modificar de modo significativo a forma ou a amplitude da curva. Esse resultado implica que, durante a adaptação a um estímulo prolongado, a faixa de sensibilidade mecânica do feixe de estereocílios aproxima-se da posição na qual o feixe é mantido.

que a transdução mecanoelétrica. A constante de tempo de adaptação é de cerca de 20 ms quando a endolinfa banha o feixe de cílios. A taxa e a extensão da adaptação aumentam à medida que aumenta a concentração de Ca^{2+} no líquido que banha a superfície apical da célula.

Como a adaptação ocorre? Uma vez que a força mecânica exercida por um feixe de estereocílios muda conforme ocorre a adaptação, o processo evidentemente envolve um ajuste na tensão suportada pelas molas de comporta. Há evidências de que a estrutura que ancora a extremidade superior de cada filamento de ligação, a *placa de inserção*, seja reposicionada durante a adaptação por um motor molecular ativo. Os feixes de estereocílios contêm pelo menos cinco isoformas de miosina, a molécula motora associada à motilidade ao longo de filamentos de actina (ver Capítulo 34). Estudos imuno-histoquímicos indicam que a miosina-1c ocorre em agregados nas placas de inserção e próximo às pontas dos estereocílios, e estudos de mutagênese sítio-dirigida têm implicado essa isoenzima na adaptação. Várias dezenas dessas moléculas de miosina, associadas a cada filamento de ligação, parecem manter a tensão por levantarem os filamentos de actina do citoesqueleto, puxando a inserção do filamento de ligação com eles (Figura 30-11).

Quando um estímulo aumenta a tensão em uma mola de comporta, o canal de transdução associado abre, permitindo um influxo de cátions. À medida que os íons Ca^{2+} se acumulam no citoplasma dos estereocílios, eles ligam-se à cadeia leve de calmodulina que adorna o pescoço da molécula de miosina-1c. A ativação da calmodulina, por sua vez, reduz a força de tração para cima da molécula de miosina-1c, ocasionando o encurtamento da mola de comporta. Quando a mola atinge sua tensão de repouso, o fechamento do canal reduz o influxo de Ca^{2+} a seu nível original, restabelecendo o balanço entre a força de tração para cima exercida pela miosina e a força de tração para baixo produzida pela mola.

As células ciliadas são sintonizadas para frequências específicas de estímulo

Como resultado do arranjo tonotópico da membrana basilar de mamíferos, cada célula ciliada coclear é mais sensível à estimulação em uma frequência específica, chamada de sua frequência característica, natural ou melhor. As frequências características das células ciliadas internas adjacentes diferem em cerca de 0,2%, em média; as cordas adjacentes de um piano, em comparação, são ajustadas para distarem suas frequências em torno de 6%.

A sensibilidade das células ciliadas cocleares estende-se dentro de uma faixa limitada acima e abaixo de sua frequência característica. Isso acontece porque a onda viajante evocada, mesmo por um estímulo senoidal puro, espalha-

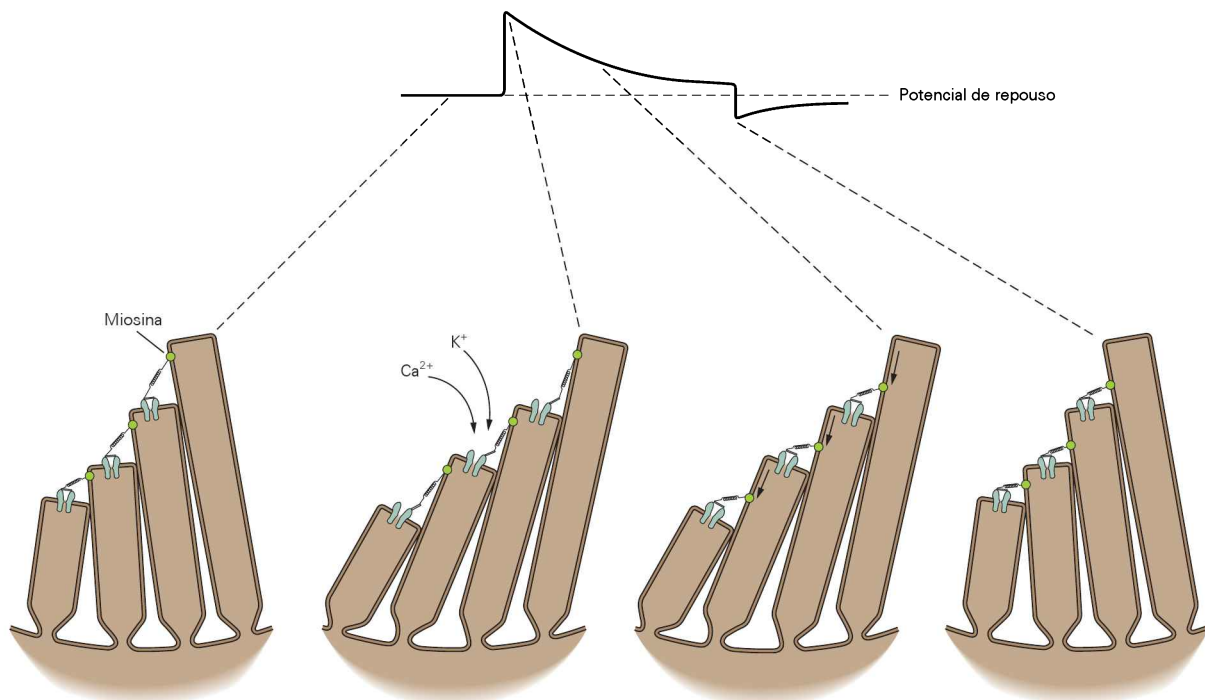



Figura 30-11 Um modelo de adaptação pelas células ciliadas. A deflexão prolongada do feixe de estereocílios na direção positiva desencadeia uma despolarização inicial, seguida de um declínio a um platô e um potencial de pós-hiperpolarização (queda a valores abaixo dos valores basais), quando o estímulo cessa. Inicialmente, a estimulação aumenta a tensão nos filamentos de ligação, abrindo os canais de transdução. Entretanto, acredita-se que, à medida que a estimulação continua, a inserção superior do filamento de ligação no estereocílio deslize para baixo, permitindo que cada canal feche durante a adaptação. A deflexão prolongada do feixe de cílios na direção negativa desencadeia uma resposta complementar. A célula é levemente hiperpolarizada no início, mas apresenta uma despolarização rebote ao final da estimulação; a tensão do filamento de ligação afrouxado pelo estímulo mecânico é restabelecida ao estado original pelo movimento ascendente das moléculas de miosina na parede do estereocílio, que puxam para cima a inserção do filamento.

-se em algum grau ao longo da membrana basilar. A onda viajante de um estímulo sonoro mais grave do que a frequência característica de uma determinada célula ciliada passa aquela célula e tem seu pico em algum ponto mais distante da espiral coclear. Um tom mais alto (mais agudo) causa uma onda viajante que tem seu ponto de maior amplitude em um ponto anterior (mais baixo na espiral coclear). Entretanto, em ambos os casos, a membrana basilar desenvolve algum movimento no local da célula ciliada, de modo que a célula responde ao estímulo.

A sensibilidade de frequência de uma célula ciliada pode ser representada como uma curva de afinação (ou sintonia). Para construir tal curva, um experimentador estimula a orelha com sons puros em numerosas frequências abaixo e acima, assim como na frequência característica da célula. A intensidade da estimulação é ajustada para cada frequência, até que a resposta atinja um critério de magnitude predefinido. Um investigador poderia perguntar, por exemplo, qual intensidade de estímulo é necessária em cada frequência para produzir um potencial de receptor de 1 mV, em uma magnitude pico a pico. A curva de sintonia é, assim, um gráfico de nível sonoro, apresentado logaritmicamente em níveis de pressão sonora em decibéis, contra a frequência do estímulo.

A curva de sintonia de uma célula ciliada interna em geral apresenta formato de "V" (Figura 30-12). O pico da curva representa a frequência característica da célula, a frequência que produz o critério de resposta para o estímulo de menor intensidade. Sons de frequências maiores ou menores requerem intensidades maiores para estimular a célula e produzir o critério de resposta. Como consequência do formato da onda viajante, a inclinação da curva de sintonia é muito mais acentuada no flanco de alta frequência do que no flanco de baixa frequência.

Figura 30-12 Curvas de sintonia de células ciliadas cocleares. Para construir uma curva, o experimentador apresenta um som em várias frequências. A cada frequência, a intensidade do estímulo é ajustada, até que a célula produza um critério de resposta, neste caso uma diferença de potencial de 1 mV. A curva reflete, assim, o limiar da célula para a estimulação em uma faixa de frequências. Cada célula é mais sensível a uma frequência específica, sua frequência característica. O limiar aumenta bruscamente – e a sensibilidade cai abruptamente – à medida que a frequência do estímulo é aumentada ou diminuída. (Reproduzida, com permissão, de Pickles, 1988.)

As células ciliadas têm que lidar com estímulos acústicos que apresentam muito pouca energia. Se o estímulo consistir em um sinal periódico, como a pressão senoidal de um som puro, o sistema de detecção pode aumentar a relação sinal-ruído, aumentando seletivamente a resposta a uma frequência relevante. Pelo menos dois mecanismos celulares são conhecidos por realizarem essa tarefa, completando a sintonia realizada pela membrana basilar.

Primeiro, as propriedades mecânicas do feixe de estereocílios ajudam a célula a sintonizar uma determinada frequência, da mesma forma que a frequência de um diapasão depende das propriedades mecânicas de suas hastes. Essas propriedades incluem a flexibilidade e a massa do feixe. As molas de comporta e as radículas com actina na base dos estereocílios são os elementos flexíveis que restabelecem a posição de repouso do feixe de cílios. Uma vez que o feixe se move através de um meio viscoso, a massa relevante para a sintonia do feixe também inclui a do volume de água que é arrastado pelo feixe de cílios em movimento. A viscosidade reduz, de forma importante, a movimentação do feixe.

Nos órgãos auditivos de muitos animais, o comprimento dos feixes de cílios varia sistematicamente ao longo do eixo tonotópico. As células ciliadas que respondem a estímulos acústicos de frequência mais baixa têm os feixes mais compridos, enquanto aquelas que respondem a sinais de frequência mais alta possuem os feixes mais curtos. Na cóclea humana, por exemplo, uma célula ciliada interna com uma frequência característica de 20 kHz possui um feixe de cílios de 4 μm de altura. No extremo oposto, uma célula sensível a estímulos de 20 Hz possui um feixe de mais de 7 μm de altura.

Modelos computacionais mostram que um mecanismo de diapasão ajuda a sintonizar (afinar) as células ciliadas cocleares com feixes de cílios livres, aqueles que não estão ligados à membrana tectória. Em seres humanos, essas células correspondem às células ciliadas internas, os receptores que fornecem a maior parte da informação transmitida pelo nervo coclear. O comprimento dos estereocílios também pode afetar a sintonia (afinação) das células cujos feixes são inseridos na membrana tectória, à medida que nessas células também há uma relação inversa entre o comprimento do feixe e a frequência característica.

O segundo mecanismo que sintoniza (afina) as células ciliadas a frequências específicas é de natureza elétrica. Em muitos peixes, anfíbios, répteis e aves, o potencial de membrana de cada célula ciliada ressoa em uma frequência particular em resposta à injeção de um pulso de corrente (Figura 30-13A). Quando uma célula é estimulada com sons de várias frequências, mas de amplitude constante, ela responde a uma faixa ampla de frequências. Entretanto, quando uma corrente é injetada, a célula responde de maneira mais intensa à estimulação em uma certa frequência, na qual o potencial de membrana da célula ressoa. Contudo,

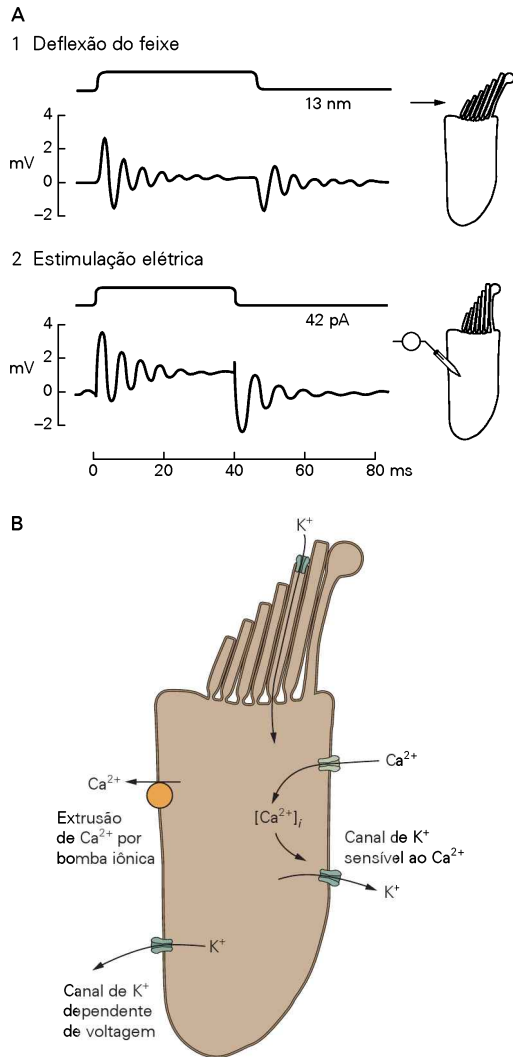



Figura 30-13 Sintonia elétrica de uma célula ciliada.

A. 1. Quando o feixe de estereocílios é defletido, o potencial de membrana da célula ciliada oscila em uma frequência de cerca de 180 Hz. **2.** A passagem de uma corrente elétrica pela mesma célula ciliada, por meio de um microeletrodo, desencadeia uma oscilação do potencial de membrana em uma frequência semelhante, um indicativo de que a célula está sintonizada (afinada) com uma frequência de estímulo específica por um ressonador elétrico. (Reproduzida, com permissão, de Crawford e Fettiplace, 1981.)

B. Um modelo de ressonância elétrica em uma célula ciliada. A deflexão positiva de um feixe de estereocílios abre os canais de transdução mecanoelétrica dos estereocílios, despolarizando, assim, a célula. A despolarização abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, e o influxo de Ca^{2+} resultante aumenta a despolarização. À medida que o Ca^{2+} se acumula no citoplasma, entretanto, ele ativa canais de K^+ sensíveis ao Ca^{2+}, que, juntamente com canais de K^+ dependentes de voltagem, permitem o efluxo de K^+, que repolariza a célula. Para manter uma concentração apropriada de Ca^{2+} no citoplasma, o Ca^{2+} deve ser sequestrado e eventualmente bombeado para fora da célula.

ainda permanece incerto se a ressonância elétrica contribui para a sintonia da frequência nas orelhas de mamíferos, incluindo os seres humanos.

A base da ressonância elétrica tem sido determinada por registros com fixação de voltagem (*voltage clamp*) de células ciliadas isoladas. A fase de despolarização de uma oscilação é desencadeada por uma corrente associada à abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, enquanto a repolarização resulta principalmente do efluxo celular de íons K^+ por canais de K^+ sensíveis a Ca^{2+} (Figura 30-13B). Muitos fatores determinam a frequência e a precisão da ressonância, incluindo a capacitância da membrana, o número de canais de Ca^{2+} e de K^+, e o decurso temporal da retirada do Ca^{2+}. Além disso, a variabilidade dos canais de K^+ presentes ao longo da cóclea é um fator que contribui para as diferenças na seletividade de frequência das células ciliadas. O processamento com corte-junção (*splicing*) alternativo do RNA mensageiro (mRNA) que codifica os canais de K^+ cocleares gera várias isoformas do canal que diferem em sua cinética e sensibilidade ao Ca^{2+} e à voltagem. Além disso, a expressão da subunidade auxiliar β do canal, a qual também regula sua cinética de abertura, apresenta um gradiente ao longo do eixo tonotópico. Ainda não se sabe como as células ciliadas se tornam sintonizadas a suas frequências características durante o desenvolvimento.

A energia sonora é amplificada mecanicamente na cóclea

A orelha interna enfrenta um importante obstáculo para operar de forma eficiente: uma grande parte da energia do estímulo acústico é consumida para superar os efeitos de amortecimento dos líquidos cocleares sobre o movimento da membrana basilar, em vez de estimular as células ciliadas. A sensibilidade da cóclea é tão grande e a seletividade para frequências auditivas é tão precisa que ela não pode ser produto somente das propriedades mecânicas passivas da orelha interna. A cóclea deve, portanto, possuir alguma forma de amplificar ativamente a energia do som.

Um indicativo de que ocorre amplificação na cóclea vem de medidas dos movimentos da membrana basilar com interferômetros a *laser* sensíveis. Em uma preparação estimulada com um som de baixa intensidade, o movimento da membrana é, em qualquer ponto, altamente sensível à frequência. À medida que a intensidade do som aumenta, entretanto, a sensibilidade da membrana declina acentuadamente, e sua sintonia torna-se menos fina: a sensibilidade do movimento da membrana basilar à estimulação a 80 dB é menos de 1% daquela a uma estimulação a 10 dB. A sensibilidade predita em estudos de modelagem de uma cóclea passiva corresponde àquela observada com estímulos de alta intensidade. Esse resultado implica que o movimento da membrana basilar é amplificado mais de 100 vezes durante a estimulação de baixa intensidade, mas essa amplificação diminui progressivamente à medida que o estímulo aumenta em intensidade.

Além dessa evidência circunstancial, observações experimentais sustentam a ideia de que a cóclea contém um amplificador mecânico. Quando uma orelha humana normal é estimulada com um "clique", ela emite um a vários pulsos mensuráveis de som. Cada pulso inclui um som em uma faixa de frequência restrita. Sons de alta frequência são emitidos com uma latência mais curta, cerca de 5 ms, enquanto emissões de baixa frequência ocor-

rem após um retardo de até 20 ms (Figura 30-14A). Essas emissões, denominadas *emissões otoacústicas evocadas*, não são simplesmente ecos; elas representam a emissão de energia mecânica pela cóclea, desencadeada pela estimulação acústica.

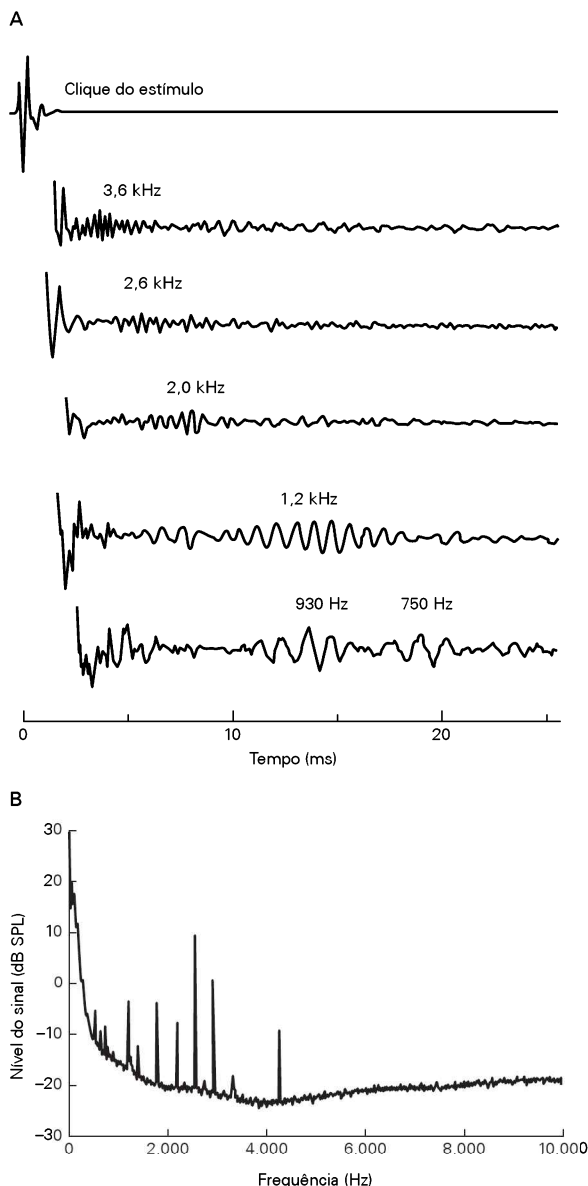



Figura 30-14 A cóclea emite sons ativamente.
A. Os registros mostram emissões otoacústicas evocadas das orelhas de cinco participantes humanos. Um clique breve foi apresentado a cada orelha por meio de um alto-falante em miniatura. Poucos milissegundos depois, um pequeno microfone colocado no meato auditivo externo detectou uma ou mais salvas de emissões de som pela orelha. (Reproduzida, com permissão, de Wilson, 1980.)
B. Em condições de silêncio adequadas, emissões otoacústicas espontâneas ocorrem na maioria das orelhas humanas normais. Esse espectro mostra a força acústica de seis emissões proeminentes e de várias outras menores. (Reproduzida, com permissão, de Murphy et al., 1995.)

Uma manifestação mais convincente da amplificação ativa da cóclea é a *emissão otoacústica espontânea*. Quando um microfone suficientemente sensível é usado para medir a pressão sonora nos canais auditivos de indivíduos em um ambiente silencioso, pelo menos 70% das orelhas de indivíduos normais emitem continuamente um ou mais sons puros (Figura 30-14B). Embora esses sons em geral sejam muito fracos para serem ouvidos diretamente, alguns médicos têm descrito sons emanando das orelhas de recém-nascidos. As orelhas de adultos também emitem, ocasionalmente, sons audíveis. O processo ativo na cóclea normalmente serve para contrabalançar os efeitos amortecedores da viscosidade dos fluidos cocleares sobre a membrana basilar. Entretanto, se esse amplificador coclear é ativado em demasia, a orelha emite um som, assim como um sistema de alto-falantes emite um ruído estridente quando seu ganho é excessivo.

Qual é a origem das emissões otoacústicas espontâneas e evocadas e, presumivelmente, da amplificação coclear? Várias linhas de evidência têm implicado as células ciliadas externas como elementos que aumentam a sensibilidade coclear e a seletividade de frequências, e assim como fontes de energia para amplificação. As fibras nervosas aferentes que inervam extensamente as células ciliadas internas possuem apenas contatos mínimos com as células ciliadas externas. Ao contrário, as células ciliadas externas possuem uma extensa inervação eferente que, quando ativada, diminui a sensibilidade coclear e a discriminação de frequências. A ablação farmacológica das células ciliadas externas, por meio de fármacos ototóxicos seletivos, degrada a capacidade de resposta da orelha de maneira ainda mais profunda.

Quando estimulada eletricamente, uma célula ciliada externa isolada exibe o fenômeno único da eletromotilidade: o corpo da célula diminui quando despolarizado e alonga quando hiperpolarizado (Figura 30-15). Essa resposta pode ocorrer em frequências que excedem 80 kHz, uma característica atraente para um processo postulado para auxiliar a audição de altas frequências.

A energia para esses movimentos é retirada de um campo elétrico imposto, em vez da hidrólise de um substrato rico em energia, como o trifosfato de adenosina (ATP). O movimento ocorre quando mudanças no campo elétrico através da membrana reorientam, no espaço, uma proteína chamada de prestina. O movimento conjunto de vários milhões dessas moléculas altera a área da membrana e, assim, o comprimento da célula. Quando uma célula ciliada externa transduz a estimulação mecânica de seu feixe de estereocílios em potenciais de receptor, a amplificação coclear pode então ocorrer, à medida que o movimento do corpo celular induzido pela voltagem aumenta a oscilação da membrana basilar. Consistente com essa hipótese, a mutação de certos resíduos de aminoácidos, responsáveis pela sensibilidade da prestina à voltagem, abole esse processo ativo (a amplificação) em camundongos.

Uma vez que animais que não possuem células ciliadas externas também apresentam alta capacidade de distinção de frequências, possuem alta sensibilidade e realizam emissões otoacústicas, a eletromotilidade não pode ser a única forma de amplificação mecânica das células ciliadas. Além de detectarem os estímulos, os feixes de estereocílios tam-

bém são mecanicamente ativos e contribuem para a amplificação. Os feixes podem realizar movimentos espontâneos de vaivém, que podem ser os responsáveis pelas emissões otoacústicas. Em condições experimentais, os feixes exercem força contra sondas de estímulo, realizando trabalho mecânico e, por esse mecanismo, amplificando a aferência sensorial. Experimentos *in vitro* indicam que a motilidade ativa do feixe de estereocílios contribui para o processo ativo coclear, mesmo na orelha de mamíferos.

Várias características da responsividade auditiva sugerem que as células ciliadas cocleares operam à beira de uma instabilidade, denominada bifurcação de Hopf. Esse fenômeno explica a seletividade de frequência e a amplificação das células ciliadas, sua sensibilidade não linear à intensidade de estímulo e sua capacidade de se tornarem instáveis e emitirem sons espontaneamente. O fato de que a motilidade ativa do feixe de estereocílios apresenta uma bifurcação de Hopf *in vitro* provê evidência adicional de que esse mecanismo contribui para a amplificação coclear.

Embora movimentos ativos do feixe de estereocílios tenham sido demonstrados em frequências sonoras tão altas quanto alguns quilohertz, ainda não está definido se os feixes podem gerar forças em frequências muito altas, nas quais a seletividade fina de frequência e as emissões otoacústicas pudessem ser observadas na cóclea de mamíferos. A motilidade ciliar e a eletromotilidade podem atuar sinergicamente, com a primeira funcionando metaforicamente como um sintonizador e pré-amplificador, e a segunda funcionando como um amplificador de potência. Como alternativa, a motilidade do feixe de cílios poderia operar em frequências relativamente baixas e ser substituída pela eletromotilidade nas frequências mais elevadas.

As células ciliadas utilizam sinapses especializadas em fita

Além de serem receptores sensoriais, as células ciliadas também formam sinapses com neurônios sensoriais. A membrana basolateral de cada célula contém várias zonas ativas pré-sinápticas, nas quais neurotransmissores químicos são liberados. Uma zona ativa é caracterizada por quatro traços morfológicos proeminentes (Figura 30-16).

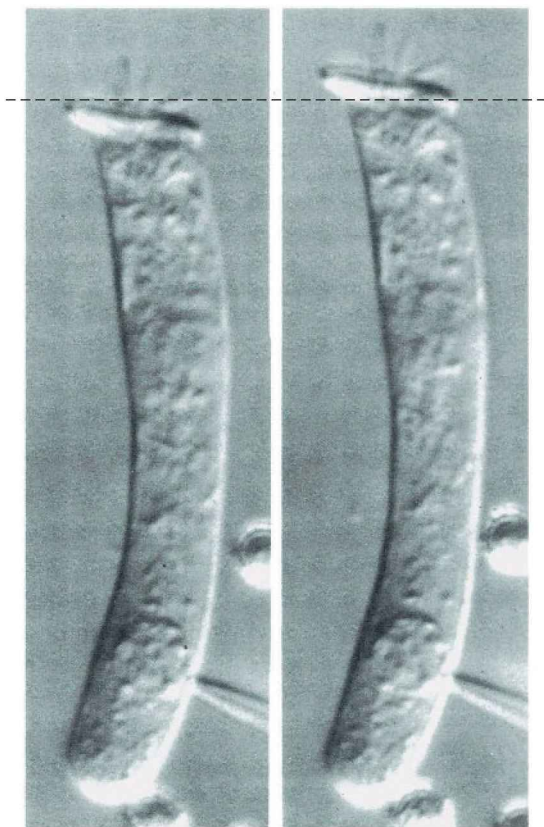



Figura 30-15 Movimentos induzidos por voltagem em uma célula ciliada externa. A despolarização de uma célula ciliada externa isolada, por meio de um eletrodo posicionado em sua base, causa o encurtamento do corpo celular (**esquerda**); a hiperpolarização desencadeia seu alongamento (**direita**). Os movimentos oscilatórios das células ciliadas externas podem prover energia mecânica que amplifica o movimento da membrana basilar, aumentando, assim, a sensibilidade da audição humana. (Reproduzida, com permissão, de Holley e Ashmore, 1988.)

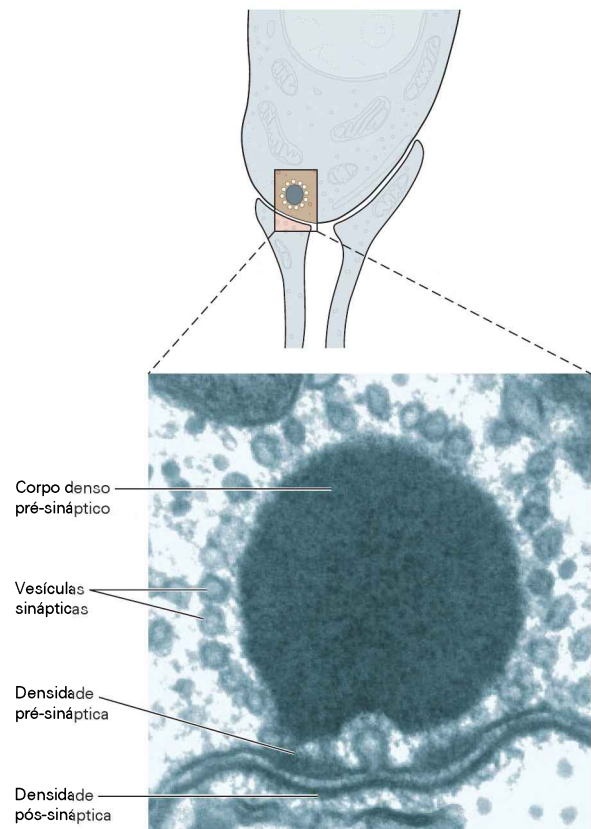



Figura 30-16 A zona ativa pré-sináptica de uma célula ciliada. Essa micrografia eletrônica de transmissão mostra um corpo denso pré-sináptico esférico, ou fita sináptica, que é característico da zona ativa pré-sináptica da célula ciliada. Essa fita está rodeada por vesículas sinápticas claras. Abaixo dela se localiza a densidade pré-sináptica, no meio da qual uma vesícula está em processo de exocitose. Uma densidade pós-sináptica modesta localiza-se ao longo da face interna do plasmalema do terminal aferente. (Reproduzida, com permissão, de Jacobs e Hudspeth, 1990.)

Um corpo pré-sináptico denso, ou fita sináptica, situa-se no citoplasma adjacente ao sítio de liberação de neurotransmissor. Essa estrutura fibrilar e osmiofílica pode ser esférica, ovoide ou achatada, e geralmente mede algumas centenas de nanômetros de largura. O corpo denso assemelha-se à fita sináptica de uma célula fotorreceptora e representa uma elaboração especializada de densidades pré-sinápticas menores, encontradas nas junções neuromusculares e nas sinapses do sistema nervoso central. Além dos componentes moleculares comuns às sinapses convencionais, as sinapses em fita contêm grandes quantidades da proteína "*ribeye*"*.

A fita pré-sináptica é circundada por vesículas sinápticas claras, cada uma com um diâmetro entre 35 e 40 nm, as quais estão ligadas ao corpo denso por filamentos finos. Entre o corpo denso e a membrana plasmática pré-sináptica repousa uma notável densidade pré-sináptica, que compreende várias pequenas linhas de material difuso. Dentro do plasmalema, linhas de grandes partículas estão alinhadas com as tiras de densidade pré-sináptica. Acredita-se que essas partículas incluam os canais de Ca^{2+} envolvidos na liberação do transmissor, assim como os canais de K^+ que participam na ressonância elétrica.

Estudos em modelos experimentais com não mamíferos mostram que, assim como ocorre com a maioria das outras sinapses (ver Capítulo 12), a liberação de transmissor pelas células ciliadas é evocada pela despolarização pré-sináptica e requer Ca^{2+} do meio extracelular. As células ciliadas não possuem as proteínas sinaptotagmina 1 e 2, contudo o papel dessas proteínas como sensores rápidos de cálcio é assumido provavelmente pela proteína otoferlina, a qual também promove o carregamento das vesículas sinápticas. Estudos eletrofisiológicos indicam que a liberação de transmissor pela célula ciliada é de natureza quântica, semelhante àquela da junção neuromuscular. Embora o glutamato seja o principal neurotransmissor aferente, outras substâncias também são liberadas.

A porção pré-sináptica das células ciliadas possui várias características incomuns que definem as capacidades de sinalização dessas células. As células ciliadas liberam transmissores sinápticos continuamente quando em repouso. A taxa de liberação de transmissor pode ser aumentada ou diminuída, dependendo de a célula ciliada ser, respectivamente, despolarizada ou hiperpolarizada. Consistente com essa observação, os canais de Ca^{2+} das células ciliadas são ativados no potencial de repouso, fornecendo um influxo de cálcio constante que induz a liberação de neurotransmissor em células não estimuladas. Outra característica incomum das sinapses das células ciliadas é que, como aquelas dos fotorreceptores, elas devem ser aptas a liberar o neurotransmissor de forma confiável em resposta a um limiar de potencial de receptor de apenas 100 μV, se tanto. Essa característica também resulta do fato de os canais de cálcio pré-sinápticos serem ativados no potencial de repouso.

A maior parte das células ciliadas recebe conexões de neurônios do tronco encefálico por meio de botões grandes na superfície basolateral da célula. Esses terminais eferentes contêm numerosas vesículas sinápticas claras, de cerca de 50 nm de diâmetro, assim como vesículas maiores, de núcleo denso, que se encontram em menor número. O principal transmissor dessas sinapses é a acetilcolina (ACh); o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, de *calcitonin gene-related peptide*) também ocorre em terminais eferentes e pode ser coliberado com ACh. A ACh liga-se a receptores ionotrópicos nicotínicos, que consistem nas subunidades $\alpha 9$ e $\alpha 10$. Esses canais-receptores têm uma permeabilidade substancial ao Ca^{2+}, bem como ao Na^+ e ao K^+. O Ca^{2+} que entra por esses canais ativa canais de K^+ sensíveis ao Ca^{2+} de baixa condutância (canais SK), cuja abertura leva a uma hiperpolarização sustentada. O citoplasma de uma célula ciliada imediatamente abaixo de cada terminal eferente possui uma única cisterna de retículo endoplasmático liso. Essa estrutura pode estar envolvida na recaptação do Ca^{2+} que entra em resposta à estimulação eferente.

O papel mais bem entendido das fibras eferentes que chegam à cóclea é seu efeito sobre as células ciliadas que empregam a ressonância elétrica para a sintonia de frequências. A estimulação dessas fibras hiperpolariza a célula ciliada. O aumento associado na condutância da membrana perturba o circuito de ressonância finamente sintonizado na membrana celular, diminuindo, assim, tanto a precisão da seletividade de frequência como o ganho da amplificação elétrica. Na cóclea de mamíferos, onde essas fibras eferentes entram em contato com as células ciliadas externas, o sistema eferente que chega à cóclea a dessensibiliza ao desligar o processo ativo de amplificação.

A informação auditiva flui inicialmente pelo nervo coclear

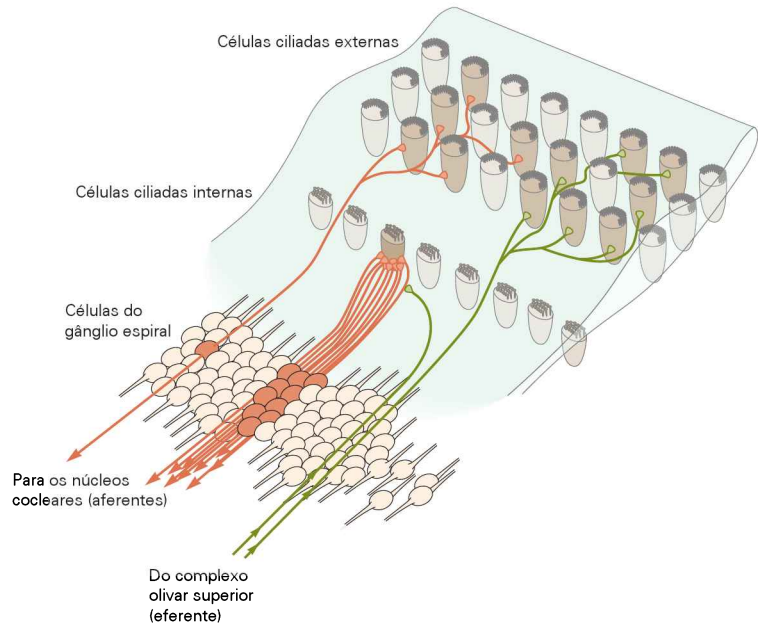
Os neurônios bipolares no gânglio espiral inervam as células ciliadas da cóclea

A informação flui das células ciliadas cocleares aos neurônios sensoriais primários, cujos corpos celulares se encontram no gânglio coclear. Os processos centrais desses neurônios bipolares formam a divisão coclear do nervo vestibulococlear (VIII nervo craniano). Em função de esse gânglio seguir um curso espiral dentro do núcleo ósseo da cóclea, ele também é chamado de *gânglio espiral*. Cerca de 30 mil células ganglionares inervam as células ciliadas de cada orelha interna.

As vias aferentes a partir da cóclea humana refletem a distinção funcional entre as células ciliadas internas e externas. Pelo menos 90% das células do gânglio espiral terminam nas células ciliadas internas (Figura 30-17). Cada axônio contata apenas uma única célula ciliada interna, mas cada célula direciona sua informação a várias fibras nervosas, em média quase 10. Esse arranjo tem três consequências importantes.

Primeiro, a informação neuronal que resulta na audição se origina, quase inteiramente, nas células ciliadas internas. Segundo, uma vez que a saída de cada célula ciliada é captada por muitas fibras nervosas aferentes, a informação de um receptor é codificada independentemente em vários canais paralelos. Terceiro, em qualquer

* N. de R.T. Ribeie ou *ribeye* é uma proteína recentemente purificada a partir de fitas (*ribbon*) sinápticas do olho (*eye*).

Figura 30-17 Inervação das células ciliadas cocleares. A maioria dos axônios sensoriais da cóclea leva os sinais das células ciliadas internas, sendo que cada uma das células ciliadas se constitui na única aferência de uma média de 10 axônios. Alguns poucos axônios de pequeno calibre transmitem a informação das células ciliadas externas. Axônios eferentes inervam principalmente as células ciliadas externas, de forma direta. Por outro lado, a inervação eferente das células ciliadas internas é esparsa e ocorre nos terminais axonais sensoriais. (Adaptada, com permissão, de Spoendlin, 1974.)

ponto ao longo da espiral coclear, ou em qualquer posição dentro do gânglio espiral, cada célula ganglionar responde melhor à estimulação em uma frequência característica da célula ciliada pré-sináptica. A organização tonotópica da via nervosa auditiva inicia, portanto, no sítio mais precoce possível, imediatamente pós-sináptico à célula ciliada interna.

Relativamente poucas células ganglionares cocleares contatam as células ciliadas externas, e cada um desses neurônios estende terminais de ramificação a um grande número de células ciliadas externas. Embora as células ganglionares que recebem conexões de células ciliadas externas sejam conhecidas por projetarem seus axônios para o sistema nervoso central, seu número é tão pequeno que não se sabe se essas projeções contribuem significativamente para a análise do som.

Os padrões das conexões aferentes e eferentes das células ciliadas cocleares são complementares. Células ciliadas internas maduras não recebem conexões eferentes; logo abaixo dessas células, entretanto, há contatos sinápticos axoaxonais em profusão entre os terminais axonais eferentes e os terminais das fibras nervosas aferentes. Por outro lado, nervos eferentes têm muitas conexões com células ciliadas externas em suas superfícies basolaterais. Cada célula ciliada externa recebe conexões de vários grandes terminais eferentes, os quais preenchem o espaço entre a base da célula e a célula de Deiters associada.

As fibras nervosas cocleares codificam a frequência e a intensidade do estímulo

A sensibilidade acústica dos axônios do nervo coclear espelha o padrão de conexões das células do gânglio espiral. Cada axônio é mais responsivo a uma frequência característica. Estímulos de frequências mais baixas ou mais altas também evocam respostas, mas somente quando apresentados em intensidades maiores. A responsividade de um axônio pode ser caracterizada por uma curva de afinação (ou de sintonia), a qual possui forma de "V", semelhante às curvas para o movimento da membrana basilar e para a sensibilidade das células ciliadas (Figura 30-12). As curvas de sintonia das fibras nervosas com diferentes frequências características são muito semelhantes entre si, mas são deslocadas ao longo da abscissa.

A relação entre o nível de pressão do som e a frequência de disparos de cada fibra do nervo coclear é aproximadamente linear. Em função da dependência do nível da pressão do som, essa relação implica que a pressão do som é codificada logaritmicamente pela atividade neuronal. Sons muito intensos saturam a resposta do neurônio. Uma vez que um potencial de ação e o período refratário subsequente duram quase 1 ms, a maior frequência sustentável de disparo é algo acima de 500 picos (ou espigas) por segundo.

Mesmo entre fibras nervosas com frequências características iguais, o limiar de resposta varia de axônio para axônio. As fibras mais sensíveis, cujos limiares de resposta se estendem para baixo até cerca de 0 dB, caracteristicamente têm altas taxas de atividade espontânea e produzem respostas saturantes para estímulos de intensidades moderadas, de cerca de 40 dB. No extremo oposto, as fibras aferentes menos sensíveis têm menos atividade espontânea e limiares muito mais altos, mas respondem de forma gradual a intensidades superiores a 100 dB. Os padrões de atividade da maior parte das fibras variam entre esses dois extremos.

Os neurônios aferentes de menor sensibilidade entram em contato com a superfície de uma célula ciliada interna próximo ao eixo da espiral coclear. Os neurônios aferentes mais sensíveis entram em contato com as células ciliadas no lado oposto. A inervação múltipla de cada célula ciliada interna não é, portanto, totalmente redundante. Ao contrário, os sinais de saída de uma célula ciliada são direcionados a vários canais paralelos de diferentes sensibilidades e faixa dinâmica.

O padrão de disparo das fibras do VIII nervo craniano possui componentes tanto tônicos quanto fásicos. Disparos ativos ocorrem no início de um som, apresentado por alguns segundos. Entretanto, à medida que ocorre adaptação, a taxa de disparos diminui a um nível de platô, por algumas dezenas de milissegundos. Quando o estímulo cessa, geralmente ocorre uma interrupção transitória da atividade por um tempo similar, antes do recomeço dos disparos espontâneos (Figura 30-18).

Quando um estímulo periódico, como um som puro, é apresentado, o padrão de disparo de uma fibra nervosa coclear codifica a informação sobre a periodicidade do estímulo. Por exemplo, um som de frequência relativamente baixa em uma intensidade moderada pode produzir um potencial de ação em uma fibra nervosa durante cada ciclo de estimulação. A fase dos disparos também é estereotipada. Cada potencial de ação pode ocorrer, por exemplo, durante a fase compressiva do estímulo. À medida que a frequência de estimulação aumenta, os estímulos, por fim, tornam-se tão rápidos que a fibra nervosa não consegue produzir potenciais de ação em uma base ciclo a ciclo. Contudo, até uma frequência de cerca de 4 kHz, persiste a sincronia de fase; a fibra pode produzir um potencial de ação a cada poucos ciclos do estímulo, mas seus disparos continuam ocorrendo em uma determinada fase do ciclo.

A periodicidade dos disparos neuronais aumenta a informação sobre a frequência do estímulo. Qualquer som puro, de intensidade suficiente, evoca disparos em várias fibras nervosas cocleares. Aquelas fibras cuja frequência característica coincide com a frequência do estímulo respondem ao nível mais baixo de estímulo, mas respondem de forma ainda mais vívida a estímulos de intensidade moderada. Outras fibras nervosas com frequências características próximas ao estímulo também respondem, embora menos vigorosamente. De modo independente de suas frequências características, entretanto, todas as fibras responsivas apresentam sincronia de fase: cada uma tende a disparar durante um momento particular do ciclo do estímulo.

O sistema nervoso central pode, portanto, obter informação sobre a frequência do estímulo de duas formas. Primeiro, existe um *código de lugar*; as fibras estão arranjadas em um mapa tonotópico no qual a posição está relacionada à frequência característica. Segundo, existe um *código de frequência*; as fibras disparam a uma taxa que sinaliza a frequência do estímulo. O código de frequência é de importância particular quando um som é intenso o suficiente para saturar a taxa de disparo neuronal. Embora fibras com diferentes frequências características respondam a esses estímulos, cada uma fornece informação sobre a frequência do estímulo no seu padrão de disparo.

Figura 30-18 O padrão de disparo de uma fibra nervosa coclear. Uma fibra nervosa coclear é estimulada por uma salva de estímulos sonoros com duração total de pouco mais de 250 ms, em uma frequência de cerca de 5 kHz, a frequência característica dessa célula. Após um período de silêncio, o estímulo é repetido. Os histogramas mostram o padrão de resposta médio da fibra em função da intensidade do estímulo. O período de amostragem está divido em intervalos temporais discretos, e o número correspondente de espigas (potenciais em ponta) observados em cada intervalo é mostrado. Um aumento inicial, fásico, dos disparos correlaciona-se com o início do estímulo. Os disparos continuam durante o restante do estímulo, seguindo-se à adaptação, mas diminuem após o término do estímulo. Esse padrão é evidente quando o estímulo possui 20 dB ou mais acima do limiar. A atividade gradualmente retorna à linha basal durante o intervalo entre os estímulos. (Adaptada, com permissão, de Kiang, 1965.)

A perda auditiva neurossensorial é comum, mas tratável

Sendo leve ou profunda, a maior parte das hipoacusias se enquadra na categoria de *perda auditiva sensorial*, em geral chamada, erroneamente, de "surdez nervosa". Embora a perda auditiva possa resultar da lesão do VIII nervo craniano, como a decorrente de um neuroma acústico, por exemplo (ver Capítulo 45), a surdez tem como causa principal a perda das células ciliadas cocleares.

As 16 mil células ciliadas de cada cóclea humana não são repostas pela divisão celular, devendo durar uma vida inteira. Entretanto, em anfíbios e aves, células de suporte podem ser experimentalmente induzidas a se dividir e também a dar origem a novas células ciliadas. No peixe-zebra (paulistinha), algumas populações de células ciliadas são regeneradas continuamente pela atividade de células-tronco. Pesquisadores recentemente tiveram sucesso em repor células ciliadas de mamíferos *in vitro*. Até que se consiga entender como repor as células ciliadas no órgão de Corti, é necessário lidar e conviver com a perda auditiva, que se torna mais prevalente em função da população cada vez mais idosa e do ambiente cada vez mais ruidoso.

As últimas décadas trouxeram avanços notáveis na capacidade de tratar a surdez. Para a maioria dos pacientes que possuem uma audição residual significante, aparelhos auditivos podem amplificar os sons a um nível suficiente para ativar as células ciliadas remanescentes. Aparelhos modernos são personalizados para compensar a perda auditiva de cada indivíduo, de modo que amplificam principalmente os sons nas frequências nas quais o usuário é menos sensível, proporcionando pequena ou nenhuma amplificação naquelas frequências nas quais o indivíduo ainda ouve bem. Felizmente, para a sociedade atual, o estigma antes associado ao uso de um aparelho auditivo está se dissipando rapidamente. Hoje, o uso de um desses aparelhos é tão corriqueiro quanto usar um par de óculos.

Quando a maior parte das células ciliadas de um indivíduo tiver degenerado, nenhuma amplificação será capaz de melhorar a audição. Contudo, a audição pode ser restabelecida pelo uso de uma prótese coclear. O usuário de tal prótese carrega uma unidade compacta que capta os sons e os decompõe em seus componentes de frequência. A unidade envia sinais eletrônicos representando esses componentes do som, por meio de fios separados, a pequenas antenas colocadas logo atrás da aurícula. Os sinais são então transmitidos transdermicamente a antenas receptoras implantadas no osso temporal. A partir daí, fios finos levam os sinais até eletrodos implantados em várias posições ao longo da escala timpânica. A ativação dos eletrodos provoca potenciais de ação nos axônios vizinhos (Figura 30-19).

A prótese coclear aproveita a representação tonotópica da frequência dos estímulos ao longo da cóclea. Uma vez que os axônios que inervam cada segmento da cóclea estão relacionados com uma pequena faixa de frequências, cada eletrodo em uma prótese pode estimular um conjunto de fibras nervosas que são sensíveis a frequências similares. Os neurônios estimulados então transmitem essa informação por meio do VIII nervo craniano ao sistema nervoso central, onde esses sinais são interpretados como um som da frequência representada naquela posição na membrana basilar. Um arranjo de cerca de 20 eletrodos pode mimetizar um som complexo, por estimular apropriadamente vários conjuntos de neurônios.

Próteses cocleares já foram implantadas em mais de 100 mil pacientes no mundo inteiro. Sua eficácia varia de forma ampla entre os indivíduos. No melhor prognóstico, um paciente pode vir a entender a fala quase tão bem quanto uma pessoa sem deficiência auditiva, podendo até conversar ao telefone. No outro extremo estão os pacientes que obtêm pouco benefício das próteses, provavelmente porque tiveram degeneração extensa das fibras nervosas próximas ao arranjo de eletrodos. A maioria dos pacientes acha que suas próteses são de grande valia. Mesmo que a audição não seja plenamente restabelecida, os aparelhos auxiliam na leitura labial e alertam os pacientes sobre os ruídos do ambiente.

A outra forma de vencer a surdez advém não da alta tecnologia, mas dos esforços de gerações de indivíduos surdos e de seus professores. É provável que as línguas de sinais existam desde que os homens iniciaram a falar, ou mesmo antes. Muitas delas representam tentativas de traduzir a língua falada em um sistema de sinais de mãos. O inglês por sinais, por exemplo, fornece um modo efetivo de comunicação que, em muitos aspectos, obedece às regras do inglês falado.

Entretanto, as linguagens de sinais que divergem mais radicalmente das linguagens faladas são muito mais efetivas. Livre da restrição de espelhar o inglês, a língua de sinais americana, ou LSA, tornou-se uma língua elegante e eloquente por si mesma. Linguistas agora reconhecem a LSA como uma língua distinta, cuja amplitude de expressão se equivale – e por vezes excede – àquela do inglês falado.

Visão geral

A audição, um sentido-chave na comunicação humana, começa com a captura do som pela orelha. A energia mecânica capturada pela orelha externa é transmitida pela orelha média para a cóclea, onde ela provoca a oscilação da membrana basilar. Dispostas ao longo da membrana basilar em um arranjo tonotópico, 16 mil células ciliadas detectam os componentes de frequência do estímulo e os transduzem em potenciais de receptor, que fazem os neurônios sensoriais disparar.

À medida que a população envelhece e a sociedade se torna mais preocupada com a perda auditiva, e os clínicos defrontam-se cada vez mais com pacientes e famílias que vivem as dificuldades sociais associadas à surdez. Esse tema é, hoje, politicamente carregado. Por um lado, o rápido desenvolvimento técnico das próteses cocleares leva seus desenvolvedores a defender o uso dos aparelhos, sempre que for prático, inclusive em crianças jovens. Por outro lado, muitos membros da comunidade surda acreditam que a implantação indiscriminada de próteses cocleares, particularmente em crianças, desenvolverá uma geração de indivíduos cuja capacidade de comunicação será dependente de um artefato tecnológico de durabilidade incerta. A utilização extensiva das próteses também poderia diminuir o uso da LSA e, dessa forma, reverter o notável progresso recente da comunidade de surdos.

Embora esse debate esteja longe de um epílogo, é conveniente enfatizar os aspectos positivos dessa questão. Há poucas décadas, não existiam formas efetivas de lidar com

A Transmissão do som para a cóclea

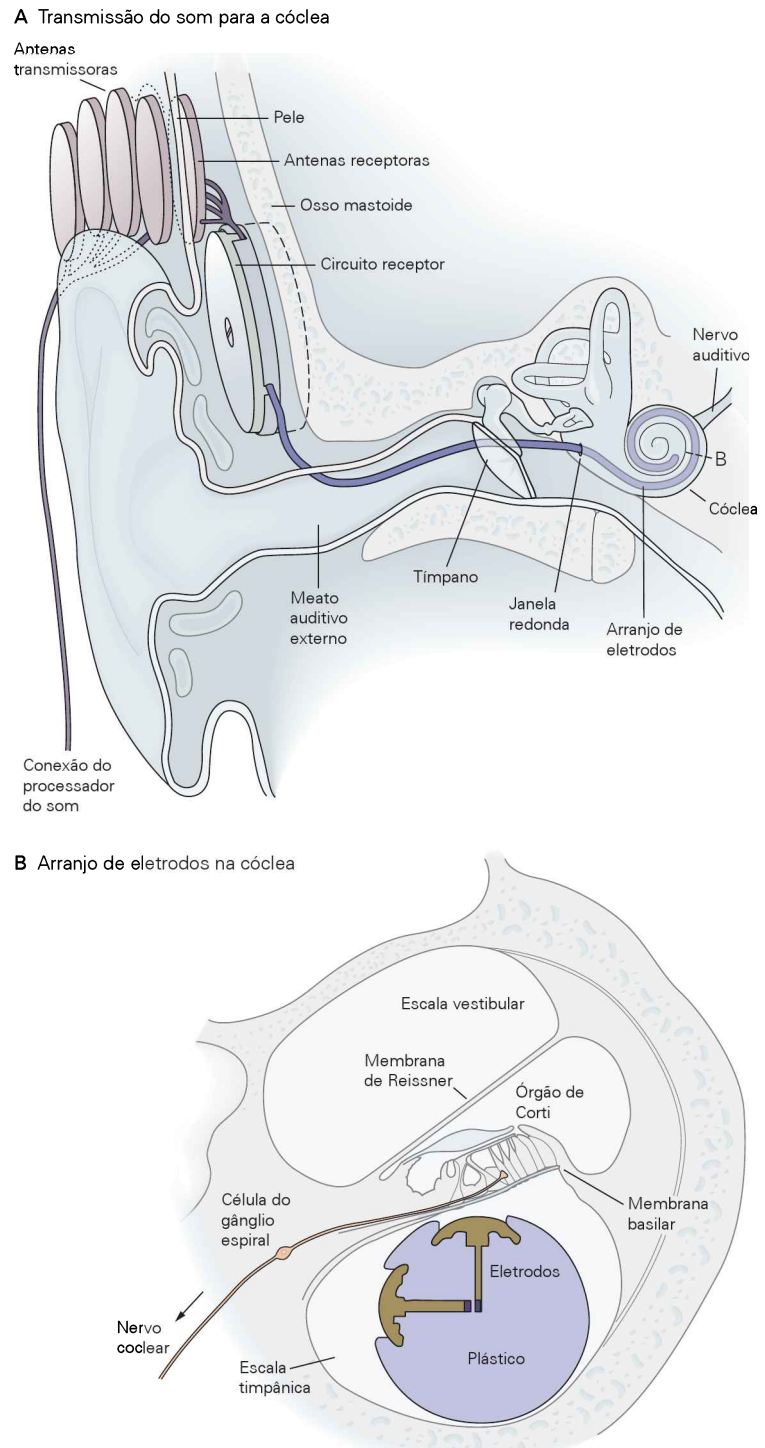
Antenas transmissoras
Pele
Antenas receptoras
Osso mastoide
Circuito receptor
Nervo auditivo
B
Cóclea
Tímpano
Meato auditivo externo
Janela redonda
Arranjo de eletrodos
Conexão do processador do som

B Arranjo de eletrodos na cóclea

Escala vestibular
Membrana de Reissner
Órgão de Corti
Célula do gânglio espiral
Membrana basilar
Eletrodos
Nervo coclear
Plástico
Escala timpânica

Figura 30-19 Uma prótese coclear. (Reproduzida, com permissão, de Loeb et al., 1983.)

A. Antenas transmissoras recebem sinais elétricos de um processador de som, localizado atrás da aurícula do indivíduo ou na armação de seus óculos, e os remetem, através da pele, para antenas receptoras implantadas embaixo da derme, atrás da aurícula. Os sinais são, então, enviados, por meio de um cabo fino, ao arranjo de eletrodos na cóclea.

B. Este corte transversal da cóclea mostra a localização de pares de eletrodos na escala timpânica. Uma parte da corrente extracelular que é transmitida entre um par de eletrodos é interceptada pelas fibras nervosas cocleares, as quais são então estimuladas e enviam potenciais de ação ao encéfalo.

a surdez profunda; agora existem duas. Além disso, essas soluções não são mutuamente excludentes; um indivíduo surdo com prótese coclear pode se beneficiar do bilinguismo do inglês falado e da LSA.

A. J. Hudspeth

Leituras selecionadas

Crawford AC, Fettiplace R. 1981. An electrical tuning mechanism in turtle cochlear hair cells. J Physiol 312:377–412.

Holt JR, Gillespie SKH, Provance DW, Jr., Shah K, Shokat KM, Corey DP, Mercer JA, Gillespie PG. 2002. A chemical-genetic strategy implicates myosin-1c in adaptation by hair cells. Cell 108:371–381.

Hudspeth AJ. 1989. How the ear's works work. Nature 341:397–404.

Hudspeth AJ. 2008. Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. Neuron 59:530–545.

Hudspeth, AJ, Jülicher F, Martin P. 2010. A critique of the critical cochlea: Hopf—a bifurcation—is better than none. J Neurophysiol 104:1219–1229.

Kazmierczak P, Sakaguchi H, Tokita J, Wilson-Kubalek EM, Milligan RA, Müller U, Kachar B. 2007. Cadherin 23 and protocadherin 15 interact to form tip-link filaments in sensory hair cells. Nature 449:87–91.

Loeb GE. 1985. The functional replacement of the ear. Sci Am 252:104–111.

Pickles JO. 2008. *An Introduction to the Physiology of Hearing*, 3rd ed. New York: Academic.

Referências

Art JJ, Crawford AC, Fettiplace R, Fuchs PA. 1985. Efferent modulation of hair cell tuning in the cochlea of the turtle. J Physiol 360:397–421.

Ashmore JF. 1987. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. J Physiol 388:323–347.

Assad JA, Shepherd GM, Corey DP. 1991. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. Neuron 7:985–994.

Beurg M, Fettiplace R, Nam J-H, Ricci AJ. 2009. Localization of inner hair cell mechanotransducer channels using high-speed calcium imaging. Nat Neurosci 12:553–558.

Chan DK, Hudspeth AJ. 2005. Ca^{2+} current-driven nonlinear amplification by the mammalian cochlea in vitro. Nat Neurosci 8:149–155.

Crawford AC, Fettiplace R. 1985. The mechanical properties of ciliary bundles of turtle cochlear hair cells. J Physiol 364:359–379.

Dallos P, Harris D. 1978. Properties of auditory nerve responses in absence of outer hair cells. J Neurophysiol 41:365–383.

Dallos P, Wu X, Cheatham MA, Gao J, Zheng J, Anderson CT, Jia S, et al. 2008. Prestin-based outer hair cell motility is necessary for mammalian cochlear amplification. Neuron 58:333–339.

Helmholtz HLF. [1877] 1954. *On the Sensations of Tone as a Physiological Basis for the Theory of Music.* New York: Dover.

Holley MC, Ashmore JF. 1988. On the mechanism of a high-frequency force generator in outer hair cells isolated from the guinea pig cochlea. Proc R Soc Lond B Biol Sci 232:413–429.

Howard J, Hudspeth AJ. 1988. Compliance of the hair bundle associated with gating of mechanoelectrical transduction channels in the bullfrog's saccular hair cell. Neuron 1:189–199.

Hudspeth AJ. 1982. Extracellular current flow and the site of transduction by vertebrate hair cells. J Neurosci 2:1–10.

Hudspeth AJ, Gillespie PG. 1994. Pulling springs to tune transduction: adaptation by hair cells. Neuron 12:1–9.

Jacobs RA, Hudspeth AJ. 1990. Ultrastructural correlates of mechanoelectrical transduction in hair cells of the bullfrog's internal ear. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:547–561.

Johnson SL, Beurg M, Marcotti W, Fettiplace R. 2011. Prestin-driven cochlear amplification is not limited by the outer hair cell membrane time constant. Neuron 70:1143–1154.

Kawashima Y, Géléoc GS, Kurima K, Labay V, Lelli A, Asai Y, Makishima T, et al. 2011. Mechanotransduction in mouse inner ear hair cells requires transmembrane channel-like genes. J Clin Invest 2011 121:4796–4809.

Kiang NY-S. 1965. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve.* Cambridge, MA: MIT Press.

Kozlov AS, Baumgart J, Risler T, Versteegh CPC, Hudspeth AJ. 2011. Forces between clustered stereocilia minimize friction in the ear on a subnanometre scale. Nature 474:376–379.

Liberman MC. 1982. Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. Science 216:1239–1241.

Loeb GE, Byers CL, Rebscher SJ, Casey DE, Fong MM, Schindler RA, Gray RF, Merzenich MM. 1983. Design and fabrication of an experimental cochlear prosthesis. Med Biol Eng Comput 21:241–254.

Lumpkin EA, Hudspeth AJ. 1998. Regulation of free Ca^{2+} concentration in hair-cell stereocilia. J Neurosci 18:6300–6318.

Martin P, Hudspeth AJ. 1999. Active hair-bundle movements can amplify a hair cell's response to oscillatory mechanical stimuli. Proc Natl Acad Sci U S A 96:14306–14311.

Murphy WJ, Tubis A, Talmadge CL, Long GR. 1995. Relaxation dynamics of spontaneous otoacoustic emissions perturbed by external forces. II. Suppression of interacting emissions. J Acoust Soc Am 97:3711–3720.

Rosenblatt KP, Sun Z-P, Heller S, Hudspeth AJ. 1997. Distribution of Ca^{2+} activated K^{+} channel isoforms along the tonotopic gradient of the chicken's cochlea. Neuron 19:1061–1075.

Roux I, Safieddine S, Nouvian R, Grati M, Simmle M-C, Bahloul A, Perfettii I, et al. 2006. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. Cell 127:277–289.

Ruggero MA. 1992. Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. Curr Opin Neurobiol 2:449–456.

Rzadzinska AK, Schneider ME, Davies C, Riordan GP, Kachar B. 2004. An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal. J Cell Biol 164:887–897.

Spoendlin H. 1974. Neuroanatomy of the cochlea. In: E Zwicker, E Terhardt (eds.). *Facts and Models in Hearing*, pp. 18–32. New York: Springer-Verlag.

Stauffer EA, Scarborough JD, Hirono M, Miller ED, Shah K, Mercer JA, Holt JR, Gillespie PG. 2005. Fast adaptation in vestibular hair cells requires myosin-1c activity. Neuron 47:541–553.

Tilney LG, Tilney MS, Saunders JS, DeRosier DJ. 1986. Actin filaments, stereocilia, and hair cells of the bird cochlea. III. The development and differentiation of hair cells and stereocilia. Dev Biol 116:100–118.

von Békésy G. 1960. *Experiments in Hearing.* EG Wever (ed, transl). New York: McGraw-Hill.

Wilson JP. 1980. Evidence for a cochlear origin for acoustic re--emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus. Hear Res 2:233–252.

Zhang DS, Piazza V, Perrin BJ, Rzadzinska AK, Poczatek JC, Wang M, Prosser HM, et al. 2012. Multi-isotope imaging mass spectrometry reveals slow protein turnover in hair-cell stereocilia. Nature 481:520-524.

Zheng J, Shen W, He DZZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. 2000. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. Nature 405:149–155.

31

Sistema nervoso central auditivo

Devido a seu papel na compreensão e na produção da fala, a percepção auditiva é uma das modalidades sensoriais mais importantes para os seres humanos. Na maioria dos animais, a audição é fundamental para a localização e a identificação de sons; para algumas espécies, ela também orienta o aprendizado do comportamento vocal.

Uma vez que os sons tenham sido transformados em respostas elétricas na cóclea, uma série de circuitos auditivos hierarquicamente organizados analisa e processa esses sinais para dar origem à percepção auditiva. O sistema auditivo difere da maioria dos outros sistemas sensoriais na medida que a localização de estímulos no espaço não é determinada pelo arranjo espacial das vias aferentes. Em vez disso, a localização e a identificação de sons são construídas a partir de padrões de frequências mapeados nas duas orelhas, bem como a partir de sua intensidade relativa e do tempo para a percepção da onda sonora em cada orelha. O sistema auditivo também é notável por sua sensibilidade temporal; diferenças temporais tão pequenas como 10 μs podem ser detectadas. No entanto, as vias auditivas assemelham-se aos outros sistemas sensoriais na medida

que diferentes características das informações acústicas são processadas em circuitos distintos, que, por fim, convergem para formar representações complexas do som.

Além dos estudos em primatas e em outros mamíferos, como gatos e roedores, a pesquisa em animais com capacidade auditiva especialmente aguçada ou especializada, como rãs, morcegos, corujas-de-igreja e pássaros, tem proporcionado muitas informações sobre o processamento auditivo. Muitos princípios aprendidos a partir do estudo de tais especialistas auditivos têm aplicação geral. Eles são simplesmente mais fáceis de serem detectados em animais com mecanismos especializados.

Múltiplas informações estão presentes nos sons

A audição ajuda a alertar os animais para a presença de perigos ou oportunidades não visíveis e, em muitas espécies, também serve como base para a comunicação. As informações sobre de onde os sons surgem e o que eles significam devem ser extraídas das características físicas do som em cada uma das orelhas. Para entender como os animais processam o som, é útil considerar quais informações estão disponíveis.

A maioria dos vertebrados tira vantagem de ter duas orelhas para localizar sons no plano horizontal. As fontes sonoras em diferentes posições no plano afetam os dois orelhas de modo diferente: o som chega mais cedo, e é mais intenso, na orelha que se localiza mais perto da fonte (Figura 31-1A). O tamanho da cabeça determina como o tempo de retardo interauricular (entre as orelhas) está relacionado com a localização das fontes sonoras; os circuitos neuronais determinam a precisão de resolução temporal desses atrasos interauriculares. Como o som viaja a cerca de 340 m/s no ar, o atraso interauricular máximo em seres humanos é de cerca de 600 μs; em pequenas aves, o maior atraso é de apenas 35 μs. Os seres humanos podem localizar uma fonte sonora diretamente à frente com uma resolução de cerca de 1 grau, o que corresponde a uma diferença de tempo interauricular de 10 μs. Diferenças de tempo interauricular são particularmente bem transmitidas por neurônios que codificam frequências relativamente baixas, à medida que esse grupo de neurônios pode disparar na mesma posição em cada ciclo de som e, desse modo, codificar a diferença de tempo interauricular como uma diferença de fase interauricular.

Sons de alta frequência produzem *penumbras de som*, ou diferenças de intensidade de som, entre as duas orelhas. Para muitos mamíferos com a cabeça pequena, sons de alta frequência proporcionam a informação primária para a localização do som em um plano horizontal.

A filtragem espectral em mamíferos permite que os sons sejam localizados no plano vertical e com uma única orelha (Figura 31-1B). Sons de alta frequência, com comprimentos de onda que são próximos ou menores do que as dimensões da cabeça, dos ombros e das orelhas, interagem com essas partes do corpo para produzir interferências construtivas e destrutivas, introduzindo amplos picos espectrais e ranhuras espectrais profundas e estreitas, cuja frequência varia com a localização sonora. Sons de alta frequência oriundos de diferentes localizações são filtrados de modo distinto, pois, nos mamíferos, a forma da orelha externa difere tanto no sentido horizontal quanto no sentido vertical. Os animais aprendem a usar esses sinais espectrais para localizar fontes sonoras. Se a forma da orelha é alterada experimentalmente, mesmo seres humanos adultos podem aprender a fazer uso de um novo padrão de pistas espectrais. Se os animais perdem a audição de uma orelha, eles perdem as informações acerca do tempo e da intensidade interauriculares, e passam a depender por completo das informações espectrais para a localização dos sons.

Como o indivíduo pode distinguir os sons que ouve? A maioria dos sons naturais contém energia em uma ampla faixa de frequências e muda rapidamente ao longo do tempo. As informações utilizadas para reconhecer os sons variam entre as espécies de animais e dependem de condições da audição e da experiência. A fala humana, por exemplo, pode ser entendida, no meio do ruído, por dispositivos eletrônicos que distorcem o som e até mesmo pela utilização de implantes cocleares. Uma das razões para sua robustez é que o discurso contém informações redundantes: o aparelho vocal produz sons em que vários parâmetros covariam. Ao mesmo tempo, isso torna complicada a tarefa de compreender o modo pelo qual os animais reconhecem padrões. Não está claro quais informações são usadas pelos animais em determinadas condições.

A música é uma fonte de prazer para os seres humanos. Instrumentos musicais e vozes humanas produzem sons que têm energia na frequência fundamental que corresponde ao tom percebido, bem como em múltiplos dessa frequência, que dão ao som uma qualidade que permite, por exemplo, distinguir uma flauta de um violino quando sua afinação é a mesma. Os tons musicais estão, na maioria das vezes, na faixa de baixa frequência em que fibras nervosas auditivas disparam em fase com os sons. Os sons musicais, quando combinados simultaneamente, produzem acordes, e progressões de acordes produzem melodias. Acordes eufônicos e agradáveis produzem disparos regulares e periódicos no nervo auditivo, no qual o intervalo mais comum entre os potenciais de ação corresponde ao período do tom percebido. Nos sons dissonantes, há menos regularidade, tanto no som em si como no disparo das fibras do nervo auditivo; as frequências componentes estão tão próximas que interferem umas nas outras, em vez de uma reforçar periodicamente a outra.

A representação neural do som inicia-se nos núcleos cocleares

As vias nervosas que processam a informação acústica se estendem da orelha para o tronco encefálico, e através do mesencéfalo e do tálamo, até o córtex cerebral (Figura 31-2). A informação acústica é transmitida da cóclea pelos processos centrais das células ganglionares da cóclea (ver Figura 30-17), que terminam nos núcleos cocleares no tronco encefálico. Lá, a informação é retransmitida a vários tipos de neurônios diferentes, a maioria deles organizada tonotopicamente.

Os axônios de cada um desses tipos de neurônios tomam uma rota diferente e terminam em alvos separados

A Localização do som usando diferença interauricular

B Localização do som usando filtro espectral

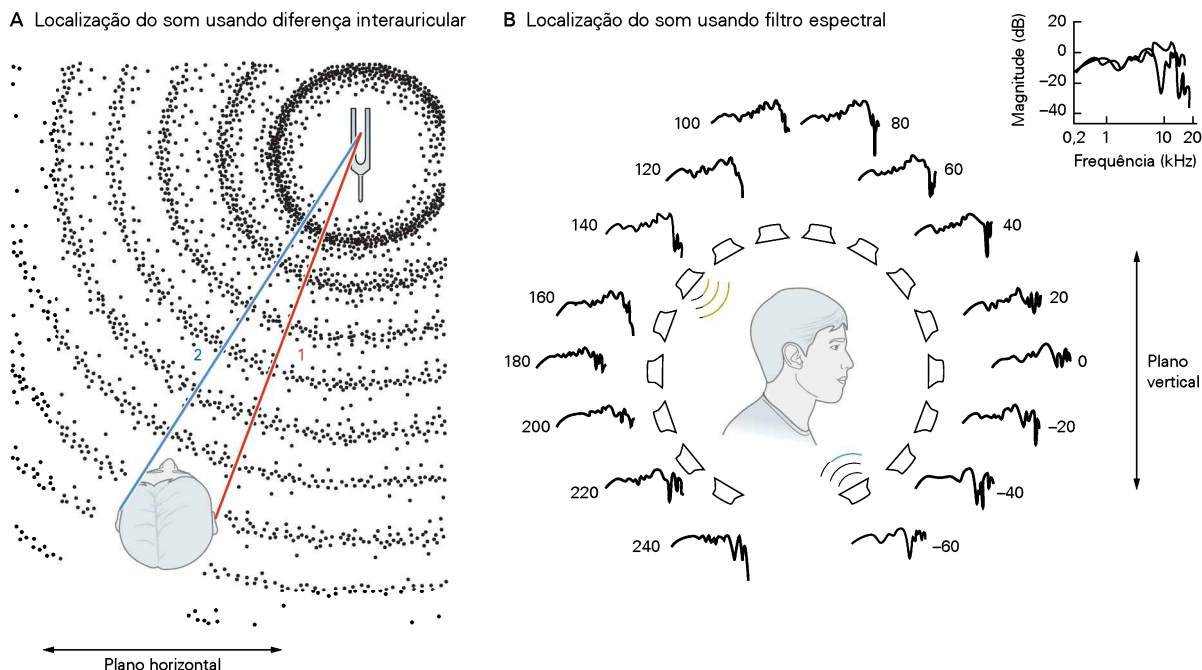



Figura 31-1 Informações usadas para a localização de fontes sonoras.

A. Um som oriundo do plano horizontal chega de forma diferente nas duas orelhas. Os sons chegam antes e são mais altos no orelha mais próximo da fonte sonora. O tempo interauricular e as diferenças de intensidade são informações para a localização de fontes sonoras no plano horizontal, ou azimute. Um som que se posiciona diretamente na parte da frente ou de trás viaja a mesma distância para as orelhas direita e esquerda e, assim, chega simultaneamente em ambas. Um som oriundo de um lado percorre uma distância mais curta para o orelha mais próximo do que para o mais distante e, assim, chega mais rápido ao orelha mais próximo do que ao mais distante da fonte sonora. Em seres humanos, a diferença de tempo interauricular máxima é de cerca de 600 μs. Sons de alta frequência, com comprimentos de onda curtos, são defletidos pela cabeça, produzindo uma sombra sonora no outro lado. As diferenças de intensidade interauricular são utilizadas por mamíferos como uma sinalização adicional para localizar sons no plano horizontal. O tempo e a intensidade interauriculares não variam com o movimento da fonte sonora no plano vertical, de modo que é impossível localizar um tom puramente senoide nesse plano. (Adaptada, com permissão, de Geisler, 1998.)

B. Os mamíferos podem localizar sons de banda larga em ambos os planos, vertical e horizontal, com base na filtragem espectral. Quando um ruído que tem energia igual em todas as frequências na faixa de audição humana (ruído branco) é apresentado por um alto-falante, a orelha, a cabeça e os ombros suprimem a energia em algumas frequências e melhoram outras. A quantidade de energia sonora em cada frequência no canal auditivo é mostrada pelos traços ao lado de cada alto-falante, que registram em decibéis o espectro de potência sonora que atinge o tímpano em relação ao ruído branco, que é produzido pelos alto-falantes. Para um ruído branco, o espectro de potência é plano. Note-se que, no momento em que o ruído atinge o fundo do canal auditivo, seu espectro não é mais plano. O pequeno gráfico no canto superior direito compara espectros de sons filtrados vindos de baixo à frente (**azul**), com sons vindos de trás e por cima da cabeça do ouvinte (**marrom**). Em altas frequências, a filtragem espectral pelo orelha introduz vales profundos nos espectros que variam dependendo de onde os sons surgiram. Os sons que não têm energia em altas frequências e sons de banda estreita são difíceis de serem localizados no plano vertical. A filtragem espectral varia também em relação ao plano horizontal e proporciona a única informação de localização da fonte sonora para os animais que perderam a audição de um orelha. Pode-se testar a relevância desses sinais espectrais com um experimento simples. Fecham-se os olhos, enquanto alguém sacode um molho de chaves diretamente à frente, em várias elevações. Compara-se a capacidade de localizar sons em condições normais e quando se distorce a forma de ambas as orelhas, empurrando-as com os dedos na parte de trás. Os valores numéricos das ondas sonoras são medidos em graus, começando em frente ao ouvinte (–60 graus) e movendo-se em incrementos de 20 graus em um arco vertical, até que o som seja transmitido por detrás do ouvinte, em um ângulo de 240 graus. (Dados reproduzidos, com permissão, de D. Kistler e F. Wightman.)

no tronco encefálico e no mesencéfalo, levando a informação acústica principalmente para o colículo inferior contralateral. Algumas das vias dos núcleos cocleares para o colículo inferior são diretas; outras envolvem uma ou duas sinapses intermediárias nos núcleos auditivos do tronco encefálico. Do colículo inferior, a informação acústica segue por duas vias: para o colículo superior ipsilateral, onde participa na orientação da cabeça e dos olhos em resposta a sons, e para o tálamo ipsilateral, o retransmissor da informação para as áreas auditivas do córtex cerebral. As vias auditivas aferentes, que levam informações da periferia para as regiões encefálicas superiores, incluem alças de retroalimentação eferentes em muitos níveis.

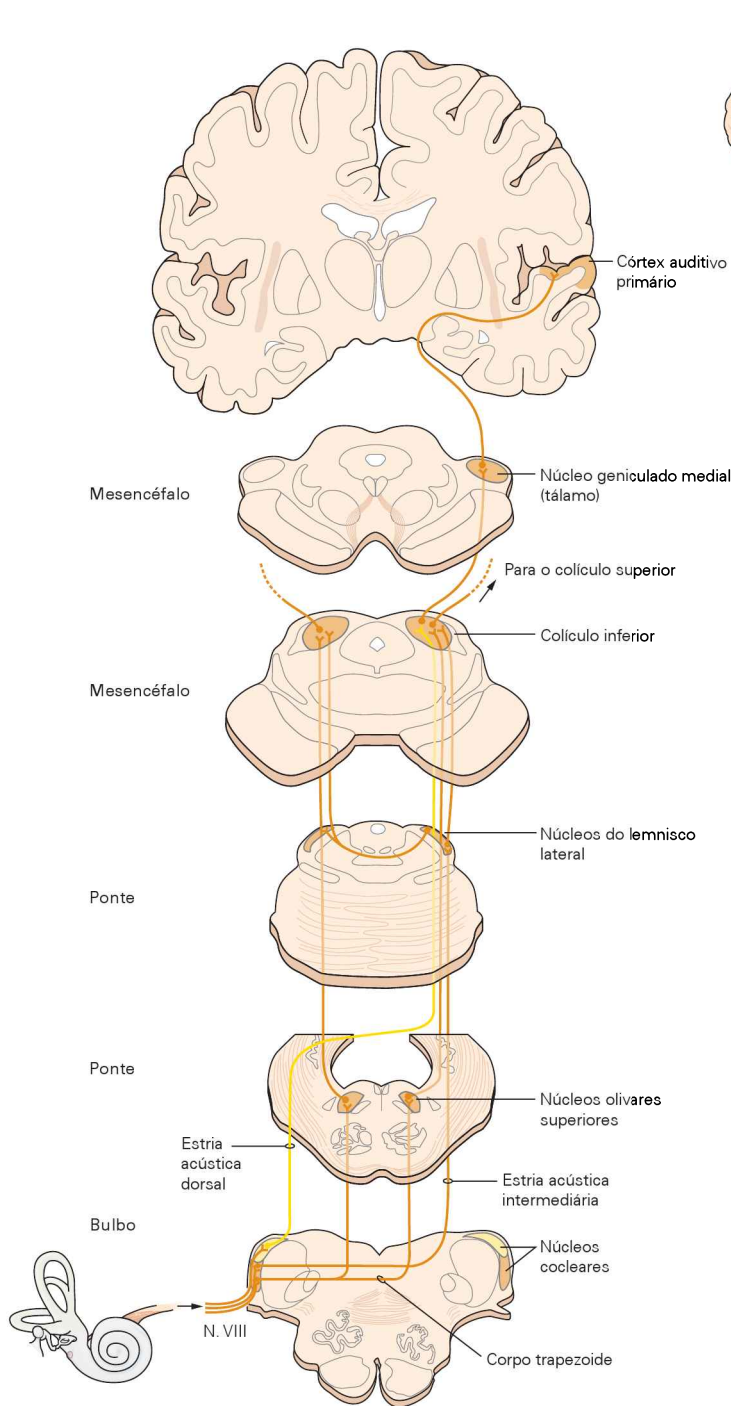



Figura 31-2 **As vias auditivas centrais estendem-se desde o tronco encefálico, através do mesencéfalo e do tálamo, até o córtex auditivo.** Todas as fibras nervosas cocleares (do VIII par craniano) terminam nos núcleos cocleares do tronco encefálico. Os neurônios desses núcleos projetam-se, por várias vias paralelas, para o colículo inferior. Seus axônios saem através do corpo trapezoide, da estria acústica intermediária ou da estria acústica dorsal. Algumas células terminam diretamente no colículo inferior. Outras fazem sinapse com células do complexo olivar superior e dos núcleos do lemnisco lateral, que, por sua vez, projetam-se para o colículo inferior. Os neurônios desse colículo projetam-se para o colículo superior e para o núcleo geniculado medial do tálamo. Neurônios talâmicos projetam-se para o córtex auditivo. Apenas os núcleos cocleares e os núcleos ventrais do lemnisco lateral recebem aferências de um único orelha. (Adaptada, com permissão, de Brodal, 1981.)

O nervo coclear estabelece uma organização tonotópica nos núcleos cocleares e distribui a informação acústica em vias paralelas

As fibras nervosas aferentes das células ganglionares da cóclea estão agrupadas no componente coclear, ou auditivo, do nervo vestibulococlear (VIII par craniano) e terminam exclusivamente nos núcleos cocleares. O nervo coclear de mamíferos contém dois grupos de fibras: um grande contingente (95%) de fibras mielinizadas, que recebem conexões das células ciliadas internas, e um pequeno número (5%) de fibras não mielinizadas, que recebem conexões das células ciliadas externas.

As fibras mielinizadas, maiores e mais numerosas, são muito mais bem compreendidas do que as não mielinizadas. Cada fibra mielinizada detecta a energia (do som) em uma faixa de frequência limitada; juntas, essas fibras levam informação sobre a variação momento a momento das frequências dos sons. As fibras não mielinizadas terminam

nos neurônios grandes dos núcleos cocleares ventrais e nas pequenas células granulares que circundam esses núcleos. Essas fibras integram a informação de uma região relativamente ampla da cóclea e, portanto, é pouco provável que sejam tão sintonizadas a frequências específicas, como as fibras mielinizadas. Em função da dificuldade de se registrar a atividade dessas pequenas fibras, a informação que elas conduzem ao encéfalo é desconhecida. Evidências indiretas sugerem que elas codificam a intensidade de sons em uma ampla faixa dinâmica.

Duas características dos núcleos cocleares são importantes. Primeiro, as fibras do nervo coclear terminam nesses núcleos, em uma organização tonotópica. Fibras que levam informações oriundas da porção apical da cóclea, a qual detecta frequências baixas, terminam ventralmente nos núcleos ventral e dorsal da cóclea; aquelas que levam informações oriundas da porção basal da cóclea, a qual detecta frequências altas, terminam dorsalmente (Figura 31-3). Segundo, cada fibra nervosa coclear inerva várias áreas diferentes nos núcleos cocleares, contatando diversos tipos de neurônios, que têm padrões distintos de projeção para os centros auditivos superiores. Como resultado, a via auditiva divide-se em pelo menos quatro vias ascendentes paralelas, que extraem de modo simultâneo aspectos diferentes da informação acústica a partir da representação do som levada pelas fibras nervosas cocleares.

O núcleo coclear ventral extrai informações sobre a estrutura temporal e espectral dos sons

As células principais do núcleo coclear ventral não estratificado processam as informações temporais e espectrais, tornando-as mais nítidas, e as enviam para outros núcleos auditivos no tronco encefálico. Três tipos de neurônios são entremeados e formam vias separadas através do tronco encefálico.

As *células em arbusto* projetam suas conexões bilateralmente para o complexo olivar superior. Essa via possui duas partes, uma que se projeta através da oliva superior medial e outra que se projeta através da oliva superior lateral e do núcleo medial do corpo trapezoide. Grandes

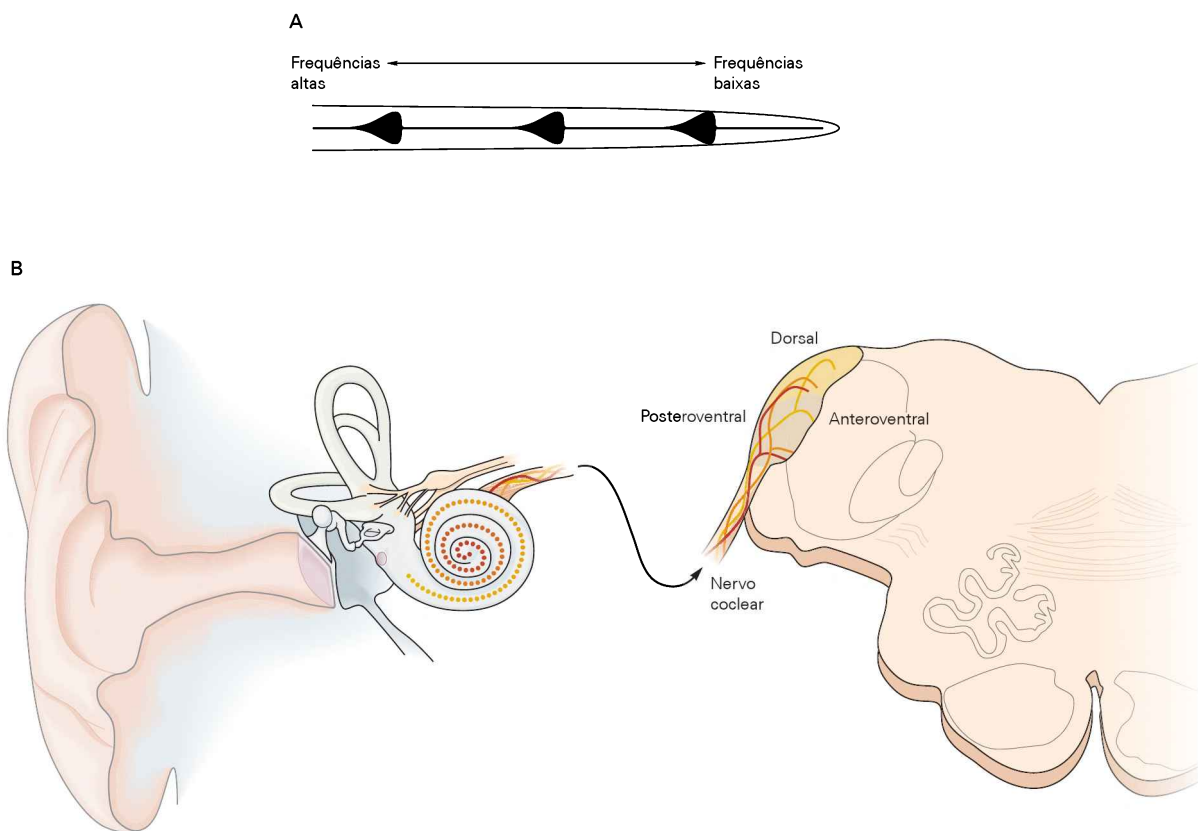



Figura 31-3 As fibras do nervo coclear terminam nos núcleos cocleares dorsal e ventral, seguindo uma organização tonotópica.

A. A estimulação com três frequências de som faz a membrana basilar (desenrolada para ilustração) vibrar em três posições, estimulando populações distintas de células ciliadas e suas fibras nervosas aferentes.

B. As fibras nervosas cocleares projetam-se para os núcleos cocleares, seguindo um padrão tonotópico. As fibras que codificam as frequências mais baixas terminam mais ventralmente, enquanto as fibras que codificam as frequências mais elevadas terminam mais dorsalmente. Os núcleos cocleares incluem o núcleo coclear ventral não estratificado e o núcleo coclear dorsal estratificado. Cada fibra aferente entra na raiz do nervo e divide-se em ramos que se distribuem anteriormente (o ramo ascendente) e posteriormente (o ramo descendente). Assim, o núcleo coclear ventral é dividido do ponto de vista funcional nas divisões anteroventral e posteroventral. A terminação organizada das fibras nervosas cocleares impõe um mapa tonotópico em cada subdivisão do núcleo coclear ventral e no núcleo coclear dorsal.

células em arbusto esféricas são estimuladas por frequências baixas e projetam-se bilateralmente para a oliva superior medial, formando um circuito que detecta atrasos de tempo interauricular, permitindo a localização de sons de baixa frequência em um plano horizontal. Pequenas células em arbusto esféricas e células em arbusto globulares são estimuladas por frequências altas e estão associadas à oliva superior lateral. As pequenas células em arbusto esféricas provavelmente estimulem a oliva superior lateral ipsilateral. As células em arbusto globulares, por meio de seus terminais axonais em cálice que envolvem os neurônios pós-sinápticos, estimulam os neurônios do núcleo medial contralateral do corpo trapezoide, que, por sua vez, inibem as células principais da oliva superior lateral. As vias que passam na oliva superior lateral estão envolvidas na detecção das diferenças de intensidades interauriculares e contribuem para a localização de sons de alta frequência em um plano horizontal.

As células estreladas ativam neurônios no núcleo coclear dorsal ipsilateral, provavelmente na oliva superior lateral ipsilateral, nos núcleos periolivares e no núcleo ventral contralateral do lemnisco lateral, por meio dos axônios colaterais que se projetam para o colículo contralateral inferior. A disposição tonotópica dessas células codifica o espectro dos sons.

As *células-polvo* ativam alvos na região periolivar contralateral e no núcleo ventral do lemnisco lateral. Esses neurônios detectam as transições de início e a periodicidade dos sons, podendo estar envolvidos no reconhecimento de padrões sonoros.

As diferenças nas tarefas de integração realizadas por essas vias são evidentes nas estruturas sinápticas e nas formas dos três tipos de neurônios. A forma de seus dendritos difere, refletindo diferenças no modo pelo qual elas coletam a informação das fibras nervosas cocleares (Figura 31-4A, B). Os dendritos das células em arbusto e das células estreladas estendem-se a somente uma pequena faixa do arranjo tonotópico das fibras nervosas auditivas, recebem conexões de algumas poucas fibras nervosas e, como consequência, são altamente sintonizados a frequências determinadas. Muitas das conexões aferentes das células em arbusto são formadas por um tipo terminais incomumente grandes que circundam os corpos celulares, necessários para a ocorrência de correntes sinápticas grandes. As células-polvo, por outro lado, têm dendritos que se estendem a uma grande proporção do arranjo de fibras aferentes, recebendo sinais de entrada de muitas fibras nervosas cocleares, e, portanto, possuem uma ampla sintonia para frequências. Sua necessidade de grandes correntes sinápticas é suprida pela somação de sinais de entrada de numerosos terminais sinápticos pequenos.

As propriedades biofísicas dos neurônios determinam como as correntes sinápticas são convertidas em alterações de voltagem e por quanto tempo as aferências são integradas. As células-polvo e em arbusto do núcleo coclear ventral têm a capacidade de responder gerando potenciais sinápticos excepcionalmente rápidos e temporalmente precisos. Esses neurônios possuem uma condutância de K^+ ativada por baixas voltagens, que lhes confere uma baixa resistência de entrada e uma capacidade de resposta rápida, além de prevenir disparos repetitivos (Figura 31-4C). As grandes correntes sinápticas que são necessárias para desencadear potenciais de ação nessas células com vazamento de íon* são geradas pelos receptores glutamatérgicos do tipo AMPA (α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato), que são ativados de maneira rápida, possuem uma alta condutância e estão presentes em muitas sinapses. Por outro lado, as células estreladas, nas quais mesmo pequenas correntes despolarizantes induzem alterações de voltagem grandes e prolongadas, geram potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPS) mais lentos em resposta às correntes sinápticas. Os receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (*N*-metil-D-aspartato) aumentam as respostas lentas.

Os neurônios do núcleo coclear ventral são capazes de codificar diferentes características dos sons em função de diferenças no padrão de suas aferências e em suas propriedades biofísicas. As células-polvo detectam disparos sincrônicos das fibras do nervo coclear com uma precisão temporal excepcional. Grandes condutâncias mediadas por canais de K^+ ativados por baixa voltagem e por hiperpolarização conferem às células-polvo uma resistência de entrada extremamente baixa, de modo que fibras individuais do nervo coclear podem produzir respostas sinápticas de apenas cerca de 1 mV, com somente 1 ms de duração. Para disparar potenciais de ação, as células-polvo requerem a somação das fases ascendentes de muitas aferências sinápticas. Células-polvo individuais identificam os disparos coincidentes de um número relativamente grande de fibras do nervo coclear (mais que 60), que as contactam. Disparos coincidentes de um grande número dessas fibras são produzidos por sons periódicos, como vogais e sons musicais, e pelo início de sons de banda larga, encontrados em consoantes e cliques.

Comparadas às células-polvo, as células em arbusto transmitem uma versão mais precisa em relação à frequência do estímulo, mas menos precisa do ponto de vista temporal, do padrão de disparos das fibras do nervo coclear. As aproximadamente 10 fibras do nervo que terminam em cada célula em arbusto fornecem correntes sinápticas relativamente grandes, de modo que a somação de apenas algumas aferências é suficiente para desencadear um potencial de ação. Duas propriedades das células em arbusto permitem que esses neurônios codifiquem, com precisão, a estrutura temporal detalhada dos sons. A pequena resistência de entrada das células diminui as alterações de voltagem produzidas pelas correntes sinápticas aferentes; a necessidade de somar várias aferências remove a variabilidade no compasso de disparo das fibras do nervo coclear por realizar uma média das correntes aferentes.

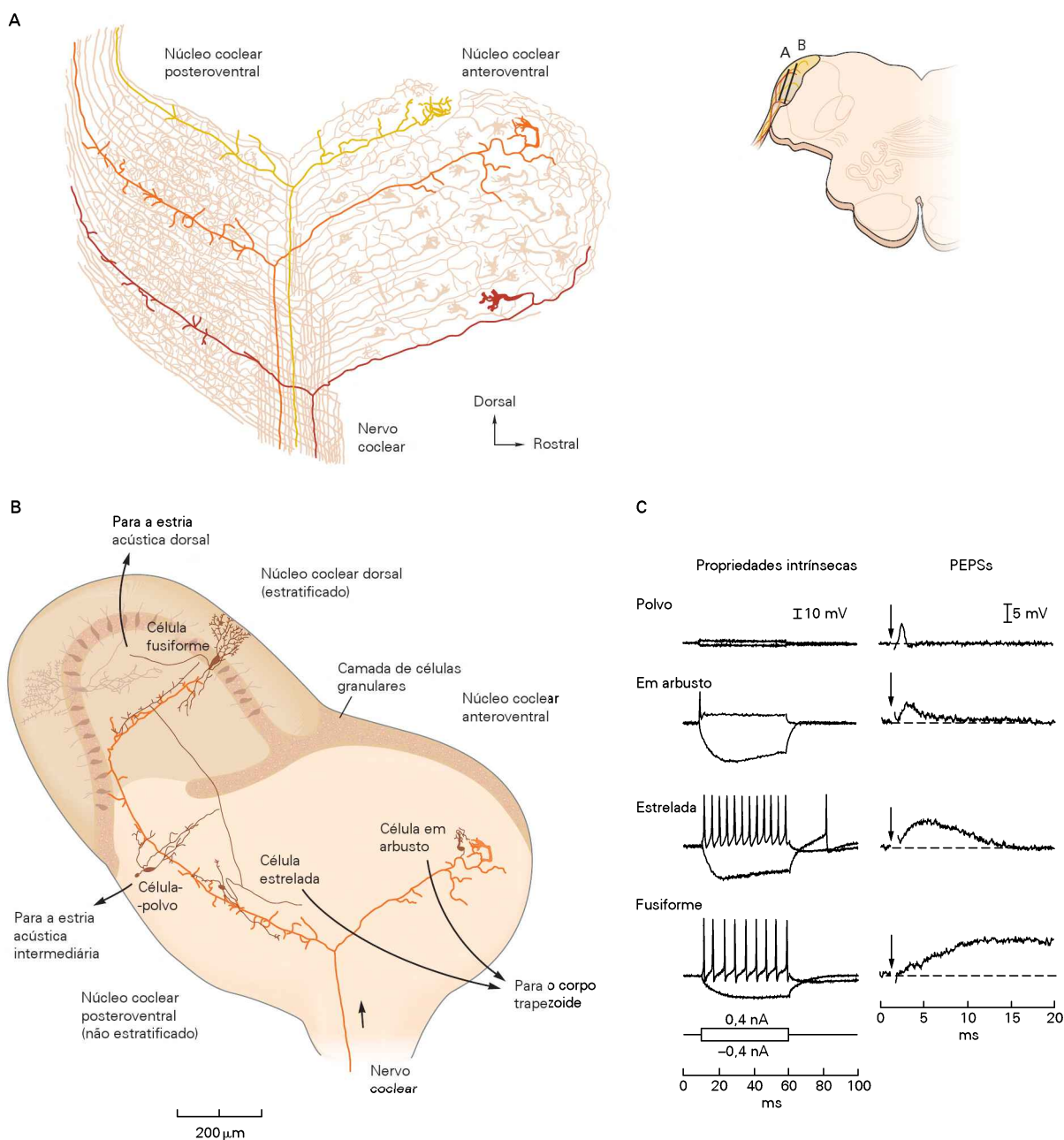
A estrutura temporal fina dos sons que as células em arbusto codificam provê informações sobre o tempo relativo de chegada de estímulos nas duas orelhas, sendo usada no próximo estágio sináptico para formar um mapa das diferenças de tempo interauriculares que são a base da capacidade de localizar fontes sonoras no plano horizontal. A detecção do tom musical também requer a codificação

* N. de R.T. O vazamento de íon referido aqui é a condutância de K^+ ativada por baixas voltagens, citada anteriormente.

da estrutura temporal fina dos sons, mas ainda não se sabe se tal informação é transmitida pelas células-polvo, pelas células em arbusto ou por uma combinação de vias de transmissão.

Células estreladas individuais detectam a intensidade de dentro de uma faixa estreita de frequências e, como uma população, elas fornecem uma representação contínua do espectro da energia sonora. Essas células são precisamente afinadas, sendo estimuladas por somente em torno de 10 fibras do nervo coclear. Excitação por pró-ação através de outras células estreladas com ajuste de frequência similar, e o aumento da aferência, por meio de receptores do tipo NMDA, compensa adaptações e obscurece a estrutura fina do som codificado pelas aferências do nervo coclear, mas permite que a taxa de disparo tônica das células represente a intensidade dos sons para os quais elas estão sintonizadas. A inibição de faixas de frequências adjacentes aumenta a codificação pelas células de picos e vales espectrais. As células estreladas monitoram modulações na intensidade em uma escala de décimos de milissegundo, o que é reconhecidamente importante para o entendimento da fala.

O núcleo coclear dorsal integra a informação acústica com a somatossensorial usando informações espectrais para localizar sons

Em mamíferos, as fibras do nervo coclear estendem-se até uma porção estratificada do núcleo coclear dorsal (Figura 31-4A, B). Esse núcleo recebe aferências de dois sistemas de neurônios que se projetam para diferentes camadas.

A camada molecular mais externa é o destino final de um sistema paralelo de fibras, os axônios não mielinizados das células granulares, que estão espalhadas dentro e em torno dos núcleos cocleares. As fibras paralelas terminam em interneurônios que guardam uma forte semelhança com os do cerebelo. Esse sistema transmite informações somatossensoriais, vestibulares e auditivas de regiões espalhadas do encéfalo à camada molecular.

A camada profunda é o destino final das fibras do nervo coclear, as quais levam a informação acústica, direta e indiretamente, através das células estreladas do núcleo coclear ventral. Os contactos aferentes do nervo coclear são organizados tonotopicamente em lâminas de isofrequência, que se dispõem em ângulos retos às fibras paralelas.

Aferências de ambos os sistemas de fibras convergem para os neurônios principais do núcleo coclear dorsal, as células fusiformes. As fibras paralelas estimulam as células fusiformes em seus dendritos apicais espinhosos, na camada molecular, em sinapses plásticas, enquanto as fibras do nervo coclear e as células estreladas do núcleo coclear ventral estimulam as células fusiformes em seus dendritos lisos basais, na camada profunda, em sinapses que têm pouca plasticidade. Ambos os sistemas de fibras também inibem as células fusiformes por meio de interneurônios inibitórios.

Eric Young e colaboradores propuseram que o núcleo coclear dorsal ajuda os mamíferos a interpretar informações espectrais para a localização de fontes sonoras. Quando os animais movem a cabeça ou as orelhas, ou caminham, eles afetam o ângulo de incidência dos sons nas orelhas, mesmo quando a fonte sonora se mantém estática. Para fazer uso pleno das informações espectrais, os animais devem diferenciar as informações previsíveis que são produzidas por seu próprio movimento daquelas, mais interessantes, que não são previsíveis e que os informam sobre a localização de fontes sonoras externas. As informações somatossensorial e vestibular sobre a posição da cabeça e das orelhas, assim como a informação descendente dos níveis mais altos do sistema nervoso sobre os movimentos do próprio animal, podem servir para identificar as informações previsíveis. As células fusiformes, portanto, relacionam as informações espectrais recebidas através das camadas profundas com as informações previsíveis recebidas através da camada molecular.

Entre os vertebrados, apenas os mamíferos possuem núcleos cocleares dorsais e somente os mamíferos têm mostrado fazer uso de informações espectrais. A maioria dos pássaros e répteis ouve até apenas 5 kHz, o que corresponde a um comprimento de onda de 6,8 cm. Sons com comprimento de onda que excedem 7 cm não interagem com cabeças que tenham menos de 2 cm de largura e, portanto, não fornecem informações espectrais. Por outro lado, seres humanos escutam até 20 kHz, correspondendo a um comprimento de onda de 1,7 cm; cães e gatos ouvem até cerca de 50 kHz, e camundongos e morcegos ouvem até 100 kHz. Os comprimentos de onda desses sons de alta frequência são pequenos em relação às dimensões das cabeças e orelhas e, portanto, fornecem informações espectrais úteis.

O complexo olivar superior de mamíferos contém circuitos separados para detectar o tempo interauricular e diferenças de intensidade

Em muitos vertebrados, incluindo mamíferos e pássaros, os neurônios do complexo olivar superior comparam a atividade das células nos núcleos cocleares bilaterais para localizar fontes de som. Circuitos diferentes detectam o tempo interauricular e diferenças de intensidade.

A oliva superior medial gera um mapa de diferenças de tempo interauriculares

As diferenças nos tempos de chegada do som às orelhas não são representadas na cóclea. Em vez disso, um mapa de fase interauricular é criado na oliva superior medial pela comparação do tempo de disparo em resposta a sons

Figura 31-4 (Página ao lado) **As células dos núcleos cocleares obtêm informações acústicas das distintas propriedades eletrofisiológicas de fibras nervosas cocleares individuais.**
A. Os terminais ao longo do comprimento de cada fibra do nervo coclear no núcleo coclear ventral diferem em tamanho e forma, refletindo diferenças em seus alvos. Grandes botões terminais formam sinapses em células em arbusto; botões menores contactam células estreladas e células-polvo. As fibras nervosas estão codificadas por cores, como na Figura 30-3: a **fibra amarela** codifica as frequências mais elevadas, e a **fibra vermelha** codifica as frequências mais baixas. (Adaptada, com permissão, de Cajal, 1909.)
B. Uma camada de células granulares separa o núcleo coclear ventral não estratificado (**bege**) do núcleo coclear dorsal estratificado (**marrom**). No núcleo coclear dorsal, os corpos celulares de células granulares e fusiformes mesclam-se em uma região entre a camada molecular externa e a camada profunda. Fibras do nervo coclear, com sua frequência codificada em cores como na parte A, terminam em ambos os núcleos, mas com diferentes padrões de convergência sobre as células principais. Cada célula em arbusto, estrelada e fusiforme recebe sinais de entrada de poucas fibras do nervo auditivo, sendo fortemente associadas a uma frequência sonora (afinadas), enquanto cada célula-polvo é contactada por muitas fibras do nervo auditivo, sendo sensíveis a uma faixa mais ampla de frequências.
C. Diferenças nas propriedades elétricas intrínsecas das células principais dos núcleos cocleares são refletidas nos padrões de variação de voltagem nas células. Quando despolarizadas, as células estreladas e fusiformes disparam potenciais de ação repetitivos, enquanto condutâncias ativadas por baixa voltagem previnem os disparos repetitivos de células em arbusto e células-polvo. A baixa resistência de entrada das células em arbusto e das células-polvo, na faixa de voltagem de despolarização, faz as alterações de voltagem nessas células ocorrerem rapidamente, mas também faz essas alterações serem pequenas; o aumento e a queda das alterações de voltagem nas células estreladas e fusiformes são mais lentos. Correntes sinápticas também produzem diferentes potenciais sinápticos. Esses potenciais são breves nas células-polvo e nas células em arbusto, porém mais duradouros nas estreladas e nas fusiformes. As respostas sinápticas breves nas células em arbusto e nas células-polvo requerem correntes sinápticas maiores, mas codificam os aspectos temporais dos sinais de entrada do nervo auditivo com mais fidelidade do que as respostas mais duradouras das células estreladas ou das fusiformes. (Reproduzida, com permissão, de N. Golding.)

nas duas orelhas. Os sons chegam à orelha mais próxima antes que atinjam a orelha mais distante, com as diferenças de tempo interauricular estando diretamente relacionadas com a localização da origem dos sons no plano horizontal.

As fibras do nervo coclear sintonizadas a frequências abaixo de 4 kHz e seus alvos, as células em arbusto, codificam sons ao disparar em fase com as ondas de pressão. Essa propriedade é conhecida como *sincronia de fase*. Embora neurônios individuais possam não disparar em alguns ciclos, a população de neurônios consegue representar a estrutura fina das ondas sonoras ao disparar em cada ciclo. Ao fazerem isso, esses neurônios codificam informação sobre o tempo de chegada de sinais aferentes em cada ciclo do som. Sons que chegam de um lado evocam disparos em sincronia de fase que ocorrem consistentemente antes na orelha mais próxima do que na mais distante, resultando em diferenças de fase interauriculares (Figura 31-5A).

Lloyd Jeffress, em 1948, sugeriu que um arranjo de detectores de sinais aferentes coincidentes oriundos das duas orelhas, transmitido por *linhas de retardo* e composto por axônios com comprimentos sistematicamente diferentes, poderia formar um mapa de diferenças de tempo interauriculares e, portanto, um mapa da localização da origem dos sons (Figura 31-5B). Em tal circuito, retardos na condução compensariam para a chegada prematura do som na orelha mais próxima. Os retardos no tempo interauricular aumentam sistematicamente à medida que os sons se movem da linha média para o lado, resultando em disparos coincidentes mais próximos da extremidade do arranjo de neurônios.

Tais arranjos neuronais foram, de fato, encontrados na estrutura homóloga ao núcleo olivar superior medial da coruja-de-igreja (ou coruja-das-torres). Mamíferos e galinhas usam uma variante desse arranjo neuronal. Os neurônios principais da oliva superior medial formam uma lâmina de uma ou poucas células de espessura, em cada lado da linha média. Cada neurônio possui dois "tufos" de dendritos, um deles estendendo-se para a face lateral da lâmina, e o outro projetando-se para a face medial da lâmina (Figura 31-5C). Os dendritos localizados na face lateral são conectados com grandes células em arbusto esféricas do núcleo coclear ipsilateral, enquanto os dendritos na face medial recebem sinapses de grandes células em arbusto esféricas, que correspondem às de frequência similar no núcleo coclear contralateral. Os axônios das células em arbusto terminam na oliva superior medial contralateral, com linhas de retardo, exatamente como Jeffress havia sugerido, mas os ramos que inervam a oliva superior medial ipsilateral são de comprimento igual (ver Figura 31-5C).

Cada oliva superior medial recebe aferências coincidentes das duas orelhas somente quando os sons são oriundos da metade contralateral do espaço. À medida que as fontes sonoras se movem da linha média para o ponto mais lateral do lado contralateral da cabeça, a chegada dos sons na orelha contralateral, que ocorre mais cedo, necessita ser compensada por linhas de retardo sucessivamente maiores. O resultado é que os sinais aferentes das duas orelhas acabam coincidindo em regiões cada vez mais posteriores da oliva superior medial, formando, assim, um mapa de fase interauricular. Achados recentes indicam que a inibição que é imposta a essas aferências excitatórias desempenha um papel importante no aumento da precisão do mapa da fase interauricular.

Ao responderem à fase interauricular, neurônios individuais da oliva superior medial fornecem informação ambígua sobre as diferenças de tempo interauriculares. Ambiguidades de fase são resolvidas quando os sons têm energia em frequências múltiplas, como ocorre com a maioria dos sons naturais. A lâmina de neurônios da oliva superior medial forma uma representação de fase interauricular ao longo da dimensão rostrocaudal, mas sua inervação tonotópica pelas células em arbusto impõe uma organização tonotópica na dimensão dorsoventral. Sons que contêm energia em frequências múltiplas evocam disparos coincidentes máximos de neurônios em uma coluna dorsoventral única, o que localiza fontes sonoras com precisão.

Assim, cada oliva superior medial forma um mapa da localização das fontes sonoras no hemicampo contralateral. A diferença marcante entre esse mapa espacial e aqueles de outros sistemas sensoriais é que esse mapa não é o resultado do arranjo espacial de aferências, como os mapas somatossensoriais e retinotópico, mas é inferido pelo encéfalo a partir de cálculos realizados nas vias aferentes.

A oliva superior lateral detecta diferenças de intensidade interauriculares

Sons com comprimentos de onda que são similares ou menores que a cabeça são defletidos por ela, fazendo a intensidade na orelha mais próxima ser maior do que aquela que atinge a orelha mais distante. Em seres humanos, intensidades interauriculares podem diferir para sons que têm frequências maiores que cerca de 2 kHz. As diferenças interauriculares produzidas por tal *sombra sonora* pela cabeça são detectadas por um circuito neuronal que inclui o núcleo medial do corpo trapezoide e a oliva superior lateral.

Embora a oliva superior lateral não forme um mapa da localização dos sons no plano horizontal, ela realiza o primeiro de vários passos integrativos que usam diferenças de intensidade interauriculares para localizar os sons. Neurônios desse núcleo realizam um balanço entre a aferência

Figura 31-5 **(Página ao lado) As diferenças de tempo interauricular localizam fontes sonoras no plano horizontal.**

A. Quando um som, como um tom puro, é emitido no lado direito, a orelha direita detecta o som antes que a esquerda. A diferença no tempo de chegada do som nas duas orelhas é o tempo de retardo interauricular (TRI). Fibras do nervo coclear e seus alvos, as células em arbusto, disparam em fase com mudanças na pressão do som. Embora os neurônios, de forma individual, possam eventualmente ignorar alguns ciclos de som, a população de células em arbusto codifica os aspectos temporais dos sons de baixa frequência e sua frequência a cada ciclo. A comparação dos aspectos temporais dos potenciais de ação das células em arbusto nos dois lados (**linhas pretas inclinadas**) revela os TRIs.

B. As diferenças de tempo interauricular podem ser detectadas por meio de linhas de retardo. Se axônios possuírem comprimentos sistematicamente diferentes, seus potenciais de ação atingirão os terminais nervosos mais próximos antes dos mais distantes. Um arranjo de neurônios que detecta aferências coincidentes a partir das linhas de retardo pode produzir um mapa de TRIs. Quando o som vem da direita, os potenciais de ação oriundos da orelha direita devem ser atrasados para compensar o fato de que eles chegam antes do que os da esquerda para permitir que os sinais a partir da direita e da esquerda coincidam em um dos lados do arranjo (**célula cor de mostarda**). Tal mecanismo de linhas de retardo foi encontrado no núcleo laminar da coruja-de-igreja, o homólogo do núcleo olivar superior medial.

C. Os mamíferos usam linhas de retardo no lado contralateral apenas para formar um mapa de diferenças de tempo interauricular. Os neurônios "de dois tufos" do núcleo olivar superior medial formam uma lâmina que está em contacto na face lateral com células em arbusto do núcleo coclear ipsilateral e, na face medial, com células em arbusto do núcleo coclear contralateral. No lado ipsilateral, os ramos do axônio da célula em arbusto são do mesmo tamanho e, assim, causam correntes sinápticas em seus alvos na oliva superior medial simultaneamente. No lado contralateral, os ramos do axônio causam correntes sinápticas primeiro nas regiões anteriores, mais próximas da linha média, e, progressivamente, nas regiões mais posteriores. Os neurônios pós-sinápticos podem detectar estímulos excitatórios sincrônicos apenas quando os sons surgem a partir da metade contralateral do espaço. Quando os sons surgem do lado direito, sua chegada antecipada na orelha direita é compensada pela chegada mais tardia em neurônios da região posterior da oliva superior medial esquerda (a **célula cor de mostarda** ativada por um som bastante à direita, como mostrado na parte B). Quando os sons são oriundos da frente, e não há diferença de tempo interauricular, os neurônios da extremidade anterior da oliva superior medial são ativados sincronicamente por ambos os lados. Portanto, cada oliva superior medial forma um mapa de onde os sons surgem no hemicampo contralateral. (Adaptada, com permissão, de Yin, 2002).

excitatória, proveniente das pequenas células em arbusto esféricas e das células estreladas do núcleo coclear ventral ipsilateral, e a aferência inibitória de uma via dissináptica, que inclui as células em arbusto globulares do núcleo coclear ventral contralateral e os neurônios principais do núcleo medial ipsilateral do corpo trapezoide (Figura 31-6). Os sons oriundos da região ipsilateral geram uma ativação relativamente forte e uma inibição relativamente fraca, enquanto aqueles que são oriundos da região contralateral geram maior inibição do que ativação. Diferenças na localização das fontes sonoras que geram diferenças no balanço entre ativação e inibição se refletem na frequência de disparos dos neurônios na oliva superior lateral. Esses neurônios são então ativados de maneira mais forte por sons oriundos do hemicampo ipsilateral do que por aqueles oriundos do hemicampo contralateral.

A força relativa das aferências inibitórias e excitatórias varia na população das células da oliva superior lateral e, portanto, na diferença de nível interauricular que as faz parar de disparar. Embora nenhum neurônio individual seja precisamente sintonizado para determinada diferença de intensidade interauricular, a combinação de disparos de uma variedade de neurônios com diferentes limites de silenciamento transmite a informação necessária, por meio de um código de população.

Para se equilibrar a ativação e a inibição evocadas pelo mesmo som, a ativação ipsilateral e a inibição contralateral devem chegar aos neurônios da oliva superior lateral ao mesmo tempo. Portanto, a ativação que chega por meio de uma conexão monossináptica do núcleo coclear ventral ipsilateral deve chegar ao mesmo tempo que a inibição, que chega do núcleo coclear contralateral por meio de uma via dissináptica. É provavelmente por essa razão que os axônios das células em arbusto globulares são excepcionalmente grandes; suas sinapses com as células principais do núcleo medial do corpo trapezoide são os grandes cálices de Held, que produzem respostas sinápticas com retardos curtos e precisos do ponto de vista temporal. Os axônios das pequenas células em arbusto esféricas e das células estreladas cocleares, que levam ativação ipsilateral, são menores do que aqueles das células em arbusto globulares e, portanto, conduzem mais lentamente.

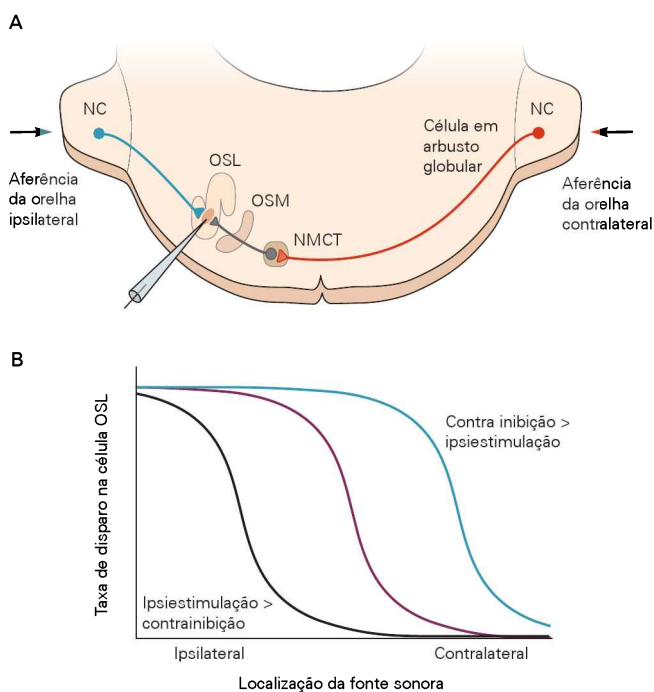
Os cálices de Held, terminais das células em arbusto globulares, cercam os corpos celulares dos neurônios do corpo trapezoide de modo tão significativo que chamaram a atenção dos primeiros anatomistas e dos biofísicos modernos. Um único terminal somático libera neurotransmissor em um grande número de sítios de liberação e gera grandes correntes sinápticas. A possibilidade de se realizarem registros confiáveis da pré- e da pós-sinapse permitiu que fossem estudados, em detalhe, os mecanismos de transmissão nessa sinapse (ver Capítulo 12).

Sinais eferentes do complexo olivar superior fornecem retroalimentação para a cóclea

Embora os sistemas sensoriais sejam majoritariamente aferentes, trazendo informações sensoriais para o encéfalo, estudos recentes têm mostrado que ocorre importante regulação eferente em muitos níveis do sistema auditivo, incluindo uma sinalização eferente do complexo olivar superior, no tronco encefálico, para a cóclea.

Figura 31-6 As diferenças de intensidade interauricular localizam fontes sonoras no plano horizontal.

A. As células principais do núcleo olivar superior lateral (**OSL**) recebem aferências excitatórias do núcleo coclear (**NC**) ipsilateral e aferências inibitórias do NC contralateral. Um corte coronal do tronco encefálico de um gato ilustra as conexões anatômicas. Pequenas células em arbusto esféricas e células estreladas no NC ventral ipsilateral proveem estimulação de forma direta. Células em arbusto globulares do NC ventral contralateral projetam-se através da linha média e estimulam neurônios do núcleo medial do corpo trapezoide (**NMCT**) por grandes terminais sinápticos, os cálices de Held. As células do NMCT inibem neurônios, tanto da oliva superior lateral quanto da oliva superior medial (**OSM**). Para que os neurônios da oliva superior lateral comparem a intensidade do mesmo som, a chegada da aferência excitatória ipsilateral deve coincidir com a chegada da aferência inibitória contralateral, em termos temporais. Para que isso ocorra, as células em arbusto globulares possuem axônios particularmente grandes, e a transmissão sináptica através de um cálice de Held no NMCT é forte, fazendo o atraso sináptico ser curto e invariável do ponto de vista temporal.

B. O disparo de neurônios na oliva superior lateral reflete um equilíbrio entre estimulação ipsilateral e inibição contralateral. Para qualquer neurônio, quando sons surgem do lado ipsilateral, a estimulação é relativamente mais forte, e a inibição é relativamente mais fraca do que quando os sons surgem do lado contralateral. A transição entre a dominância da estimulação e da inibição varia entre os neurônios (**preto**, **bordô**, **azul**), de modo que os disparos de uma população de neurônios reflete a localização da fonte sonora.

Neurônios olivococleares formam uma alça de retroalimentação do complexo olivar superior para as células ciliadas da cóclea. Seus corpos celulares situam-se em torno de densos agregados de corpos celulares nos núcleos olivares. Dois grupos de neurônios olivococleares distintos têm sido observados em mamíferos. Os neurônios olivococleares mediais têm axônios mielinizados que terminam bilateralmente nas células ciliadas externas; os neurônios olivococleares laterais têm axônios não mielinizados que terminam ipsilateralmente nas fibras aferentes associadas às células ciliadas internas.

A maioria dos neurônios olivococleares mediais, com corpos celulares que se situam medial e ventralmente dentro do complexo olivar, projeta seus axônios para a cóclea contralateral (Figura 31-7), mas muitos também inervam a cóclea ipsilateral. Esses neurônios colinérgicos atuam sobre as células ciliadas por meio de uma classe especial de receptores colinérgicos nicotínicos, formados por subunidades $\alpha 9$ e $\alpha 10$. Íons cálcio que entram através desses canais ativam canais de K^+ que hiperpolarizam as células ciliadas externas. Esses neurônios, portanto, medeiam a retroalimentação negativa e são biaurais, sendo estimulados predominantemente, mas não exclusivamente, por células estreladas do núcleo coclear ventral contralateral. Ramos colaterais dos neurônios olivococleares terminam nas células estreladas do núcleo coclear, atuando em receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos convencionais, formando uma alça de retroalimentação excitatória. A atividade dessas fibras eferentes aumenta a representação de sinais no ruído, diminui a sensibilidade da cóclea e protege-a de dano por sons muito intensos.

Neurônios olivococleares laterais, com corpos celulares que se situam na oliva superior lateral ou em torno dela, enviam seus axônios não mielinizados exclusivamente para a cóclea ipsilateral, onde eles terminam nas fibras aferentes das células ciliadas internas. Essas eferências equilibram a excitabilidade das fibras do nervo coclear nas duas orelhas.

Vias do tronco encefálico convergem para o colículo inferior

O colículo inferior ocupa uma posição central na via auditiva de todos os animais vertebrados, pois todas as vias auditivas que ascendem pelo tronco encefálico convergem

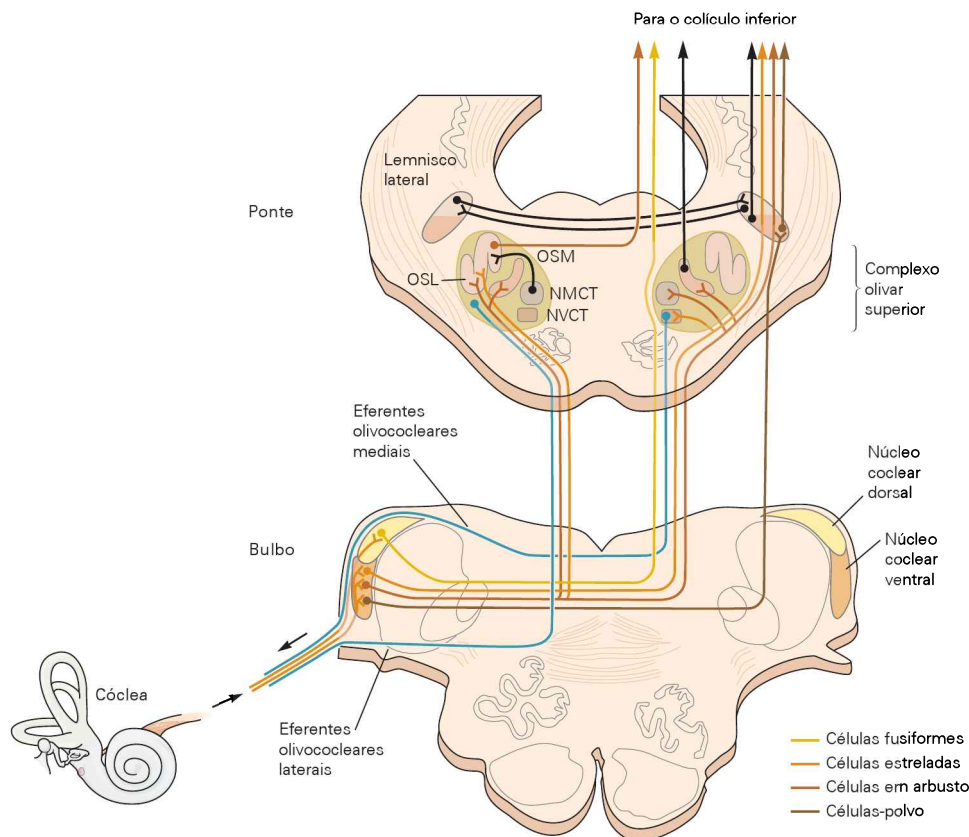



Figura 31-7 Componentes principais das vias auditivas ascendentes e descendentes. As principais conexões entre os núcleos que formam o início da via auditiva são mostradas; uma vez que a via auditiva é simétrica bilateralmente, apenas um lado é ilustrado. A via ascendente começa na cóclea e avança por várias vias paralelas, através dos núcleos cocleares do tronco encefálico: os núcleos cocleares, o complexo olivar superior e os núcleos ventral e dorsal do lemnisco lateral. Esses sinais convergem no colículo inferior, que se projeta para o corpo geniculado medial do tálamo e daí para o córtex cerebral (ver Figura 31-2). Algumas vias são excitatórias (**linhas coloridas**) e outras são inibitórias (**linhas pretas**). Esses mesmos núcleos também estão interconectados por vias descendentes (**linhas azuis**) e por projeções comissurais. (**OSL**, oliva superior lateral; **NMCT**, núcleo medial do corpo trapezoide; **OSM**, oliva superior medial; **NVCT**, núcleo ventral do corpo trapezoide.)

para essa estrutura (Figura 31-7). As fontes mais importantes de atividade excitatória são as células estreladas do núcleo coclear ventral contralateral, as células fusiformes do núcleo coclear dorsal contralateral, as células principais da oliva superior medial ipsilateral e da oliva superior lateral contralateral, as células principais dos núcleos dorsais ipsilaterais e contralaterais do lemnisco lateral, as conexões comissurais do colículo inferior contralateral e as células piramidais na camada V do córtex auditivo. Fontes importantes de inibição incluem os núcleos do lemnisco lateral, a oliva superior lateral ipsilateral, o núcleo paraolivar superior e o colículo inferior contralateral.

O colículo inferior de mamíferos é subdividido em núcleo central, córtex dorsal e córtex externo. O núcleo central é organizado tonotopicamente. Todos os neurônios em cada lâmina possuem frequências ótimas semelhantes. Frequências baixas são representadas dorsolateralmente, enquanto frequências altas são representadas ventromedialmente. Um mapeamento fino tem mostrado que a organização tonotópica é descontínua; a separação entre as melhores frequências corresponde a faixas críticas medidas psicofisicamente de cerca de um terço de oitava. Embora o núcleo central seja organizado tonotopicamente, a amplitude espectral das aferências desses neurônios é mais ampla do que nos estágios anteriores na via auditiva. A inibição aguça a sintonia de frequência dos neurônios excitatórios do colículo inferior, e a sintonia pode ser modulada ainda por projeções descendentes do córtex.

Muitos neurônios do núcleo central levam informação sobre a localização de fontes sonoras. A maior parte dessas células é sensível ao tempo interauricular e a diferenças de intensidade, as quais são reconhecidamente informações essenciais para localizar sons no azimute. Os neurônios são também sensíveis a informações espectrais que localizam sons no plano vertical (ver Figura 31-1B). Para localizar sons com precisão, os animais devem ignorar os sons refletidos de superfícies adjacentes, que chegam após a onda sonora direta inicial. Experimentos psicofísicos têm mostrado que os mamíferos suprimem todas as versões, exceto as iniciais, um fenômeno denominado *efeito de precedência*. Correlatos fisiológicos desse efeito têm sido medidos no colículo inferior, onde a inibição suprime reflexões simuladas de sons.

A informação sobre a localização do som oriunda do colículo inferior cria um mapa espacial do som no colículo superior

O colículo superior não é somente um ponto de convergência, mas um ponto de ramificação para as vias ascendentes, ou de eferência da informação auditiva. Neurônios do núcleo central projetam-se para o tálamo, e também para o córtex externo do colículo inferior e para o núcleo do bráquio do colículo inferior, sendo que ambos se projetam para o colículo superior (ou teto óptico, em pássaros).

O colículo superior é crucial para orientar os movimentos reflexos da cabeça e dos olhos em direção aos sinais acústicos e visuais no espaço. Quando atingem o colículo superior, os sinais acústicos biaurais e os sinais espectrais monoaurais que determinam a localização do som em mamíferos se juntam para gerar um mapa espacial do som, um mapa auditivo no qual neurônios são associados a direções específicas do som. Essa convergência é crítica, uma vez que o nível biaural e as diferenças de tempo, sozinhos, não podem codificar a posição de uma fonte sonora no espaço de modo inequívoco. Os sinais espectrais que fornecem informação sobre a localização vertical são essenciais. Diferentes locais no plano vertical podem dar origem a diferenças idênticas de intensidade ou de tempo interauricular. Tal mapa espacial é formado tanto em pássaros como em alguns mamíferos (Figura 31-8). Em furões e porcos-da-índia, representações topográficas dos locais do som no plano horizontal são encontradas no córtex externo e no núcleo do bráquio do colículo inferior.

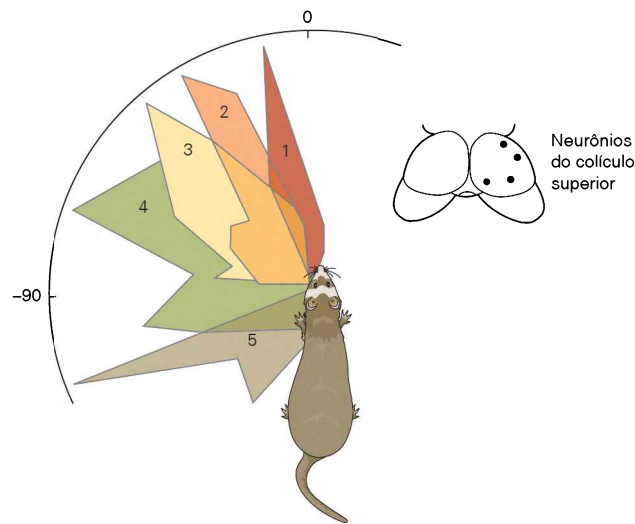
Dentro do colículo superior, o mapa auditivo é congruente com mapas do espaço visual e da superfície corporal. De maneira diferente dos mapas visual e somatossensorial, o mapa auditivo é computado a partir de uma combinação de informações que identificam a posição específica de uma fonte sonora no espaço, e não tem como base a superfície receptora periférica.

Os neurônios auditivos, visuais e somatossensoriais do colículo superior convergem para vias eferentes que inervam uma mesma estrutura que controla os movimentos de orientação dos olhos, da cabeça e das orelhas. Os circuitos motores do colículo superior são mapeados com respeito a alvos motores no espaço, sendo alinhados com os mapas sensoriais. Tal correspondência motora-sensorial facilita a orientação sensorial de movimentos.

As vias mesencefálicas envolvidas na localização de sons são sensíveis às experiências no início da vida

As informações auditivas para a localização dos sons variam tanto entre indivíduos como no próprio indivíduo, em função de diferenças no tamanho e no formato da cabeça e das orelhas. Além disso, a representação dessas informações também pode variar durante o desenvolvimento e com as mudanças que ocorrem no encéfalo em função do envelhecimento. O sistema neural de localização de sons, em especial o das corujas-de-igreja, tem sido um modelo importante para o estudo da plasticidade sináptica no encéfalo.

Além dos estudos sobre o desenvolvimento normal da localização de fontes sonoras, manipulações artificiais da experiência sensorial têm sido particularmente reveladoras. Em mamíferos adultos e pássaros, a oclusão de um orelha com um tampão altera as informações acústicas biaurais e causa uma imprecisão na localização de fontes sonoras pela outra orelha. Quando essas manipulações das fontes sonoras são realizadas em uma coruja jovem, o animal desenvolve uma desorientação inicial, mas recupera a capacidade de se orientar com precisão após algumas semanas. Tal recuperação é acompanhada por uma mudança na sintonia dos neurônios auditivos do colículo às informações anormais que resultam do uso do tampão na orelha. Se o tampão é removido após a adaptação, a coruja inicialmente comete mais erros de orientação na direção oposta, mas recupera de modo gradual o comportamento preciso, bem como o mapa espacial normal do som no encéfalo.

A Sintonia direcional dos neurônios no furão

B Sintonia direcional de um neurônio na coruja-de-igreja

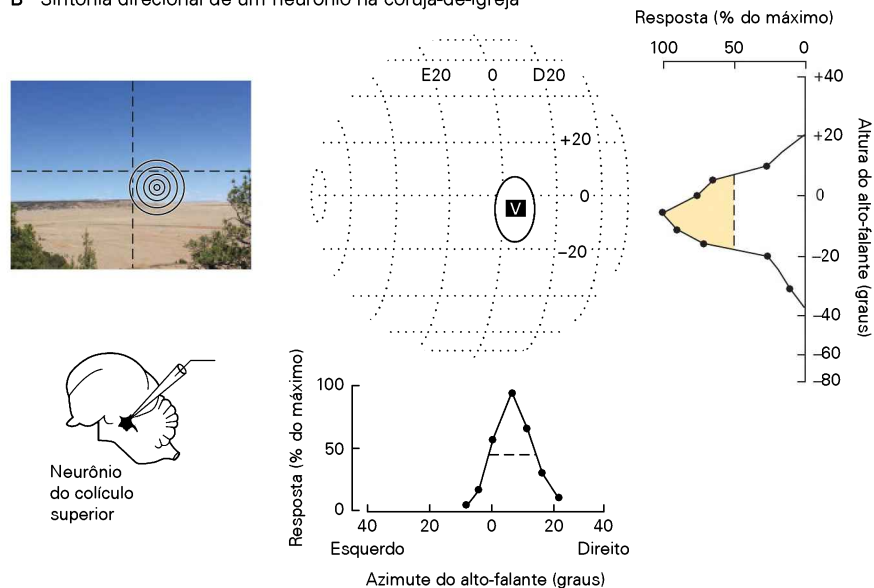



Figura 31-8 Localização do som no colículo superior. A. Os neurônios do colículo superior do furão são ajustados direcionalmente ao som no plano horizontal. As áreas coloridas representam os perfis de frequência de disparo dos neurônios coliculares 1 a 5, em função de onde os sons estão localizados e traçados em coordenadas polares, tendo como centro a cabeça. A figura menor inserida mostra a localização, no colículo, dos neurônios cujo registro é mostrado. Note-se que o neurônio 1 responde melhor aos sons localizados na frente do animal, enquanto as respostas dos neurônios que estão localizados na região progressivamente mais caudal do colículo aumentam, à medida que os sons se originam mais contralateralmente. A localização do som inicia-se na frente do animal, a 0 graus, e move-se contralateralmente até um ponto que excede –90 graus. (Modificada, com permissão, de King, 1999.)

B. As respostas normalizadas de um neurônio do colículo superior da coruja-de-igreja a salvas de ruído apresentadas em vários locais ao longo do horizonte ou em várias elevações são mostradas em gráficos abaixo e à direita, respectivamente. As áreas amarelas nessas curvas de sintonia mostram onde as respostas são maiores que 50% do máximo. A sensibilidade do neurônio a uma determinada localização ao longo do horizonte, bem como uma elevação em particular, cria uma área auditiva ótima no espaço para esse neurônio, mostrada como a elipse marcada com "V" em um gráfico de localizações espaciais, tendo como referência um ponto bem em frente à coruja. O neurônio também responde a estímulos visuais da mesma área no espaço. A fotografia ilustra a área ótima do neurônio no espaço em relação à posição da cabeça; a intersecção das linhas tracejadas indica para onde a cabeça da coruja está apontando; foto reproduzida, com permissão, de Malia Jensen. (Modificada, com permissão, de Cohen e Knudsen, 1999.)

Como as informações auditivas normalmente estão em sintonia com as informações visuais, suas representações também são congruentes no colículo superior (Figura 31-8B). Alterações nas aferências visuais e, portanto, na sincronia normal entre as informações auditivas e visuais também alteram a localização dos sons. Quando realizadas precocemente durante o desenvolvimento, tais manipulações visuais causam mudanças marcantes no mapeamento espacial dos sons pelo colículo. Por exemplo, quando um olho é desviado lateralmente em um furão jovem pela remoção de um músculo extraocular, o mapa auditivo no colículo superior contralateral sofre uma mudança, de modo a manter o alinhamento entre os mapas auditivo e visual.

Em corujas-de-igreja, que não podem movimentar os olhos, foram utilizados, durante a criação desses animais, prismas que desviam o mundo visual horizontalmente, de modo que o campo visual foi experimentalmente desalinhado (Figura 31-9A). Ao longo do curso de semanas, as corujas ajustaram suas respostas de orientação auditivas, de modo que seus movimentos passaram a corresponder à localização do alvo no campo visual alterado. Embora a resposta aos sons possa ser considerada incorreta, considerando somente as informações auditivas, ela se constitui

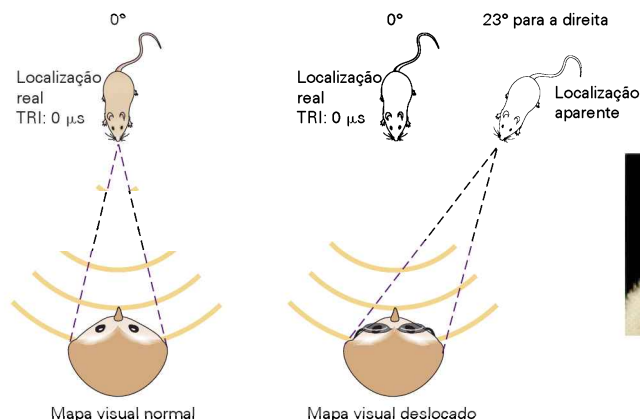
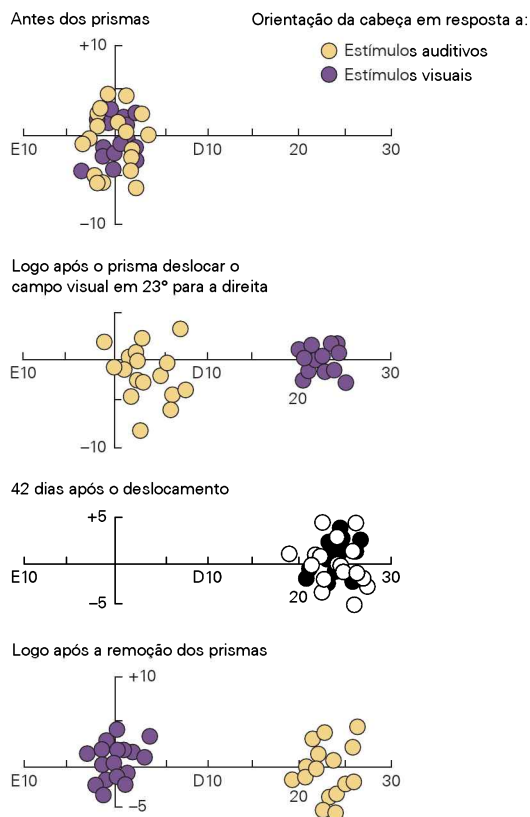



Figura 31-9 A localização do som é sensível à experiência. **A.** Os diagramas mostram a relação normal entre sons e informações visuais para a coruja-de-igreja jovem e a perturbação dessa correspondência pela implantação de prismas, que mudam o campo de visão em 23 graus. Normalmente, quando um camundongo está no centro do campo visual, os sons chegam aos dois orelhas de modo simultâneo; com os prismas, quando o camundongo é visto 23 graus à direita do centro do campo visual, os sons ainda são percebidos como oriundos da verdadeira localização do roedor (0 graus) e estão, portanto, em discordância com a percepção visual. A reinterpretação dos sinais sonoros como deslocados para a direita restabelece a correspondência entre informações visuais e auditivas. (**TRI**, tempo de retardo interauricular.) (Modificada, com permissão, de Brainard e Knudsen, 1993.) **B.** Gráficos dos movimentos da cabeça de uma coruja-de-igreja em resposta a estímulos visuais e auditivos, antes e depois do uso dos prismas. Normalmente, sons e imagens do centro do campo visual (0°, 0°) fazem o animal virar a cabeça para a localização. Quando o animal está equipado com prismas que mudam o campo visual 23 graus para a direita, ele vira a cabeça para a localização central em resposta ao som, mas olha 23 graus para a direita (a localização deslocada) para uma informação visual localizada centralmente. Com o tempo, a coruja muda seus movimentos de cabeça para a direita, em 23 graus, quando ouve um som com localização central, a fim de que eles correspondam aos movimentos da cabeça feitos em resposta às informações visuais deslocadas. O gráfico de movimentos da cabeça logo após a remoção dos prismas, quando os estímulos visuais e auditivos são novamente reais, revela o sítio de plasticidade: o mapeamento sonoro do animal mudou, enquanto o mapa de informações visuais permaneceu inalterado.

em uma resposta adaptativa, uma vez que leva o animal a olhar para a fonte sonora. Paralelamente às mudanças no comportamento, os neurônios dos colículos gradualmente mudam suas respostas às diferenças de tempo interauricular de forma proporcional ao deslocamento no campo visual (Figura 31-9B).

Os mecanismos dessa plasticidade, que podem ser bem gerais, têm sido amplamente estudados por Eric Knudsen e colaboradores. O mapa auditivo do núcleo central do colículo inferior não muda em corujas jovens criadas com prismas. Contudo, conexões axonais ordenadas do núcleo central para o núcleo externo brotam de modo gradual, formando uma via que representa a recém-aprendida diferença temporal interauricular (Figura 31-10). As eferências originais do núcleo central persistem, mas são ativamente suprimidas por conexões inibitórias GABAérgicas. A manutenção das conexões funcionais antigas parece ser responsável pelo rápido restabelecimento da sintonia normal que ocorre quando os prismas são removidos.

Os experimentos com prismas ilustram como a visão desempenha um papel dominante nas mudanças da função sináptica no sistema auditivo. O fato de que uma pequena lesão do colículo superior previne as alterações sinápticas na área correspondente do colículo inferior induzidas pela colocação do prisma é uma evidência adicional desse papel dominante. É provável que os mesmos sinais instrutivos do colículo superior orientem a transformação de sinais auditivos em um mapa espacial bem alinhado de sons durante o desenvolvimento normal.

Um aspecto marcante da plasticidade em pássaros e mamíferos é a sensibilidade do mapa espacial à idade do animal. Como em muitos outros sistemas, existe um período crítico no qual a experiência sensorial alterada pode alterar o encéfalo e o comportamento. Alterações adaptativas importantes no comportamento de orientação são observadas em corujas, furões e porcos-da-índia jovens, mas não são comuns em adultos. Entretanto, o aprendizado em animais jovens aumenta a capacidade de plasticidade quando atingem a idade adulta. Se corujas jovens são submetidas a um período de deslocamento do campo visual por prismas, que depois são retirados, tornando a visão normal novamente, elas são capazes de reaprender o mapa deslocado e o comportamento correspondente ao serem expostas ao mesmo deslocamento por prisma quando adultas. Contudo, seus colículos inferiores não aprendem um mapa ao qual não foram expostas quando eram jovens. O período de aprendizado precoce deixa, portanto, um traço permanente e específico no sistema nervoso.

O estado motivacional do animal também é importante para determinar a maleabilidade do encéfalo. Quando uma coruja-de-igreja adulta, com prismas oculares, se põe a caçar camundongos vivos (uma situação mais motivadora do que as condições de laboratório), ela apresentará comportamentos e plasticidade neural intermediários entre os de uma coruja jovem e os de uma coruja adulta em con-

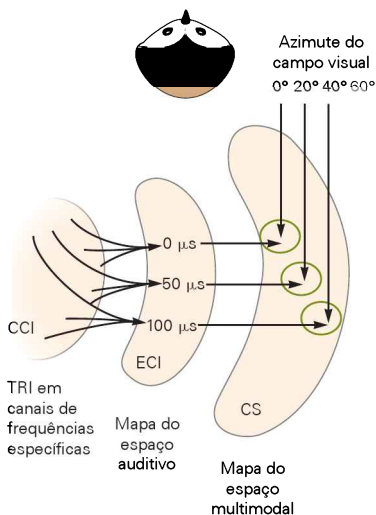
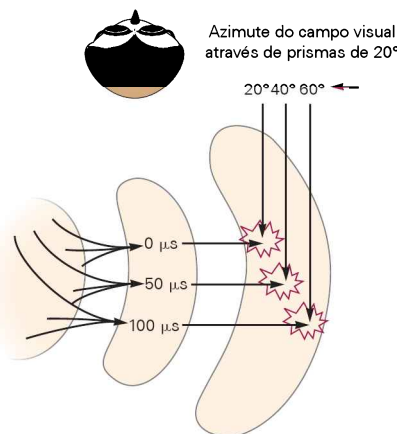
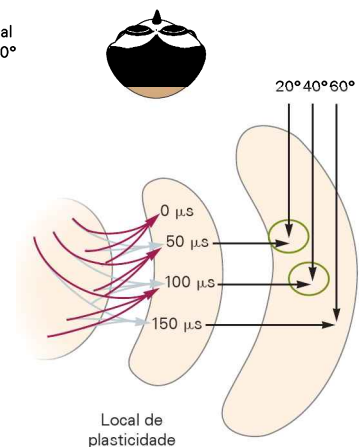



Figura 31-10 Sítio de plasticidade neural na localização do som. A via neural para a localização do som se origina no núcleo central do colículo inferior (**CCI**), estende-se até o núcleo externo do colículo inferior (**ECI**), e daí para o colículo superior (**CS**), também conhecido como teto óptico. (Modificada, com permissão, de Knudsen, 1999.) **1**. Neurônios sintonizados com tempos de retardo interauricular (**TRIs**) de muitas faixas de frequência diferentes no núcleo central normalmente convergem para o núcleo externo de uma forma topográfica, de modo a criar um mapa sistemático de espaço com base em informações sonoras (aqui apenas o mapa de 0 a 100 μs é mostrado, para simplificar). Esse mapa é então retransmitido para o colículo superior, onde ele está alinhado com o mapa visual (**círculos**). **2**. Na coruja criada usando prismas para deslocar o campo visual, a mudança do campo visual cria, inicialmente, um descompasso entre os mapas auditivo e visual no colículo superior. **3**. Com o tempo, os axônios do colículo inferior brotam colaterais (**bordô**), que criam um mapa deslocado do espaço, dentro do núcleo externo. Esse mapa deslocado, quando retransmitido para o colículo superior, estará agora alinhado com o mapa visual deslocado. As projeções originais persistem, mas são ativamente reprimidas.

dições de laboratório. Aumentos similares na plasticidade sensorial têm sido observados em mamíferos ativamente envolvidos em tarefas que requerem informação sensorial específica. Isso sugere que, de forma importante do ponto de vista clínico, pode-se induzir mais plasticidade no encéfalo de adultos se for empregado um grau elevado de atenção e motivação.

O colículo inferior transmite informação auditiva para o córtex cerebral

A informação auditiva ascende ao córtex cerebral através do tálamo. Os neurônios do colículo inferior projetam-se para o corpo geniculado medial, cujas células principais, por sua vez, projetam-se para o córtex auditivo. As vias que se projetam a partir do colículo inferior incluem uma via lemniscal, ou nuclear, e vias extralemniscais, ou do cinturão. As projeções descendentes do córtex auditivo para o corpo geniculado medial são proeminentes tanto do ponto de vista anatômico como do funcional.

O córtex auditivo mapeia vários aspectos do som

As vias ascendentes auditivas terminam no córtex auditivo, que inclui múltiplas áreas distintas da superfície dorsal do lobo temporal. A projeção mais proeminente é a que se origina na divisão ventral do núcleo geniculado medial e se projeta para o córtex auditivo primário (A1, ou área 41 de Brodmann). Assim como nas estações mais baixas do processamento auditivo, essa região citoarquitetonicamente distinta contém uma representação tonotópica de frequências características: os neurônios são organizados em um mapa sistemático refletindo as frequências que melhor os estimulam. Os neurônios sintonizados para frequências baixas são encontrados na extremidade rostral da região A1, enquanto aqueles que respondem a frequências altas se situam na região caudal (Figura 31-11). Portanto, como os córtices visual e somatossensorial, o córtex auditivo primário contém um mapa refletindo o padrão dos sensores periféricos.

Entretanto, em função de a cóclea codificar apenas a frequência, um mapa unidimensional da periferia distribui-se ao longo da estrutura bidimensional do córtex, com um leve gradiente de frequência em uma direção e contornos de isofrequências ao longo da outra direção. Em muitos animais, sub-regiões do córtex auditivo representando frequências biologicamente relevantes são aumentadas porque recebem muitas aferências, de modo semelhante à grande área do córtex visual primário dedicada a receber as conexões aferentes da fóvea.

Além da frequência, outros aspectos do estímulo auditivo são mapeados no córtex auditivo primário, embora a organização geral seja menos clara e precisa do que aquela para a visão. Neurônios auditivos da região A1 são estimulados pelas aferências de ambas as orelhas (OO), com a aferência contralateral geralmente mais forte do que a contribuição ipsilateral, ou por aferência unilateral (OI). Os neurônios OI são inibidos pela estimulação da orelha oposta. Colunas de somação de atividade de neurônios OO alternam-se com a colunas de supressão de neurônios OI, em especial na porção de alta frequência da região A1, criando

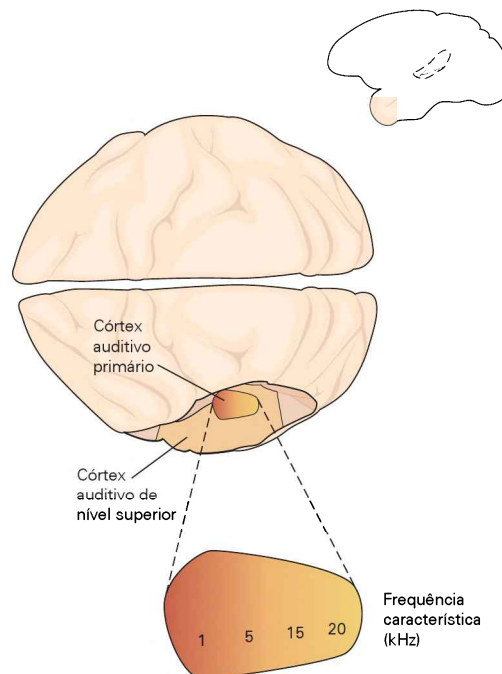



Figura 31-11 O córtex auditivo dos primatas contém muitas áreas primárias e secundárias. A figura expandida mostra o principal mapa tonotópico do córtex auditivo primário. As áreas primárias são circundadas por áreas de processamento de alta ordem (ver Figura 31-13).

um mapa de interações interauriculares em ângulos retos em relação ao eixo de mapeamento tonotópico. Isso divide o córtex auditivo em colunas responsivas a cada frequência audível e cada tipo de interação biaural.

Certos neurônios da região A1 também parecem estar organizados de acordo com uma largura da banda, isto é, de acordo com sua capacidade de responder a uma faixa de frequências mais restrita ou mais ampla. Sub-regiões distintas da região A1 formam agregados de células capazes de sintonizar uma faixa de frequência mais ampla ou mais restrita, com contornos individuais de isofrequência. As conexões sinápticas dentro do córtex cerebral respeitam esses agregados, com neurônios recebendo aferência intracortical primariamente de neurônios com largura de banda e frequências características semelhantes. Essa organização modular de seletividade de largura de banda poderia permitir o processamento redundante de sinais aferentes por filtros neuronais de largura de banda variável, assim como frequências de centro, o que poderia ser útil para a análise de sons spectralmente complexos, como vocalizações espécie-específicas, incluindo a fala.

Vários outros parâmetros são mapeados na superfície de A1, incluindo a latência de resposta neuronal, a percepção do volume do som e sua modulação, e a taxa e a duração da modulação da frequência. Embora ainda não se saiba como esses vários mapas interagem, esse conjunto de parâmetros claramente dota cada neurônio e cada localização de A1 com a capacidade de representar muitas variáveis independentes do som e gerar uma grande diversidade de seletividade neuronal.

Do mesmo modo que nas áreas visuais e somatossensoriais do córtex, a representação sensorial em A1 pode ser modificada em resposta a uma alteração em sua aferência. Após uma perda auditiva periférica, o mapa tonotópico pode ser alterado de tal forma que neurônios originalmente responsivos a sons dentro da faixa de perda auditiva passam a responder a frequências adjacentes. O trabalho de Michael Merzenich e colaboradores tem mostrado que o treinamento comportamental de animais adultos pode também resultar em uma grande reorganização do córtex auditivo, de modo que as frequências mais relevantes do ponto de vista comportamental – aquelas especificamente associadas a atenção ou reforço – passam a ser mais representadas.

As áreas auditivas de animais jovens são particularmente plásticas. Em roedores, a organização de frequências em A1 surge de modo gradual durante o desenvolvimento, a partir de um mapa de frequência precoce e rudimentar. A criação de animais em ambientes acústicos nos quais eles são expostos a pulsos de som repetidos, em uma determinada frequência, resulta na expansão persistente de áreas corticais dedicadas a tal frequência, acompanhada por uma deterioração geral e um aumento do mapa tonotópico. Esse resultado não só sugere que o desenvolvimento de A1 é dependente da experiência, mas levanta a possibilidade de que a exposição precoce a ambientes com sons anormais possa levar ao prejuízo duradouro do processamento sensorial nos níveis mais altos do sistema nervoso central. Um melhor entendimento de como isso acontece (e se isso também é possível em fetos e bebês) pode permitir entender a origem de doenças nas quais o processamento auditivo é prejudicado em nível central, como em muitas formas de dislexia, e desenvolver novos tratamentos. Além disso, a capacidade de induzir alterações sinápticas no córtex auditivo de adultos por meio de aumento da atenção e recompensa traz novas esperanças para a recuperação do encéfalo, mesmo no adulto.

A informação auditiva é processada em várias áreas corticais

A área auditiva primária de mamíferos é cercada por múltiplas regiões distintas, muitas delas também tonotópicas. Essas áreas altamente tonotópicas são semelhantes à região A1 na medida em que elas recebem inervação direta da divisão ventral do núcleo geniculado medial. Como a projeção visual talamocortical principal, essa aferência faz sinapse primariamente com as camadas corticais IIIb e IV. Campos tonotópicos adjacentes possuem uma tonotopia em imagem especular: a direção da tonotopia inverte-se nas regiões limítrofes dos campos.

Calcula-se que entre 7 e 10 áreas secundárias (cinturões) circundem 3 a 4 áreas primárias ou tipo primárias (nucleares) (ver Figura 31-13). Essas áreas corticais recebem aferências das áreas centrais do córtex auditivo e, em alguns casos, dos núcleos talâmicos. Estudos eletrofisiológicos e de imagem têm confirmado que o córtex auditivo primário de seres humanos se localiza no giro de Heschl, no lobo temporal, medialmente à fissura sylviana. Além disso, estudos recentes de ressonância magnética funcional revelaram que, em seres humanos, tal qual em macacos, sons puros ativam primariamente as regiões nucleares, enquanto os neurônios dos cinturões preferem sons complexos, como salvas de um ruído de banda estreita.

Morcegos insetívoros possuem áreas corticais especializadas para aspectos dos sons importantes do ponto de vista comportamental

Embora se assuma, de maneira geral, que as áreas auditivas a montante tenham funções cada vez mais especializadas em relação à audição, o conhecimento sobre as funções dessas estruturas organizadas em série no sistema auditivo é muito menor do que no sistema visual. Em seres humanos, um dos aspectos mais importantes da audição é seu papel no processamento da linguagem, mas sabe-se relativamente pouco sobre como os sons da fala são analisados pelos circuitos nervosos. Novas técnicas de imagem do encéfalo humano estão gradativamente provendo informações sobre a localização das áreas corticais associadas à linguagem (ver Capítulo 60).

A melhor evidência da existência de uma análise especializada de sinais auditivos complexos nas áreas auditivas corticais vem dos estudos com morcegos insetívoros. Esses animais encontram suas presas quase totalmente por meio da *ecolocalização*, ao emitirem pulsos de som ultrassônicos que são refletidos pelos insetos voadores. Os morcegos analisam o tempo de chegada e a estrutura dos ecos para localizar e identificar os alvos, de modo que áreas auditivas separadas são dedicadas ao processamento de diferentes aspectos dos ecos.

Muitos morcegos, como o morcego-de-bigode, estudado por Nobuo Suga e colaboradores, emitem pulsos ecolocalizadores com dois componentes. Um componente de *frequência constante* (FC) inicial consiste em vários sons harmonicamente relacionados, ou *harmônicos*. Esses harmônicos são emitidos de forma estável por dezenas a centenas de milissegundos, de maneira similar aos sons das vogais humanas. O componente de FC é seguido por um som cuja frequência decai abruptamente, denominado componente de *frequência modulada* (FM), que se assemelha às consoantes humanas no que diz respeito à sua característica alteração rápida de frequência (Figura 31-12A).

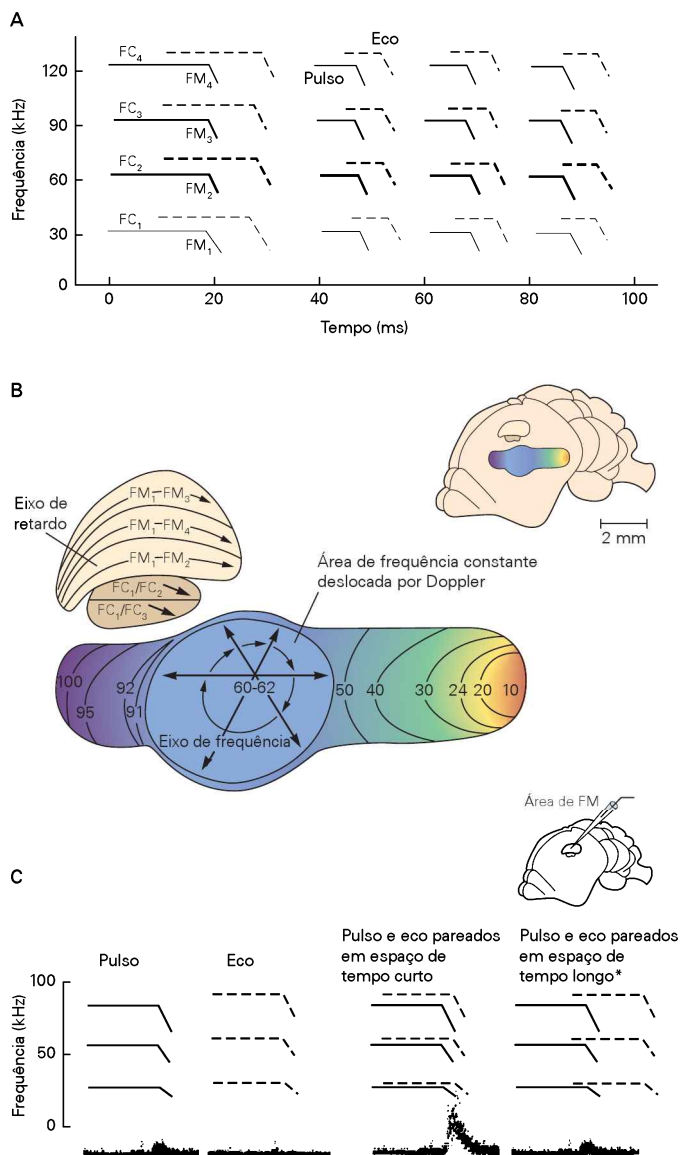
Os sons de FM são usados para determinar a distância até o alvo. O morcego mede o intervalo entre o som emitido e o eco que retorna, o qual corresponde a uma determinada distância, com base na velocidade relativamente constante do som. Neurônios na área de FM-FM do córtex auditivo (Figura 31-12B) respondem preferencialmente a pares de pulso-eco separados por um atraso específico. Além disso, esses neurônios respondem melhor a determinadas combinações de sons do que a sons individuais isolados; tais neurônios são chamados de *detectores de características* (Figura 31-12C). A área de FM-FM possui um arranjo desses detectores, com atrasos preferenciais variando sistematicamente de 0,4 a 18 ms, o que corresponde a distâncias de 7 a 310 cm do alvo, mapeados ao longo da superfície cortical (ver Figura 31-12B). Esses neurônios são organizados em colunas, sendo que cada uma delas responde a uma dada combinação de frequência de estímulo e atraso. Dessa forma, o morcego, tal qual a coruja-de-igreja em seu colículo inferior, consegue repre-

Figura 31-12 O sistema auditivo do morcego possui áreas especializadas para localizar sons.

A. Um sonograma dos chamados (emissões de ondas ultrassônicas) de um animal (**linhas sólidas**) e dos ecos resultantes (**linhas tracejadas**) ilustra os dois componentes do chamado: um sinal prolongado, de frequência constante (**FC**) e harmonicamente relacionado, e outro, caracterizado como um sinal breve de frequência modulada (**FM**). A duração dos chamados diminui à medida que o animal se aproxima de seu alvo.

B. Uma visão do hemisfério cerebral do morcego-de-bigode mostra três áreas funcionais do córtex auditivo. A área de FM é onde a distância do alvo é calculada; a área de FC é onde a velocidade do alvo é calculada, e a área de deslocamento Doppler de FC é especializada na identificação de pequenos objetos voadores. A representação cortical expandida das FCs deslocadas por Doppler na faixa próxima ao segundo harmônico da frequência do chamado (60 a 62 kHz) constitui a "fóvea" acústica.

C. Um neurônio sensível a uma combinação FM-FM não responde de forma significativa a pulsos ou ecos isolados, mas responde intensamente a um pulso e a um eco pareados. No entanto, o neurônio também é sensível à latência entre o pulso e o eco, como pode ser visto no registro da direita, em que o neurônio não responde a uma combinação de pulso-eco, cujo pareamento não é tão próximo. (Modificada, com permissão, de Suga et al., 1983).

* N. de T. Pareamento mais difícil de se perceber.

sentar uma característica acústica que não é diretamente representada pelos receptores sensoriais.

Os componentes de FC dos chamados dos morcegos são usados para determinar a velocidade relativa do alvo em relação ao animal e a imagem acústica do alvo. Quando um morcego que usa o expediente da ecolocalização está voando em direção a um inseto, os sons refletidos pelo inseto chegam à orelha do morcego em uma frequência mais alta, devido ao efeito Doppler, uma vez que o morcego está se movendo em direção às ondas sonoras que são refletidas pelo alvo, causando uma aceleração relativa dessas ondas em sua orelha. De modo semelhante, um inseto afastando-se, em fuga, causaria reflexões de frequência mais baixa na orelha do morcego. Os neurônios da área de FC-FC (ver Figura 31-12B) são altamente sintonizados a uma combinação de frequências próximas à frequência emitida ou a seus harmônicos. Cada neurônio responde melhor à combinação de um pulso de uma determinada frequência fundamental e um eco correspondente ao primeiro ou segundo harmônico do pulso, este em uma frequência um pouco mais baixa, em função do efeito Doppler. Como na área de FM-FM, os neurônios não respondem ao pulso ou ao eco sozinhos, mas à combinação de dois sinais de FC.

Os neurônios de FC-FC estão dispostos em colunas, cada uma codificando uma dada combinação de frequências. Essas colunas estão dispostas regularmente ao longo da superfície cortical, com a frequência fundamental ao longo de um eixo e os harmônicos de eco ao longo de um eixo perpendicular. Esse sistema de coordenadas de frequência dupla cria um mapa no qual uma localização específica corresponde a uma modificação na frequência por efeito Doppler e, portanto, a uma velocidade particular do alvo, que varia sistematicamente de –2 m/s a 9 m/s.

Os componentes de FC dos ecos que retornam também são usados para uma análise de frequência detalhada da imagem acústica, a qual se supõe que seja importante

para sua identificação. Uma área cortical denominada área de frequência constante deslocada por Doppler (DSCF, de *Doppler-shifted constant-frequency*) do morcego-de-bigode é uma expansão significativa da representação do córtex auditivo primário de frequências entre 60 e 62 kHz, correspondendo bem ao conjunto de ecos que retorna do principal componente de FC do chamado do morcego (ver Figura 31-12B). Dentro da área DSCF, os neurônios individuais são extremamente sintonizados à frequência, de modo que alterações mínimas na frequência, como as causadas pelo bater de asas de uma mariposa, são facilmente detectadas.

A inativação transitória de algumas dessas áreas corticais especializadas enquanto o morcego realiza uma tarefa de discriminação fornece fortes indícios da importância de sua especialização funcional no comportamento. O silenciamento da região DSCF resulta no prejuízo seletivo da discriminação fina de frequências, mas mantém a percepção do tempo intacta. Por outro lado, a inativação da área de FM-FM prejudica a capacidade do morcego de detectar pequenas diferenças no tempo de chegada de dois ecos, mas deixa a percepção das frequências inalterada.

A investigação desse sistema auditivo foi muito facilitada pelo conhecimento dos estímulos relevantes para os morcegos. Contudo, ainda não foi determinado se essas áreas corticais são funcional ou anatomicamente análogas a determinados campos em gatos, macacos e seres humanos. Independentemente disso, é provável que estímulos significativos do ponto de vista etológico venham a ser tão úteis para o estudo dessas outras espécies quanto elas foram nos estudos de morcegos.

Uma segunda via de localização do som a partir do colículo inferior envolve o córtex cerebral no controle do olhar

Muitos neurônios auditivos do córtex cerebral são sensíveis ao tempo interauricular e às diferenças de intensidade de som e, consequentemente, à localização de sons no espaço. A maioria dessas células tem grandes campos receptores e uma sensibilidade a uma ampla faixa de frequências. Diferentemente dos relés auditivos do mesencéfalo, entretanto, não existe evidência de um mapa espacial organizado do som em quaisquer das áreas corticais sensíveis à localização de fontes sonoras.

As vias de localização do som no córtex originam-se no núcleo central do colículo inferior e ascendem através do tálamo auditivo, da área A1 e de áreas de associação cortical, por fim atingindo os campos visuais frontais envolvidos no controle do olhar. Os movimentos da cabeça e dos olhos podem ser desencadeados pela estimulação dos campos visuais frontais, os quais se conectam diretamente com os núcleos pré-motores tegmentares do tronco encefálico, que medeiam mudanças na direção do olhar, assim como com o colículo superior. Contudo, a via mesencefálica dos neurônios sensíveis à localização do colículo inferior para o colículo superior para o controle da orientação do olhar pode regular diretamente os movimentos de orientação da cabeça, dos olhos e dos orelhas. Por que deveria haver uma segunda via para a localização de fontes sonoras conectada ao circuito de controle de orientação do olhar?

Experimentos comportamentais trouxeram algum esclarecimento sobre essa questão. Embora lesões da região A1 possam resultar em deficiência grave para localizar sons em macacos, nenhuma deficiência é observada quando a tarefa é simplesmente indicar o lado da fonte sonora apertando uma barra. A deficiência aparece somente quando o animal tem que se aproximar da localização de uma breve fonte sonora, ou seja, quando a tarefa requer que se forme uma imagem da fonte, lembre-se dela e mova-se em direção a ela.

Experimentos com corujas-de-igreja têm produzido evidências importantes nesse sentido. A capacidade das corujas de se orientar em relação aos sons no espaço não é afetada pela inativação das estruturas equivalentes, em aves, aos campos frontais do olho. De modo similar, quando a via mesencefálica de localização de fontes sonoras é interrompida farmacologicamente pela inativação do colículo superior, a probabilidade de que os animais respondam com uma resposta correta de orientação da cabeça em direção à origem do som diminui, mas eles ainda serão capazes de responder corretamente em mais da metade das vezes. Por outro lado, quando ambas as estruturas são inativadas, os animais perdem completamente a capacidade de se orientar (com precisão) em direção a um estímulo sonoro apresentado no lado contralateral. Portanto, as vias cortical e subcortical de localização de fontes sonoras possuem acesso paralelo aos centros de controle de orientação do olhar, provavelmente com algum grau de redundância entre elas. Além disso, quando somente os campos frontais oculares são inativados, os pássaros perdem sua capacidade de orientar o olhar em direção a um alvo que foi extinto e deve ser lembrado, exatamente como ocorre em mamíferos com lesão na região A1. Portanto, tanto em mamíferos como em pássaros, as vias corticais são necessárias para tarefas mais complexas de localização de fontes sonoras.

Essa parece ser a diferença geral entre a via cortical e a via subcortical. Os circuitos subcorticais são importantes para respostas comportamentais rápidas e confiáveis que são cruciais para a sobrevivência. Os circuitos corticais permitem a memória de trabalho, tarefas complexas de reconhecimento e a seleção de estímulos e a avaliação de sua significância, resultando em um desempenho mais lento, mas mais diferenciado. Exemplos disso também existem em vias auditivas que não estão envolvidas em localização. Respostas de medo condicionado a um estímulo auditivo simples são mediadas por vias diretas rápidas do tálamo auditivo para a amígdala, podendo ser ativadas mesmo após uma inativação cortical. Contudo, as respostas de medo que necessitam de uma discriminação mais complexa do estímulo auditivo requerem vias que envolvem o córtex e que, por conseguinte, são mais lentas, mas mais específicas.

Os circuitos auditivos do córtex cerebral são segregados em vias separadas de processamento

No sistema visual, os sinais de saída do córtex visual primário são segregados em vias dorsal e ventral separadas, responsáveis respectivamente pela localização de objetos no espaço e pela identificação de objetos. Uma divisão similar de trabalho parece existir no córtex somatossensorial,

e evidências recentes sugerem que o córtex auditivo siga uma organização semelhante.

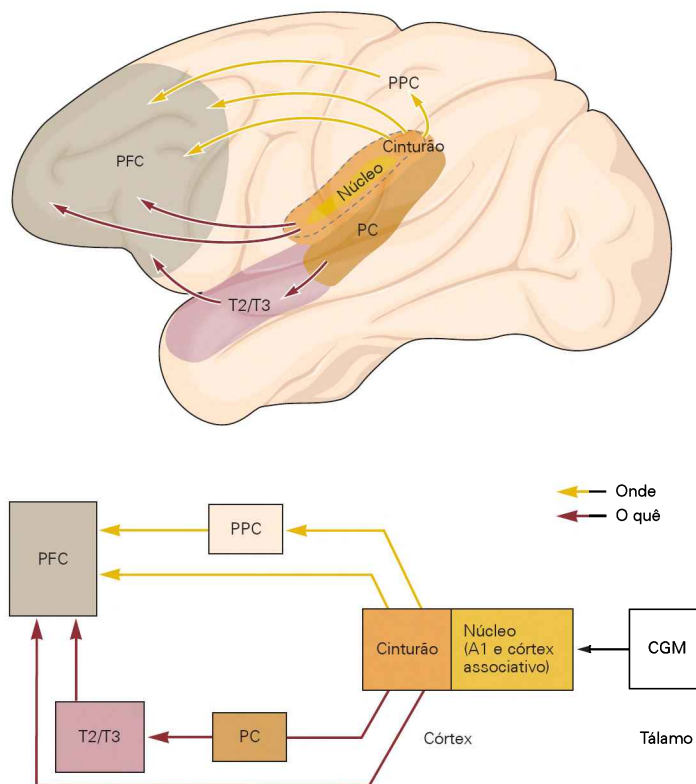
Estudos das três áreas mais acessíveis do cinturão em primatas usando traçadores anatômicos mostram que as áreas mais rostrais e ventrais se conectam primariamente com as áreas mais rostrais e ventrais do lobo temporal, enquanto a área mais caudal se projeta para o lobo temporal caudal e dorsal. Além disso, essas áreas do cinturão e seus alvos no lobo temporal projetam-se para áreas bastante diferentes dos lobos frontais (Figura 31-13).

As áreas frontais que recebem as projeções auditivas de regiões anteriores em geral estão implicadas em funções não espaciais, enquanto aquelas que são alvos de áreas auditivas posteriores estão implicadas no processamento espacial. Estudos de imagem e eletrofisiológicos têm fornecido dados que dão suporte a essas afirmações. As áreas caudais e parietais são mais ativas quando um som deve ser localizado ou se movimenta, e as áreas ventrais são mais ativas durante a identificação do estímulo sonoro ou quando se analisa seu tom. Consistente com essa segregação, a inativação do campo auditivo posterior em gatos prejudica o desempenho em uma tarefa de localização de uma fonte sonora, enquanto a inativação do campo auditivo anterior interfere em uma tarefa de discriminação de padrões, mas não o contrário. Portanto, vias anteriores ventrais podem identificar objetos auditivos pela análise das características temporais e espectrais dos sons, enquanto as vias mais dorsais posteriores podem se especializar na localização, na detecção de movimento e na segregação espacial de fontes sonoras.

Embora seja atrativa a ideia de que todas as áreas sensoriais do córtex cerebral inicialmente segreguem a identificação de objetos e sua localização, é provável que isso seja uma supersimplificação. Está claro que as áreas do cinturão medial do córtex auditivo se projetam tanto para o córtex frontal dorsal como para o córtex frontal ventral, e que neurônios com uma ampla capacidade de resposta espacial estão distribuídos ao longo das áreas caudal e anterior. Estudos de imagem utilizando estímulos mais complexos sugerem que vias parietais estejam envolvidas em funções adicionais, incluindo a análise de propriedades temporais dos estímulos acústicos, como movimentos espectrais. Essa última propriedade pode explicar o claro papel da via posterior na percepção da fala em seres humanos. Não obstante, embora os detalhes possam diferir entre os sistemas, o conceito básico de que os sistemas sensoriais decompõem estímulos em determinadas características e as analisam nessas vias separadas se mantém.

O córtex cerebral modula o processamento nas áreas auditivas subcorticais

Uma característica intrigante de todas as áreas corticais, e que também se aplica ao sistema auditivo, é sua projeção maciça para áreas mais baixas. Existem quase dez vezes mais fibras corticofugais entrando no tálamo sensorial do que axônios que se projetam do tálamo para o córtex. Projeções do córtex auditivo também inervam o colículo inferior, neurônios olivococleares, algumas estruturas ganglionares basais e mesmo o núcleo coclear dorsal.

Figura 31-13 Vias "o quê" e "onde" do sistema cortical auditivo de primatas. As vias "o quê" ventral e "onde" dorsal se originam em diferentes partes do córtex primário e do cinturão do córtex (área secundária) e, por fim, projetam-se para diferentes regiões do córtex pré-frontal por vias independentes. (**CGM**, corpo geniculado medial do tálamo; **PC**, paracinturão cortical; **PFC**, córtex pré-frontal; **PPC**, córtex parietal posterior; **T2/T3**, áreas de córtex temporal.) (Modificada, com permissão, de Rauschecker, 2000, e Romanski e Averbeck, 2009.)

Algum esclarecimento sobre as possíveis funções dessas vias de retroalimentação tem vindo de estudos realizados no sistema auditivo de morcegos. O silenciamento de áreas corticais específicas para frequências leva a respostas talâmicas e coliculares diminuídas, enquanto a ativação de projeções corticais aumenta e aguça as respostas de alguns neurônios. O córtex auditivo pode, portanto, ajustar e melhorar de modo ativo o processamento do sinal auditivo nas estruturas subcorticais.

Várias evidências sugerem que a retroalimentação cortical também ocorra nos componentes somatossensorial e visual do tálamo. Isso põe em dúvida a concepção de que as vias sensoriais ascendentes são circuitos puramente alimentadores do córtex, sugerindo que o tálamo e o córtex deveriam ser considerados como circuitos altamente interconectados, nos quais o córtex exerce certo controle, de cima para baixo, da percepção.

A audição é crucial para o aprendizado e para a produção vocal tanto em seres humanos como em pássaros canoros

Praticamente todos os animais usam a audição para localizar e reconhecer sons, incluindo sons de comunicação importantes do ponto de vista comportamental de indivíduos da mesma espécie (coespecíficos), como os chamados de acasalamento e de perigo. Para aqueles animais conhecidos como "aprendizes vocais", a audição é também necessária para aprender a imitar sons produzidos por outros.

Os seres humanos são aprendizes vocais consumados. A fala humana envolve sons de comunicação fantasticamente complexos e variáveis, e os indivíduos dependem de maneira crítica de ouvir tanto a própria fala como a de outros para um desenvolvimento normal da fala. Muito tem se aprendido sobre as áreas auditivas associadas com o reconhecimento e a produção da fala humana a partir de técnicas de imagem e eletrofisiológicas. Contudo, para entender os mecanismos encefálicos básicos do aprendizado vocal e suas doenças, é importante estudar animais com comportamentos relacionados. De modo surpreendente, existem relativamente poucos aprendizes vocais além dos seres humanos.

Embora as vocalizações de primatas não humanos possam ser complexas, nenhuma delas foi mostrada como aprendida. Entre os outros mamíferos existem evidências de aprendizado vocal somente em cetáceos (baleias e golfinhos) e em alguns morcegos. Em marcado contraste com esse pequeno número de mamíferos aprendizes vocais, todas as milhares de espécies de pássaros canoros, assim como grupos de papagaios e colibris, devem aprender a produzir seus cantos complexos. Os pássaros canoros têm se mostrado um modelo particularmente útil, capaz de fornecer informações sobre o comportamento vocal e seus substratos encefálicos, semelhantes ao aprendizado da fala humana.

O comportamento vocal normal não pode ser aprendido em isolamento

O que se entende por aprendizado vocal e como se pode demonstrá-lo? Um indicativo do aprendizado vocal é a ampla variação na produção vocal de uma espécie, como a multiplicidade de línguas e dialetos. De modo similar, muitas espécies de aves canoras possuem dialetos locais (Figura 31-14A), e os cantos também podem variar entre os indivíduos.

Uma vez que tal variabilidade poderia, em teoria, ser codificada geneticamente, um teste crítico para o aprendizado vocal seria determinar se animais desenvolvem comportamento vocal normal quando não podem ouvir outros indivíduos. Está bem estabelecido que crianças surdas não aprendem a falar normalmente. Além disso, os raros casos das chamadas "crianças selvagens" criadas sem exposição à fala humana, como a menina chamada Genie, mostram que a fala não se desenvolve normalmente quando não é ouvida, a despeito de uma audição normal. Em pássaros canoros, a surdez precoce também impede o aprendizado e a produção normal de cantos. Pássaros criados sem contato com os cantos de seus coespecíficos cantam cantos *isolados* altamente simplificados, os quais, entretanto, apresentam algumas características típicas da espécie (Figura 31-14B, C). Por outro lado, macacos criados sem contato com vocalizações de outros macacos apresentam comportamento vocal essencialmente normal, da mesma forma que pássaros não canoros, como galinhas e tiranídeos surdos ou criados em isolamento. Claramente, tanto a fala como os cantos dos pássaros são aprendidos e altamente dependentes da audição.

A audição tem duas funções independentes no aprendizado vocal. Em primeiro lugar, ouvir a vocalização de outros permite a imitação do comportamento vocal. Esse aspecto do aprendizado é percebido tanto em seres humanos como em pássaros; em pássaros canoros, uma memória sensorial da canção do tutor, em geral chamada de modelo, é rapidamente formada e armazenada durante um período chamado de *fase de aprendizado sensorial*. Contudo, nem seres humanos nem pássaros canoros podem traduzir diretamente sua memória sensorial de outros em uma cópia vocal fidedigna. Em vez disso, eles inicialmente produzem vocalizações desconexas e imaturas, chamadas de balbucios em seres humanos e subcantos em pássaros canoros. Eles devem então ser capazes de ouvir essas vocalizações para gradualmente refiná-las e atingir o grau desejado de semelhança de produção vocal durante o processo de *aprendizado sensório-motor*.

Segundo, a audição provê aos aprendizes vocais a informação sensorial sobre a acurácia de seu desempenho motor, na forma de uma retroalimentação auditiva. Essa função é particularmente clara nos pássaros canoros. Eles podem memorizar os cantos de tutores adultos após uma exposição relativamente breve a esses cantos, e, se isolados após tal exposição, eles serão capazes de produzir uma boa cópia do canto do tutor, desde que possam ouvir a si mesmos. Por outro lado, se eles forem privados da audição após o aprendizado sensorial, produzirão cantos altamente anormais, desprovidos até da estrutura inata presente em cantos de animais isolados (Figura 31-14C). A mesma dependência da audição da própria voz é evidente em seres humanos. Assim, a fala de crianças que se tornam surdas durante a infância se deteriora marca-

damente, mesmo que elas tenham tido um aprendizado significante da fala antes da surdez.

É claro que alguns aspectos dos cantos dos pássaros canoros não têm analogia com a fala humana. Embora o canto dos pássaros seja usado para a comunicação, ele não parece ser uma linguagem, no sentido de conter um significado complexo. O que eles têm em comum com a fala é o controle sensório-motor aprendido de um sistema vocal elaborado, com uma dependência pronunciada da audição.

O aprendizado vocal é ótimo durante um período sensível

Várias evidências deixam claro que nem os pássaros nem os seres humanos aprendizes vocais nascem como se fossem "távolas rasas"*. Bebês humanos com algumas semanas de vida são capazes de perceber e distinguir categorias de sons em línguas às quais eles nunca foram expostos. Por exemplo, bebês recém-nascidos tanto nos Estados Unidos como no Japão podem distinguir os sons "r" e "l", uma distinção que não existe no japonês e que não é bem percebida por adultos que só falam essa língua (ver Capítulo 60). De modo similar, pássaros canoros recém-nascidos apresentam reconhecimento inato e uma preferência por todos os cantos de sua espécie, comparado com os de outras espécies.

A experiência acústica rapidamente molda o sistema nervoso após o nascimento. Ao completar o primeiro ano de idade, crianças expostas somente ao japonês já não conseguem mais distinguir os sons de "r" e "l", e crianças que tenham sido criadas em inglês já não conseguem mais distinguir as várias classes de sons do tipo "h" do hindu ou os sons do tipo "shi" do mandarim. De modo similar, pássaros canoros jovens rapidamente começam a aprender os cantos aos quais eles são realmente expostos.

A capacidade da experiência sensorial de alterar a capacidade de percepção varia com a idade, como visto anteriormente com a localização de sons. Crianças jovens expostas a um idioma durante esses períodos sensíveis ou críticos para o aprendizado tornam-se capazes de falar o idioma de modo fluente e sem sotaque. Entretanto, essa habilidade diminui à medida que elas se tornam mais velhas. A maioria dos seres humanos não consegue aprender um idioma estrangeiro de maneira que seja indistinguível de nativos, principalmente no que diz respeito ao sotaque e ao uso da gramática, a menos que tenha sido exposta a esse

* N. de T. O autor usa essa expressão para afirmar que tanto seres humanos como aves possuem componentes inatos para a produção vocal.

Figura 31-14 O canto dos pássaros é aprendido por imitação. **A.** Diferentes dialetos de canto do pardal-de-coroa-branca são reconhecidos nestes sonogramas de gravações obtidas em três locais da costa norte da Califórnia. Gráfico da frequência sonora em relação ao tempo, com a amplitude indicada pela densidade. Elementos estruturais comuns, tais como assobios, zumbidos e trinados, diferem em comprimento e frequência nos dialetos. As aves aprendem seu dialeto no início da vida a partir de um tutor local, e também desenvolvem algumas características sonoras individuais.
B. Os pardais-de-coroa-branca criados sem tutores produzem cantos isolados que se assemelham ao canto de um pardal normal, em termos de duração e de vocalizações breves ("assovios"), mas que são muito mais simples do que o canto de pardais criados com tutores.
C. Os cantos de pássaros que perderam a audição antes do aprendizado sensório-motor do canto são ainda mais anormais do que os cantos isolados apresentados por animais criados sem tutor. Isso acontece independentemente de os animais terem sido tutorados ou não, de modo que o canto anormal reflete a falta de retroalimentação auditiva à medida que os pássaros tentam produzir sons. (Modificada, com permissão, de Marler, 1970, e Konishi, 1985.)

idioma até a adolescência. Essa incapacidade parece refletir uma redução na capacidade de percepção e não simplesmente limitação na capacidade de produzir os sons da fala. As aves canoras também possuem períodos sensíveis bem definidos. Na maior parte das espécies, os pássaros não expostos ao canto nos primeiros meses de vida continuam a cantar cantos isolados, mesmo que depois venham a ser expostos ao canto do adulto normal; tais pássaros são conhecidos como aprendizes fechados.

Um modelo animal com períodos sensíveis para o aprendizado vocal como os dos seres humanos pode prover informações sobre os fatores que controlam as alterações sinápticas e, em última instância, sobre os mecanismos neurais envolvidos e, portanto, sobre formas possíveis de remediação. Por exemplo, o período sensível para o aprendizado de um canto não tem um limite de idade definido. Por outro lado, a própria experiência do aprendizado do canto é um dos determinantes do fim desse período sensível. Pássaros canoros tutorados somente com cantos de pássaros de outras espécies (heteroespecíficos) podem incorporar novos cantos de suas próprias espécies a um tempo no qual pássaros criados com coespecíficos já não podem mais fazê-lo. Em algumas espécies, pássaros criados em isolamento completo podem incorporar novos elementos de canto quando adultos. Portanto, a falta de uma experiência normal deixa o encéfalo aberto para ser moldado pelo estímulo apropriado por um período mais longo do que o habitual.

Fatores de ordem motivacional e de atenção também influenciam a duração do período sensível. Pássaros que aprendem de tutores ao vivo têm esse período de aprendizado estendido, quando comparados com aqueles que aprendem de tutores a partir de gravações. Fatores hormonais também podem desempenhar um papel nesse processo. Manipulações que atrasam o período de início do canto e diminuem os níveis de testosterona parecem prolongar o período sensível. Em vista disso, é intrigante que o período crítico dos seres humanos para o desenvolvimento da fala pareça se encerrar na adolescência.

Tanto seres humanos como pássaros canoros possuem redes neurais especializadas para a vocalização

Junto com as muitas semelhanças comportamentais entre a fala e o aprendizado do canto, tanto seres humanos como pássaros canoros desenvolveram sistemas neurais especializados para a produção e o aprendizado vocal. À primeira vista, a organização tão distinta desses sistemas em pássaros e seres humanos, em especial das áreas do prosencéfalo, parece tornar difícil estabelecer qualquer paralelo direto entre esses dois sistemas encefálicos.

Uma diferença marcante entre pássaros e seres humanos é que os pássaros não possuem o córtex estratificado comum a todos os mamíferos, incluindo seres humanos. Em vez disso, as áreas prosencefálicas das aves relacionadas do ponto de vista evolutivo – derivadas, como o córtex dos mamíferos, de uma região embrionária conhecida como *pallium* – são organizadas em núcleos, assim como muitas áreas inferiores o são, tanto em mamíferos como em pássaros. Contudo, um olhar mais cuidadoso dos sistemas de controle vocal de seres humanos e pássaros canoros revela numerosas similaridades anatômicas e funcionais na organização das vias neurais de produção e processamento vocal.

Todos os primatas e pássaros, assim como muitos mamíferos, têm vias que se originam em áreas mesencefálicas e que se projetam para centros motores vocais e respiratórios mais baixos, assim como centros bulbares que integram o controle do trato vocal e respiratório. A estimulação dessas áreas mesencefálicas, como a substância cinzenta periaquedutal, em primatas, e a área intercolicular dorsomedial, em pássaros, pode desencadear vocalizações bem formadas. Contudo, um passo evolutivo crítico na adaptação de vocalizações aprendidas foi o desenvolvimento de áreas prosencefálicas de nível superior, que controlam vias motoras mais baixas envolvidas na vocalização; tanto pássaros canoros como seres humanos possuem tais áreas, enquanto as espécies que não possuem aprendizado vocal não as têm.

Em seres humanos, numerosas áreas corticais perissylvianas e parietotemporais são críticas para a produção da fala, como mostrado pelo efeito deletério de lesões dessas regiões sobre a fala, e pelo fato de que a estimulação de muitas dessas áreas pode desencadear vocalizações ou interromper a fala já instalada. Por outro lado, em macacos não existem áreas neocorticais cuja estimulação possa determinar vocalizações ou cuja ablação possa afetar os chamados. Entre pássaros, somente os canoros e outros capazes de realizar aprendizado vocal, como os papagaios, desenvolveram um sistema prosencefálico elaborado, em geral chamado de sistema de canto, para controlar as áreas encefálicas inferiores envolvidas na vocalização (Figura 31-15A).

A porção do sistema nervoso que realiza o controle motor desse circuito consiste em uma cadeia de núcleos, incluindo, em parte, o núcleo pré-motor HVC (uma antiga abreviatura que é usada atualmente como nome próprio), o qual contém um gerador central de padrões de cantos. O HVC projeta-se para uma área motora de estrutura semelhante ao córtex chamada de núcleo robusto do arcopálio (RA), o qual então se conecta a todos os núcleos inferiores envolvidos no controle motor vocal e respiratório. Assim como nas áreas análogas humanas, a estimulação ou a ablação do HVC ou do RA afeta significativamente o canto. Além disso, registros nervosos têm demonstrado que ocorre uma atividade pré-motora sequencial dos neurônios dessas áreas durante o canto.

Tem ficado claro que, além do neocórtex e de seus equivalentes em aves, o tálamo, os núcleos da base e o cerebelo são importantes para a produção vocal. Estudos envolvendo a lesão e a estimulação dessas áreas, bem como estudos de imagem em seres humanos, sugerem que elas estejam envolvidas na fluência, no volume, na articulação e no ritmo da fala. Não se sabe se o cerebelo contribui para o canto de pássaros, mas está bastante claro que uma alça especializada, conhecida como via do prosencéfalo anterior, conecta o HVC e o RA, sendo crítica para o aprendizado do canto e para sua plasticidade ao longo da vida. Um número significativo de estudos recentes desse circuito tem fornecido evidências sobre a função dos núcleos da base, não

só na plasticidade do canto, como também no aprendizado motor, de uma maneira geral. Essas funções incluem atuar como uma fonte de variabilidade motora atribuindo maior importância a sinais importantes para o aprendizado por tentativa e erro e modulando a eferência motora em resposta a informações do contexto social.

Finalmente, tanto seres humanos como pássaros canoros têm numerosas áreas auditivas de alto nível associadas ao processamento e o reconhecimento de vocalizações complexas. Muitas das áreas descritas anteriormente recebem aferências auditivas e, de fato, compreendem mais circuitos sensório-motores do que puramente motores. Um passo crucial na evolução das áreas especializadas de controle vocal deve ter sido a aquisição da aferência auditiva por áreas preexistentes de controle motor no prosencéfalo, dando às aferências auditivas a capacidade de mudar o

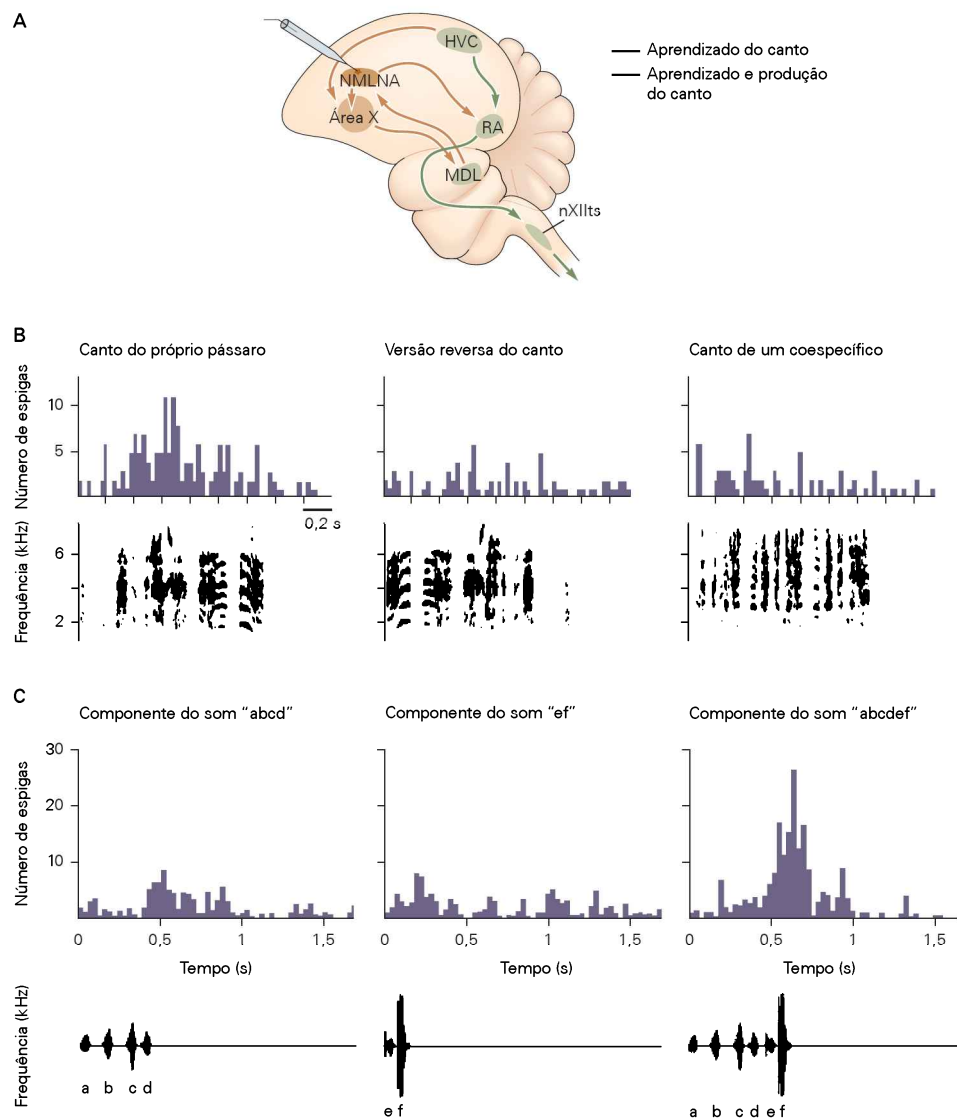



Figura 31-15 Neurônios seletivos para canto no encéfalo de pássaros canoros.

A. A visão lateral do encéfalo de pássaro canoro ilustra alguns dos componentes principais do sistema do canto. O núcleo pré-motor HVC e o núcleo robusto do arcopálio (**RA**) formam a via motora da produção do canto. O núcleo motor do RA projeta-se para efetores periféricos, que incluem o núcleo hipoglosso (nXIIts). A via do prosencéfalo anterior conecta o HVC ao RA pela porção rostral do encéfalo e inclui a área X do núcleo basal ganglionar, o núcleo medial do tálamo dorsolateral (**MDL**) e o núcleo magnocelular lateral do nidopálio anterior (**NMLNA**), uma região eferente que se conecta novamente com o RA.

B. Histogramas de tempo de periestímulo de registros de um neurônio do NMLNA de um pássaro (mandarim) mostram que o neurônio responde de modo mais vigoroso ao canto do próprio pássaro do que à versão reversa, ou até mesmo do que a um canto de um coespecífico. O canto é mostrado abaixo de cada histograma como um sonograma, ou gráfico de frequência ao longo do tempo. Tais neurônios seletivos ao canto são encontrados em todo o sistema de canto.

C. Um neurônio NMLNA é muito mais sensível à canção completa "abcdef" do que aos componentes isolados "abcd" ou "ef". Neste painel, a canção é mostrada como um oscilograma, ou gráfico da pressão do som ao longo do tempo. (Modificada, com permissão, de Doupe, 1997.)

mapa motor vocal. Os pássaros subóscines, parentes próximos dos pássaros canoros, como os papa-moscas e os *phoebes* (pássaros tiranídeos), podem cantar, mas não possuem aprendizado vocal; esses pássaros também não possuem evidência de um sistema prosencefálico especializado de controle do canto. Em seres humanos, a capacidade de aprender a fala e o desenvolvimento de sistemas corticais especializados que a controlassem podem ter resultado da interação estreita entre as áreas de controle motor dos movimentos orofaciais e as várias áreas envolvidas no processamento e na memorização de sons complexos.

Os pássaros canoros possuem detectores de características para as vocalizações aprendidas

Refletindo a importância crítica da audição no aprendizado do canto, os sistemas de canto contêm alguns dos neurônios auditivos mais complexos conhecidos. O uso de estímulos relevantes do ponto de vista comportamental, como o canto do próprio pássaro e os cantos de coespecíficos, foi decisivo para a descoberta desses neurônios notáveis. Os neurônios seletivos para o canto são encontrados ao longo de todo o sistema de canto dos machos adultos e respondem de maneira mais forte ao canto do próprio animal, e, em alguns casos, ao do tutor, do que a outros estímulos auditivos igualmente complexos, como os cantos de coespecíficos ou o do próprio animal tocado em ordem inversa ou com as sílabas fora de ordem (Figura 31-15B).

Além disso, muitos desses neurônios são sensíveis a combinações: eles mostram um grande aumento não linear de disparos quando os sons componentes da canção do próprio pássaro são combinados e tocados na sequência correta, comparado com os mesmos sons tocados separadamente (Figura 31-15C). Detectores de características com tão marcante sensibilidade espectral e temporal poderiam prover uma retroalimentação para as áreas motoras envolvidas no canto, na forma de taxa de disparos neuronais ou padrões, sobre quão bem os sons se adequam aos objetivos do pássaro e quando a sequência correta foi cantada. É tentador especular que neurônios análogos, sensíveis a sequências bem aprendidas da fala, existam também em seres humanos.

A seletividade ao canto desses neurônios de pássaros canoros não está presente em pássaros jovens, mas surge durante o aprendizado do canto. Muito cedo durante a fase do aprendizado sensorial, os neurônios respondem igualmente bem a todos os estímulos de canto de coespecíficos. Ao longo do tempo, a resposta dos neurônios à canção do próprio pássaro aumenta, enquanto a responsividade a outros estímulos diminui. Dessa forma, o desenvolvimento desses neurônios é semelhante à ampla sensibilidade acústica de bebês humanos, que é subsequentemente limitada e aguçada pela experiência auditiva individual.

Os neurônios seletivos para o canto não só respondem a sinais sensoriais complexos, como podem estar ativos durante a produção motora. Por exemplo, os mesmos neurônios que respondem à audição um dado canto são ativados quando esse canto é executado pelo animal. Esses neurônios são, portanto, exemplos de neurônios-espelho (Capítulo 38). Em função de que o canto do adulto é como um ato motor estereotipado, os neurônios de canto podem prover informações sobre as funções dos neurônios-espelho. Por exemplo, existe uma correspondência marcante entre as respostas auditivas desses neurônios de canto e suas atividades pré-motoras: a reprodução de uma gravação de um conjunto de sílabas desencadeia uma resposta auditiva que se assemelha à atividade pré-motora da próxima sílaba do canto. Assim, a resposta auditiva poderia ser considerada uma predição do comando motor para a próxima sílaba.

As propriedades sensório-motoras e de espelho dos neurônios seletivos para o canto levantam a possibilidade de que eles estejam criticamente envolvidos em ligar as representações sensoriais e motoras no sistema de canto; tal acoplamento entre ação e percepção pode ser a função dos neurônios-espelho de maneira geral. Nesse entrelaçar do processamento sensorial e do motor, o canto de pássaros novamente lembra a fala humana. A estimulação elétrica de uma única zona de linguagem em seres humanos pode afetar tanto a produção como a percepção da fala, e alguns neurônios corticais respondem de forma diferente à mesma palavra, dependendo de ela ser falada pelo sujeito ou por outra pessoa. Em pássaros canoros, deve ser possível investigar os mecanismos subjacentes a essa interação sensório-motora.

Visão geral

O sistema auditivo central transforma os padrões de disparo das fibras do oitavo par craniano em sinais neurais necessários para localizar e reconhecer sons e, em alguns animais, para moldar a produção vocal. Assim como em outros sistemas sensoriais, esse processamento é realizado pela detecção e pelo processamento de diferentes características do som, que são analisadas por vias neurais separadas e, por fim, integradas.

A localização do som, que é mais bem compreendida, envolve representar uma informação sobre o tempo interauricular e as diferenças de intensidade de som interauricular e sobre o espectro de amplitude de sons que refletem uma filtragem pela orelha, e associar esses estímulos a locais no espaço de uma maneira dependente da experiência. A capacidade que as referências visuais têm de alterar a localização do som é uma lembrança poderosa de que os sistemas sensoriais evoluíram juntos para guiar o comportamento: animais localizam sons para poder encontrar a fonte de onde estes se originam.

O reconhecimento do som é muito menos compreendido, e a multiplicidade de áreas auditivas corticais envolvidas sugere que sua análise será um grande desafio. Contudo, o estudo de animais especialistas auditivos, como o morcego, e de como eles utilizam os estímulos auditivos naturais tem ensinado bastante sobre o papel dessas diferentes áreas auditivas. Isso sugere que o uso continuado de animais especializados e de estímulos relevantes do ponto de vista comportamental será importante para futuras descobertas nessa área. Para os primatas, incluindo os seres humanos, isso deverá incluir o estudo de suas próprias vocalizações. Pássaros canoros, os quais apresentam aprendizado vocal complexo com algumas similaridades com a aquisição da fala humana, constituem uma fonte adicional de conhecimento sobre os mecanismos neurais de aprendizado e de regulação da plasticidade durante o desenvolvimento.

O sistema auditivo possui vários períodos críticos e que provavelmente incluem o aprendizado da fala, mas que podem em certas circunstâncias demonstrar plasticidade em animais adultos. Demonstrado originalmente em animais experimentais, mas agora aplicado também a seres humanos, esse resultado traz esperança para novas estratégias que possam remediar déficits de funções encefálicas humanas.

Donata Oertel
Allison J. Doupe

Leituras selecionadas

Brainard MS, Doupe AJ. 2002. What songbirds teach us about learning. Nature 417:351–358.

Chase SM, Young ED. 2006. Spike-timing codes enhance the representation of multiple simultaneous sound-localization cues in the inferior colliculus. J Neurosci 26:3889–3898.

Gao E, Suga N. 2000. Experience-dependent plasticity in the auditory cortex and the inferior colliculus of bats: role of the corticofugal system. Proc Natl Acad Sci U S A 97:8081–8086.

Hofman PM, Van Riswick JG, Van Opstal AJ. 1998. Relearning sound localization with new ears. Nat Neurosci 1:417–421.

Joris PX, Yin TCT. 2007. A matter of time: internal delays in binaural processing. Trends Neurosci 30:70–78.

Knudsen El. 2002. Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. Nature 417:322–328.

Konishi M. 1990. Similar algorithms in different sensory systems and animals. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:575–584.

Lomber SG, Malhotra S. 2008. Double dissociation of "what" and "where" processing in auditory cortex. Nat Neurosci 11:609–616.

Oertel D, Young ED. 2004. What's a cerebellar circuit doing in the auditory system? Trends Neurosci 27:104–110.

Suga N. 1990. Cortical computational maps for auditory imaging. Neural Netw 3:3–21.

Zhang LI, Bao S, Merzenich MM. 2001. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. Nat Neurosci 4:1123–1130.

Referências

Brainard MS, Knudsen EI. 1993. Experience-dependent plasticity in the inferior colliculus: a site for visual calibration of the neural representation of auditory space in the barn owl. J Neurosci 13:4589–4608.

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. New York: Oxford Univ. Press.

Cajal SR. 1909. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres.* Paris: A. Maloine.

Cariani PA, Delgutte B. 1996. Neural correlates of the pitch of complex tones. I. Pitch and pitch salience. J Neurophysiol 76:1698–1716.

Cohen YE, Knudsen EI. 1999. Maps versus clusters: different representations of auditory space in the midbrain and forebrain. Trends Neurosci 22:97–142.

Darrow KN, Maison SF, Liberman MC. 2006. Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity. Nat Neurosci 9:1474–1476.

Dave AS, Margoliash D. 2000. Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. Science 290:812–816

Doupe AJ. 1997. Song- and order-selective neurons in the songbird anterior forebrain and their emergence during vocal development. J Neurosci 17:1147–1167.

Doupe AJ, Kuhl PK. 1999. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. Annu Rev Neurosci 22:567–631.

Geisler CD. 1998. *From Sound to Synapse, Physiology of the Mammalian Ear.* New York: Oxford Univ. Press.

Kanold PO, Young ED. 2001. Proprioceptive information from the pinna provides somatosensory input to cat dorsal cochlear nucleus. J Neurosci 21:7848–7858.

King AJ. 1999. Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. BioEssays 21:900–911.

Knudsen El. 1999. Mechanisms of experience-dependent plasticity in the auditory localization pathway of the barn owl. J Comp Physiol A 185:305–321.

Konishi M. 1985. Birdsong: from behavior to neuron. Annu Rev Neurosci 8:125–170.

Konishi M. 1990. Similar algorithms in different sensory systems and animals. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:575–584.

Liberman MC. 1978. Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber. J Acoust Soc Am 63:442–455.

Marler P. 1970. Birdsong and speech development: could there be parallels? Am Sci 58:669–673.

Musicant AD, Chan JCK, Hind JE. 1990. Direction-dependent spectral properties of cat external ear: new data and cross-species comparisons. J Acoust Soc Am 87:757–781.

Oertel D, Bal R, Gardner SM, Smith PH, Joris PX. 2000. Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. Proc Nat Acad Sci USA 97:11773–11779.

Prather JF, Peters S, Nowicki S, Mooney R. 2008. Precise auditory--vocal mirroring in neurons for learned vocal communication. Nature 451:305–310.

Rauschecker JP, Tian B. 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. Proc Nat Acad Sci U S A 97:11800–11806.

Riquimaroux H, Gaioni SJ, Suga N. 1991. Cortical computational maps control auditory perception. Science 251:565–568.

Romanski LM, Averbeck BB. 2009. The primate cortical auditory system and neural representation of conspecific vocalizations. Annu Rev Neurosci 32:315–346.

Schnupp JW, King AJ. 1997. Coding for auditory space in the nucleus of the brachium of the inferior colliculus in the ferret. J Neurophysiol 78:2717–2731.

Schreiner CE, Winer JA. 2007. Auditory cortex mapmaking: principles, projections, and plasticity. Neuron 56:356–65.

Scott LL, Mathews PJ, Golding NL. 2005. Posthearing developmental refinement of temporal processing in principal neurons of the medial superior olive. J Neurosci 25:7887–7895.

Suga N, O'Neill WE, Kujirai K, Manabe T. 1983. Specificity of combination-sensitive neurons for processing of complex biosonar signals in auditory cortex of the mustached bat. J Neurophysiol 49:1573–626.

Tollin DJ, Yin TC. 2002. The coding of spatial location by single units in the lateral superior olive of the cat. II. The determinants of spatial receptive fields in azimuth. J Neurosci 22:1468–1479.

Warr WB. 1992. Organization of olivocochlear efferent systems in mammals. In: DB Webster, AN Popper, RR Fay (eds). *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*, pp. 410–448. New York: Springer.

Winer JA, Saint Marie RL, Larue DT, Oliver DL. 1996. GABAergic feedforward projections from the inferior colliculus to the medial geniculate body. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8005–8010.

Yin TCT. 2002. Neural mechanisms of encoding binaural localization cues in the auditory brainstem. In: D Oertel, RR Fay, AN Popper (eds). *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*, pp. 238–318. New York: Springer.

32

Olfato e gustação: os sentidos químicos

Por meio dos sentidos do olfato e da gustação, uma pessoa é capaz de detectar um impressionante número e uma grande variedade de substâncias químicas no mundo externo. Esses sentidos químicos informam acerca da disponibilidade de alimentos e de seu potencial prazer ou perigo. O aroma e o sabor também iniciam alterações fisiológicas necessárias para a digestão e para a utilização do alimento. Em muitos animais, o sistema olfatório também é utilizado para uma importante função social, detectando feromônios que determinam respostas inatas comportamentais ou fisiológicas.

Embora a capacidade discriminativa dos humanos seja de certo modo limitada quando comparada àquela de muitos outros animais, químicos que estudam odores calculam que o sistema olfatório humano possa ser capaz de detectar mais de 10 mil substâncias químicas voláteis diferentes. Perfumistas altamente treinados para discriminar odores podem distinguir até 5 mil diferentes tipos de substâncias odoríferas, e degustadores de vinhos podem discernir mais de cem componentes da gustação com base na combinação de sabores e aromas.

Neste capítulo, considera-se como estímulos de odores e sabores são detectados e como são codificados nos padrões de sinais neurais transmitidos para o encéfalo. Nos últimos anos, muito foi descoberto acerca dos mecanismos subjacentes à quimiossensação (percepção de substâncias químicas) em uma variedade de espécies animais. Certas características da quimiossensação têm sido conservadas no processo evolutivo, ao passo que outras são adaptações especializadas de determinadas espécies.

Um grande número de proteínas receptoras olfatórias inicia o sentido do olfato

Substâncias odoríferas – substâncias químicas voláteis percebidas como odores – são detectadas por neurônios sensoriais olfatórios no nariz. Os neurônios sensoriais estão embebidos em um epitélio olfatório especializado que reveste parte da cavidade nasal, com uma área de aproximadamente 5 cm^2 em humanos (Figura 32-1), e estão entremeados com células de apoio do tipo glial (Figura 32-2). Esses neurônios têm vida relativamente curta, com um ciclo de vida de apenas 30 a 60 dias e estão continuamente sendo substituídos a partir de uma camada de células-tronco basais no epitélio.

O neurônio sensorial olfatório é uma célula nervosa bipolar. Um único dendrito estende-se a partir da extremidade apical para a superfície do epitélio, onde origina numerosos cílios finos que se projetam para dentro do muco que reveste a cavidade nasal (Figura 32-2). Os cílios têm receptores que reconhecem substâncias odoríferas, assim como a maquinaria de transdução necessária para amplificar os sinais sensoriais e transformá-los em sinais elétricos no axônio do neurônio, que se projeta do polo basal do neurônio ao encéfalo. Os axônios dos neurônios sensoriais olfatórios passam através da placa cribriforme, uma região perfurada no crânio, acima da cavidade nasal. Os axônios, então, estabelecem sinapses no bulbo olfatório, a primeira estação de retransmissão na via olfatória (ver Figura 32-1).

Os mamíferos compartilham uma grande família de receptores de substâncias odoríferas

Receptores para substâncias odoríferas são proteínas codificadas por uma família de vários genes, evolutivamente conservada e que é encontrada em todas as espécies de ver-

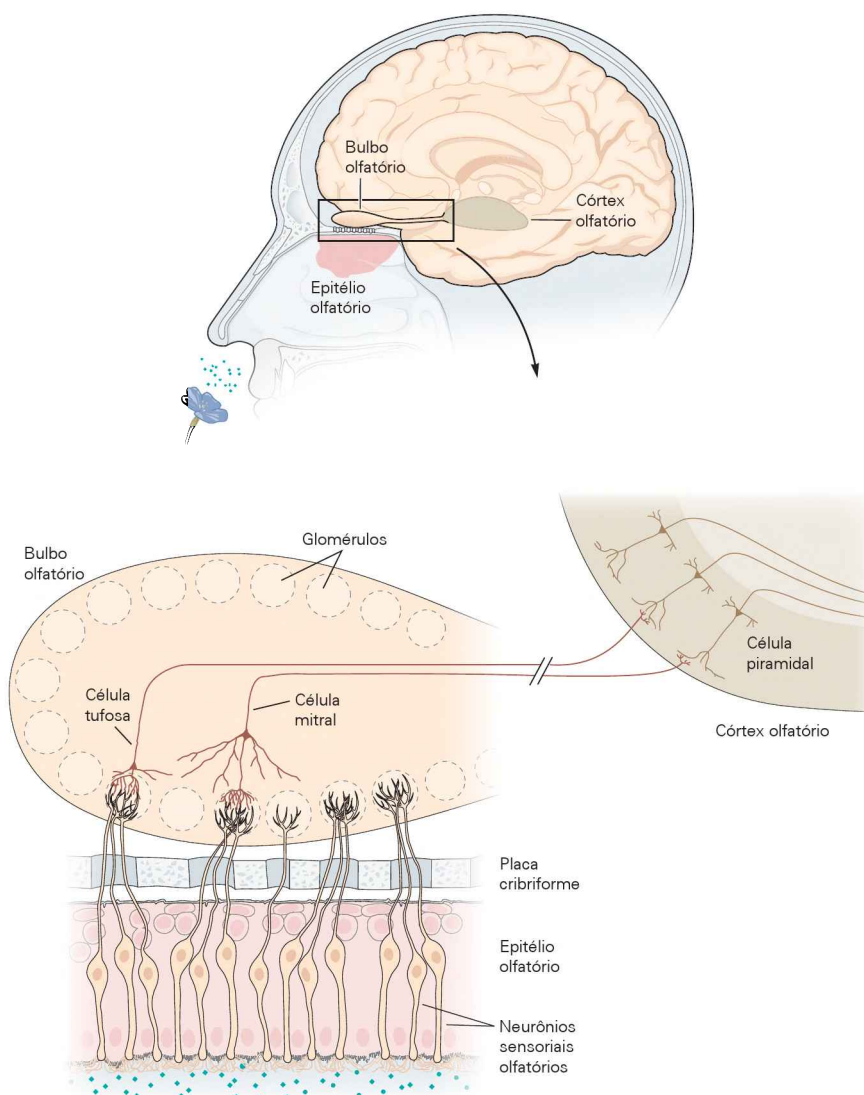



Figura 32-1 O sistema olfatório. Substâncias odoríferas são detectadas pelos neurônios sensoriais olfatórios no epitélio olfatório, que reveste parte da cavidade nasal. Os axônios desses neurônios projetam-se para o bulbo olfatório, onde terminam sobre células mitrais e tufosas, que funcionam como neurônios de retransmissão dentro de glomérulos. Os axônios dos neurônios de retransmissão projetam-se para o córtex olfatório, onde terminam sobre os dendritos de neurônios piramidais, cujos axônios projetam-se para outras áreas encefálicas.

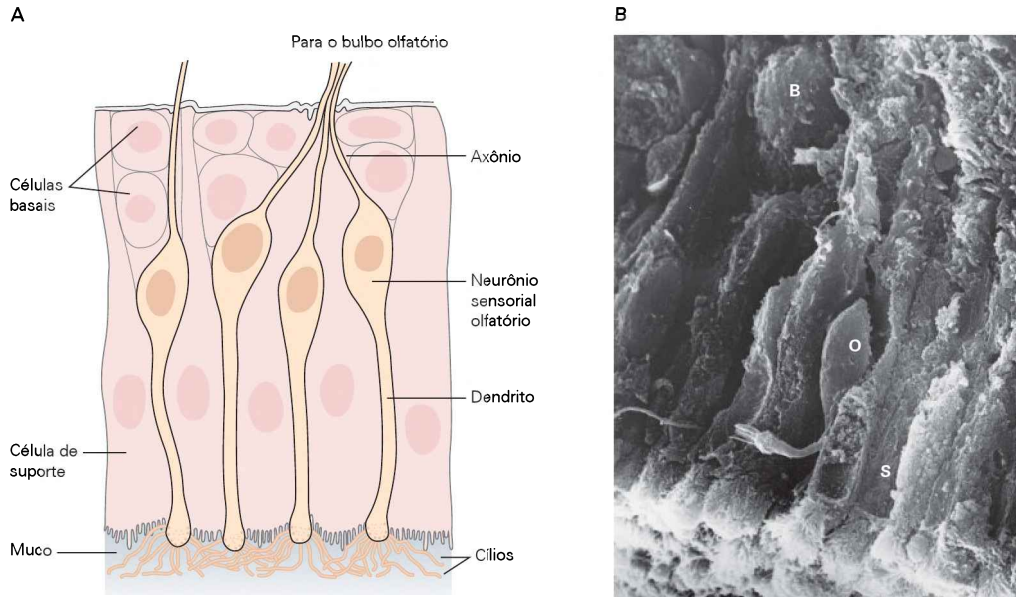



Figura 32-2 O epitélio olfatório.

A. O epitélio olfatório contém neurônios sensoriais entremeados com células de suporte, assim como uma lâmina basal de células-tronco. Cílios se estendem do dendrito de cada neurônio para dentro do muco que reveste a cavidade nasal. Um axônio se estende da extremidade basal de cada neurônio até o bulbo olfatório.

B. Uma micrografia eletrônica de varredura do epitélio olfatório mostra um denso tapete de cílios sensoriais na superfície do epitélio. Células de suporte (S) são células em forma de coluna, que se estendem por toda a profundidade do epitélio e apresentam microvilosidades apicais. Entremeados entre as células de suporte estão os neurônios sensoriais olfatórios (O), com seu dendrito e cílios e uma célula-tronco basal (B). (Reproduzida, com permissão, de Morrison e Costanzo, 1990.)

tebrados. Os humanos têm aproximadamente 350 receptores diferentes para odores, ao passo que camundongos têm cerca de mil. Embora os receptores para substâncias odoríferas pertençam à superfamília de receptores acoplados a proteínas G, eles compartilham motivos sequenciais não observados em outros membros dessa superfamília. É significativo o fato de que os receptores para substâncias odoríferas apresentam considerável variação em suas sequências de aminoácidos (Figura 32-3A).

Assim como outros receptores acoplados a proteínas G, receptores para substâncias odoríferas apresentam sete regiões hidrofóbicas, que provavelmente funcionam como domínios transmembrana (Figura 32-3A). Estudos detalhados de outros receptores acoplados a proteínas G, como o receptor β-adrenérgico, sugerem que a ligação de uma substância odorífera ocorra em um bolso, na região transmembrana, formado por uma combinação dos domínios transmembrana. As sequências de aminoácidos dos receptores de substâncias odoríferas são especialmente variáveis em diversos domínios transmembrana, fornecendo uma possível base para a variabilidade no bolso de ligação da substância odorífera, que pode ser responsável pela capacidade de diferentes receptores reconhecerem ligantes estruturalmente diversos.

Uma segunda e menor família de receptores quimiossensoriais também se apresenta expressa no epitélio olfatório. Esses receptores, denominados receptores associados a aminas-traço (RAAT), são acoplados a proteínas G, mas suas sequências proteicas não estão relacionadas àquelas dos receptores para substâncias odoríferas. Eles são codificados por uma pequena família de genes, presente em humanos e em camundongos, assim como em peixes. Estudos em camundongos, que têm 14 diferentes RAATs olfatórios, indicam que esses receptores reconhecem aminas voláteis, algumas das quais se apresentam em concentrações bem maiores na urina de machos, quando comparadas com fêmeas. É possível que essa pequena família de receptores tenha uma função distinta daquela de outros receptores para substâncias odoríferas, talvez associada à detecção de dicas sociais.

A ligação de uma substância odorífera em seu receptor induz uma cascata de eventos de sinalização intracelular que despolariza o neurônio sensorial olfatório (Figura 32-3B). A despolarização se espalha passivamente pelo corpo celular do neurônio sensorial olfatório, causando potenciais de ação que são conduzidos ativamente no axônio até o bulbo olfatório.

Humanos e outros animais habituam-se rapidamente a odores, como se pode observar no enfraquecimento da percepção de um odor desagradável quando ele é apresentado de forma contínua. A capacidade de perceber uma substância odorífera é recuperada rapidamente quando ela é temporariamente removida. A adaptação a substâncias odoríferas é causada, em parte, pela modulação de canais iônicos ativados por nucleotídeos cíclicos, porém o mecanismo pelo qual a sensibilidade é rapidamente restaurada ainda não foi esclarecido.

Diferentes combinações de receptores codificam diferentes odores

A fim de serem percebidos de forma distinta um do outro, os diferentes odores devem fazer diferentes sinais serem

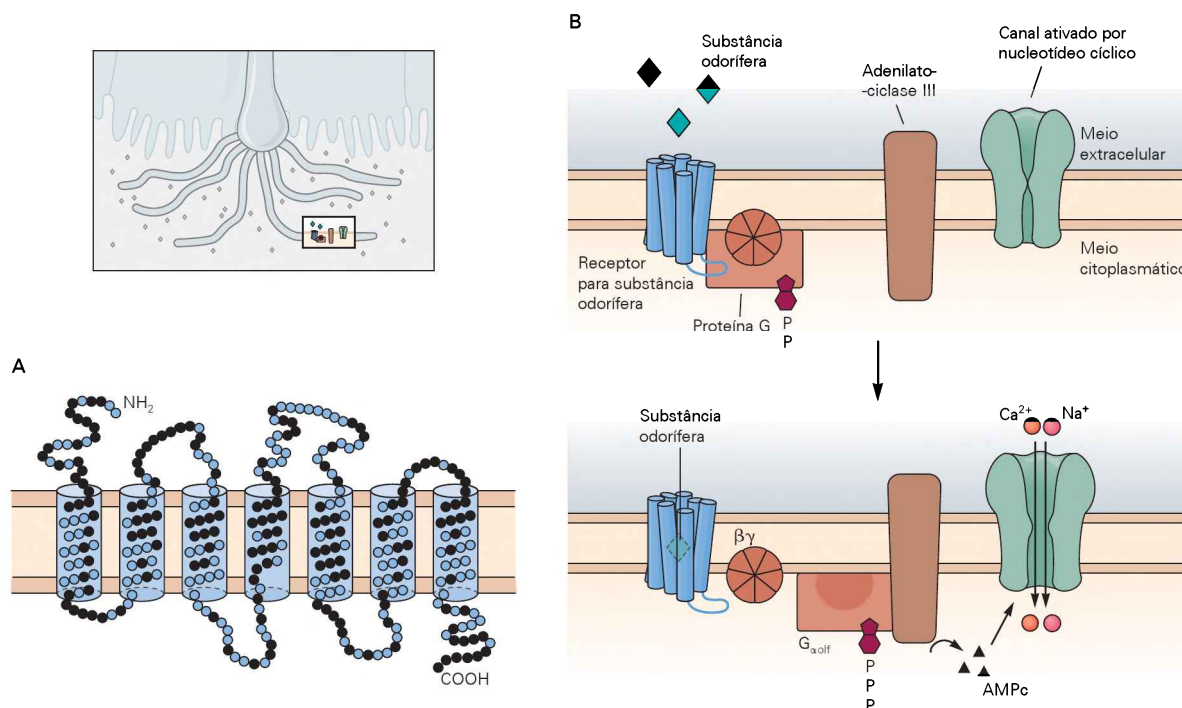



Figura 32-3 Receptores para substâncias odoríferas.

A. Os receptores para substâncias odoríferas apresentam os sete domínios transmembrana caracterísicos de receptores acoplados a proteínas G. Eles estão relacionados um ao outro, mas variam em suas sequências de aminoácidos (as posições de maior variabilidade são mostradas aqui como **círculos pretos**). Seres humanos têm aproximadamente 350 diferentes receptores para substâncias odoríferas, e camundongos têm aproximadamente 1.000 deles. (Reproduzida, com permissão, de Buck e Axel, 1991.)

B. A ligação de uma substância odorífera faz o receptor para essa substância interagir com $G_{\alpha olf}$, a subunidade α de uma proteína G heterotrimérica. Isso faz com que seja liberada $G_{\alpha olf}$ ligada ao GTP, que estimula a adenilato-ciclase III, levando a um aumento no AMPc. A elevação nos níveis de AMPc, por sua vez, induz a abertura de canais de cátions ativados por nucleotídeos cíclicos, causando influxo de cátions e uma alteração no potencial de membrana da membrana ciliar. (**AMPc**, monofosfato de adenosina cíclico; **GTP**, trifosfato de guanosina.)

transmitidos do nariz para o encéfalo. Isso é realizado de duas formas. Primeiro, cada neurônio sensorial olfatório expressa apenas um gene para receptor de substâncias odoríferas, ou seja, só apresentará um tipo de receptor. Segundo, cada receptor reconhece múltiplas substâncias odoríferas e, por sua vez, cada substância odorífera é detectada por diferentes tipos de receptores. É importante, no entanto, observar que cada substância odorífera é detectada por uma única constelação de receptores e, assim, causa um distinto padrão de sinais a ser transmitido ao encéfalo.

A codificação combinatória de substâncias odoríferas expande enormemente o poder de discriminação do sistema olfatório. Se cada substância odorífera fosse detectada por apenas três receptores diferentes, essa estratégia poderia, em teoria, gerar milhões de diferentes combinações de receptores – e um equivalente amplo número de diferentes padrões de sinalização. É interessante que mesmo substâncias odoríferas com estruturas quase idênticas são reconhecidas por diferentes combinações de receptores (Figura 32-4). O fato de que substâncias odoríferas bastante relacionadas apresentam diferentes codificações de reconhecimento por receptores explica porque uma ligeira mudança na estrutura de uma substância odorífera pode alterar seu odor percebido. Em alguns casos, o resultado é bem significativo, como, por exemplo, a mudança da percepção de uma substância química de odor de rosas para rançoso.

Uma alteração na concentração de uma substância odorífera pode também mudar o odor percebido. Por exemplo, uma baixa concentração de tioterpineol fornece um odor de fruta tropical, uma concentração maior apresenta odor de toranja, e uma concentração ainda maior confere odor fétido. À medida que a concentração de uma substância odorífera é aumentada, receptores adicionais, com menor afinidade pela substância, são recrutados nessa resposta e mudam a codificação de receptores, fornecendo uma explicação para os efeitos das concentrações de substâncias odoríferas sobre a percepção.

A informação olfatória é transformada ao longo da via para o encéfalo

Substâncias odoríferas são codificadas no nariz por meio de neurônios dispersos

Como é organizado um grande conjunto de diferentes receptores de substâncias odoríferas de modo a gerar a percepção de diversos odores? Essa questão tem sido investigada no camundongo. Estudos em camundongos têm mostrado que a informação olfatória sofre uma série de transformações espaciais à medida que viaja do epitélio olfatório para o bulbo olfatório e, então, para o córtex olfatório.

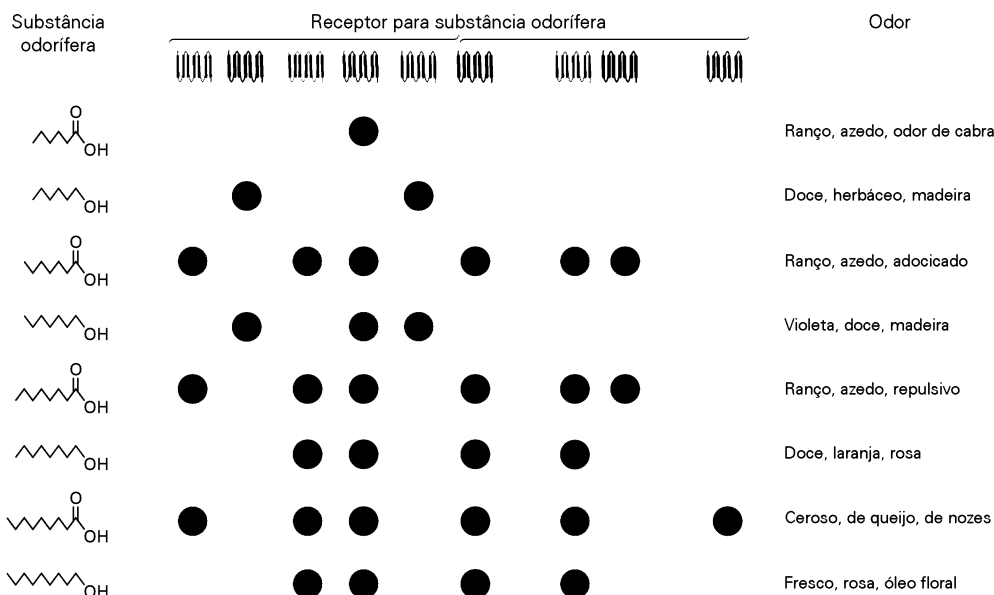



Figura 32-4 Cada substância odorífera é reconhecida por uma combinação única de receptores. Um único receptor para substâncias odoríferas pode reconhecer múltiplas substâncias, e uma substância é reconhecida por uma combinação específica de diferentes receptores. Ou seja, diferentes substâncias são detectadas por diferentes combinações de receptores. Essa codificação combinatória de substâncias odoríferas específicas explica como os mamíferos podem distinguir substâncias com estruturas químicas similares. Os dados na figura foram obtidos testando-se neurônios sensoriais olfatórios de camundongos com diferentes substâncias odoríferas e então determinando o gene para receptores de substâncias odoríferas expresso em cada neurônio responsivo. As qualidades percebidas para essas substâncias em humanos são mostradas à direita. (Adaptada, com permissão, de Malnic et al., 1999.)

Diferentes tipos de receptores para substâncias odoríferas estão expressos nas diversas zonas do epitélio olfatório do camundongo (Figura 32-5). Cada tipo de receptor está expresso em aproximadamente 5 mil neurônios, confinados a uma zona. (Deve-se lembrar de que cada neurônio expressa apenas um gene para receptor de substância odorífera.) Neurônios com o mesmo tipo de receptor estão espalhados ao acaso dentro de uma zona, de modo que neurônios com diferentes receptores encontram-se intercalados. Embora uma zona possa ter mais receptores para uma determinada substância odorífera comparada com outras zonas, todas as zonas contêm uma variedade de receptores, de modo que uma substância odorífera específica pode ser reconhecida por receptores em diversas zonas diferentes. Embora o significado evolutivo dessas zonas não esteja esclarecido, o fato de que neurônios dentro de determinadas zonas epiteliais projetam, como será visto, axônios para distintas partes do bulbo olfatório sugere que o arranjo de receptores em zonas discretas contribua para o estabelecimento de vias precisas de informação.

Uma vez que cada substância odorífera é detectada por certo conjunto de neurônios que estão amplamente dispersos ao longo da camada epitelial, alguns receptores detectando uma dada substância odorífera permanecerão funcionais quando parte do epitélio for danificado por uma infecção respiratória.

Sinais sensoriais de entrada no bulbo olfatório estão organizados de acordo com o tipo de receptor

Os axônios dos neurônios sensoriais olfatórios projetam-se para o bulbo olfatório ipsilateral, cuja extremidade rostral situa-se logo acima do epitélio olfatório. Os axônios sensoriais terminam sobre os dendritos dos neurônios do bulbo olfatório, dentro de fusos de neurópilos denominados glomérulos, arranjados sobre a superfície do bulbo (Figura 32-6). Em cada glomérulo, os axônios sensoriais estabelecem conexões sinápticas com três tipos de neurônios: neurônios de retransmissão mitrais e em tufos, que projetam axônios para o córtex olfatório, e interneurônios periglomerulares, que circundam o glomérulo.

O axônio de um neurônio sensorial olfatório termina em apenas um glomérulo. De forma semelhante, o dendrito primário de cada neurônio de retransmissão mitral ou em tufo está confinado a um único glomérulo. Em cada glomérulo, os axônios de diversos milhares de neurônios sensoriais convergem sobre os dendritos de aproximadamente 40 a 50 neurônios de retransmissão. Essa convergência resulta em um decréscimo de cerca de cem vezes no número de neurônios transmitindo sinais olfatórios.

A organização da informação sensorial no bulbo olfatório é significativamente diferente daquela do epitélio. Neurônios sensoriais olfatórios com o mesmo receptor para substância odorífera encontram-se dispersos ao acaso em uma zona epitelial, ao passo que seus axônios convergem em uns poucos glomérulos em dois pontos, um em cada lado do bulbo olfatório (Figura 32-7). Cada glomérulo e cada neurônio de retransmissão mitral e em tufo conectados a ele recebem sinais de apenas um tipo de receptor de substância odorífera. O resultado é um arranjo preciso de sinais de entrada originários de diferentes receptores, que é semelhante entre indivíduos.

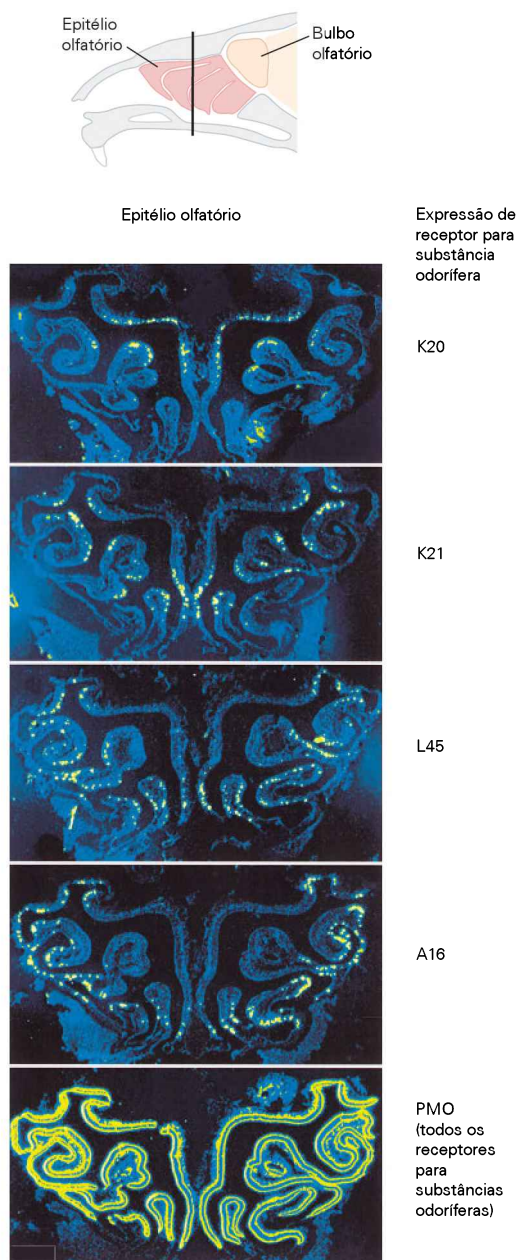



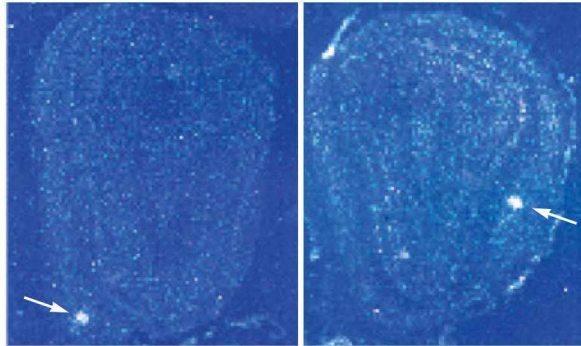
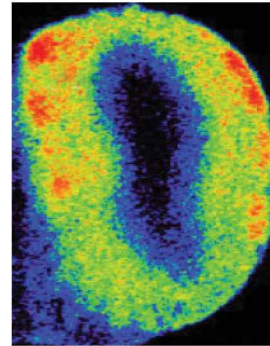
Figura 32-5 Organização de sinais sensoriais de entrada no epitélio olfatório. Neurônios sensoriais no epitélio olfatório estão distribuídos em áreas discretas conhecidas como zonas, e cada gene para receptor de substância odorífera é expresso por um pequeno subconjunto de neurônios dentro de uma única zona. Neurônios marcados com quatro diferentes sondas para receptores são mostrados aqui em diferentes zonas em secções do nariz do camundongo. Uma sonda para proteína marcadora olfatória (PMO) marca todos os neurônios expressando receptores para substâncias odoríferas. (Adaptada, com permissão, de Ressler, Sullivan e Buck, 1993; e de Sullivan et al., 1996.)

Figura 32-6 Interneurônios no bulbo olfatório. Dentro do glomérulo, os dendritos de células periglomerulares Gabaérgicas recebem sinais de entrada excitatórios de neurônios sensoriais olfatórios e têm sinapses recíprocas com os dendritos primários de neurônios de retransmissão mitrais e em tufo, sugerindo um possível papel na modificação de sinal. Os dendritos de células granulares Gabaérgicas mais profundamente no bulbo apresentam sinapses recíprocas excitatórias-inibitórias, com dendritos secundários dos neurônios de retransmissão e acredita-se que forneçam retroalimentação negativa para neurônios de retransmissão que dão forma à resposta a odores. (Adaptada, com permissão, de Shepherd e Greer, 1998.)

Uma vez que cada substância é reconhecida por uma única combinação de tipos de receptores, cada substância odorífera também ativa uma determinada combinação de glomérulos no bulbo olfatório (Figura 32-7B). Ao mesmo tempo, assim como o receptor de uma substância odorífera reconhece múltiplas substâncias, um único glomérulo – ou uma dada célula mitral ou tufosa – é ativado por mais de uma substância. Substâncias bastante relacionadas podem estimular glomérulos na mesma sub-região do bulbo, sugerindo que a organização dos sinais de entrada está relacionada à estrutura das substâncias odoríferas. Devido ao padrão quase estereotipado dos sinas de entrada que vêm dos receptores para o bulbo olfatório, os padrões de ativação glomerular determinados por substâncias odoríferas específicas são similares em todos os indivíduos e apresentam simetria bilateral nos dois bulbos adjacentes.

A organização da informação sensorial no bulbo olfatório provavelmente seja vantajosa em dois aspectos. Primeiro, o fato de que sinais de milhares de neurônios sensoriais com o mesmo tipo de receptor de substância odorífera sempre convergem para os mesmos poucos glomérulos e neurônios de retransmissão no bulbo olfatório pode levar à otimização da detecção de substâncias odoríferas presentes em baixas concentrações. Segundo, embora neurônios sensoriais olfatórios com o mesmo tipo de receptor estejam dispersos e sejam continuamente substituídos, o arranjo de sinais de entrada no bulbo olfatório permanece inalterado. Como resultado, o código neural para uma substância odorífera no encéfalo é mantido ao longo do tempo, assegurando que uma dada substância odorífera encontrada previamente possa ser reconhecida anos mais tarde.

Um mistério que permanece não solucionado é como todos os axônios dos neurônios sensoriais olfatórios com o

A Axônios de neurônios com o mesmo tipo de receptor para substância odorífera convergem para uns poucos glomérulos

B Uma substância odorífera pode ativar muitos glomérulos

C O bulbo olfatório apresenta um mapa preciso de sinais de entrada oriundos de receptores para substâncias odoríferas

Glomérulos

Bulbo olfatório

Epitélio olfatório

Neurônios expressando o mesmo tipo de receptor para substância odorífera

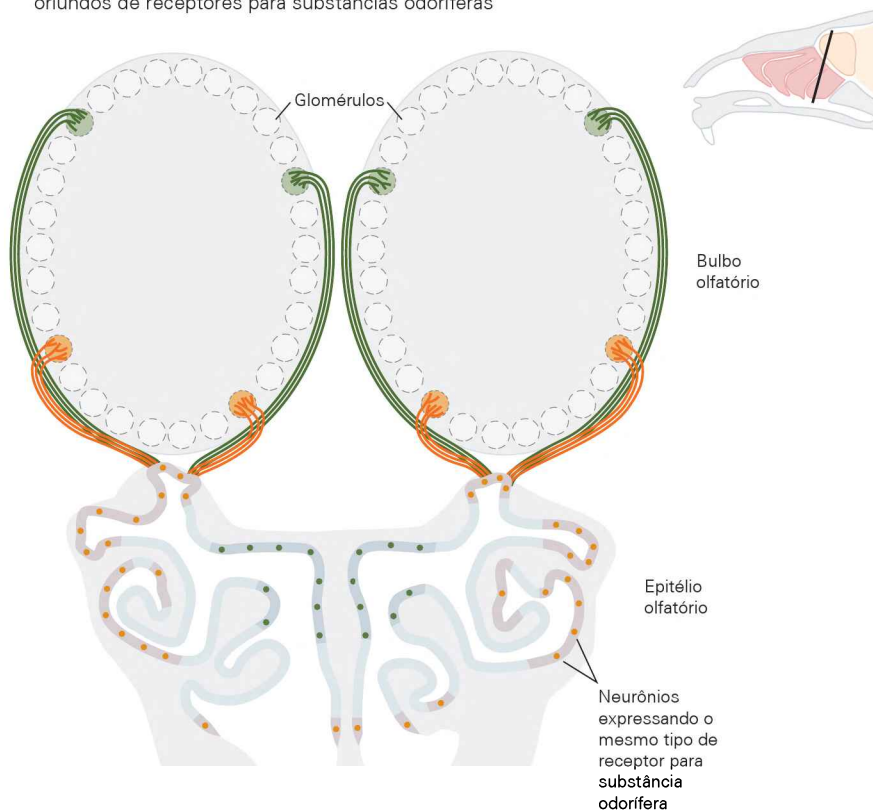



Figura 32-7 Respostas a odores no bulbo olfatório.

A. Os axônios de neurônios em uma zona epitelial com o mesmo tipo de receptor para substância odorífera em geral convergem para dois glomérulos, um em cada lado do bulbo olfatório. Aqui, uma sonda específica para um gene de receptor de substância odorífera marcou um glomérulo no lado medial (**à esquerda**) e no lado lateral (**à direita**) de um bulbo olfatório de camundongo. A sonda hibridiza com RNAs mensageiros do receptor, presentes nos axônios sensoriais nessas secções coronais. (Adaptado de Ressler, Sullivan e Buck, 1994.)

B. Essa secção de um bulbo olfatório de rato mostra a captação de 2-desoxiglicose marcada com radioatividade em múltiplos focos (**em vermelho**) após exposição do animal à substância odorífera metilbenzoato. Os focos marcados correspondem a numerosos glomérulos em diferentes localizações no bulbo olfatório. (Reproduzida, com permissão, de Johnson, Farahbod e Leon, 2005.)

C. O bulbo olfatório possui um mapa preciso de sinais de entrada oriundos de receptores para substâncias odoríferas, pois cada glomérulo dedica-se a apenas um tipo de receptor. Os mapas nos dois bulbos olfatórios são bilateralmente simétricos e aproximadamente idênticos entre indivíduos. Os mapas nos lados medial e lateral de cada bulbo são semelhantes, mas ligeiramente deslocados ao longo dos eixos dorsoventral e anteroposterior.

mesmo tipo de receptor são direcionados para os mesmos glomérulos. Estudos utilizando camundongos transgênicos indicam que o próprio receptor de substâncias odoríferas determina o alvo do axônio, mas de que maneira isso é realizado ainda não foi esclarecido.

A informação sensorial é processada e possivelmente refinada no bulbo olfatório antes de ser reenviada para o córtex olfatório. Cada glomérulo é circundado por interneurônios periglomerulares, que recebem sinais de entrada excitatórios de axônios sensoriais e formam sinapses dendrodendríticas inibitórias com dendritos de células mitrais e tufosas naquele glomérulo e talvez em glomérulos adjacentes. Os interneurônios periglomerulares podem, portanto, desempenhar um papel na modulação do sinal. Além disso, interneurônios granulares no interior do bulbo fornecem retroalimentação negativa sobre células mitrais e tufosas. Os interneurônios granulares são excitados por dendritos basais de células mitrais e tufosas e inibem aqueles neurônios de retransmissão pós-sináptica e outros com os quais estejam conectados. Acredita-se que a inibição lateral propiciada por tais conexões atenue sinais dos glomérulos e dos neurônios de retransmissão que respondem apenas fracamente a uma substância odorífera, tornando, assim, mais agudo o contraste entre a informação sensorial importante e aquela irrelevante antes de sua transmissão para o córtex.

Outras potenciais fontes de refinamento do sinal são as projeções retrógradas para o bulbo olfatório a partir do córtex olfatório, do prosencéfalo basal (porção horizontal da banda diagonal) e do mesencéfalo (*locus ceruleus* e núcleos da rafe). Essas conexões podem modular os sinais de saída do bulbo olfatório, de acordo com o estado fisiológico do animal. Quando o animal tem fome, por exemplo, algumas projeções centrífugas podem intensificar a percepção do aroma de alimentos.

O bulbo olfatório transmite informação ao córtex olfatório

Os axônios de neurônios de retransmissão mitrais e em tufo do bulbo olfatório projetam via trato olfatório lateral para o córtex olfatório (Figura 32-8 e ver Figura 32-1). O córtex olfatório, grosseiramente definido como a porção do córtex que recebe uma projeção direta do bulbo olfatório, compreende cinco áreas principais: (1) o núcleo olfatório anterior, que conecta os dois bulbos olfatórios através de uma porção da comissura anterior; (2) os núcleos corticais anterior e posterior da amígdala; (3) o tubérculo olfatório; (4) parte do córtex entorrinal; e (5) o córtex piriforme, a maior e considerada a principal área cortical olfatória.

No córtex piriforme, os axônios das células mitrais e tufosas do bulbo olfatório deixam o trato olfatório lateral para estabelecer sinapses glutamatérgicas excitatórias com neurônios piramidais, os neurônios de projeção do córtex. A transmissão de sinal pelos neurônios piramidais parece ser modulada por sinais de entrada inibitórios originados de interneurônios GABAérgicos locais, assim como por sinais de entrada excitatórios originados de neurônios piramidais vizinhos e do córtex piriforme do outro hemisfério. O córtex piriforme também recebe sinais de entrada centrífugos de áreas encefálicas modulatórias, sugerindo que sua atividade possa ser ajustada de acordo com o estado comportamental. Finalmente, o córtex olfatório projeta-se

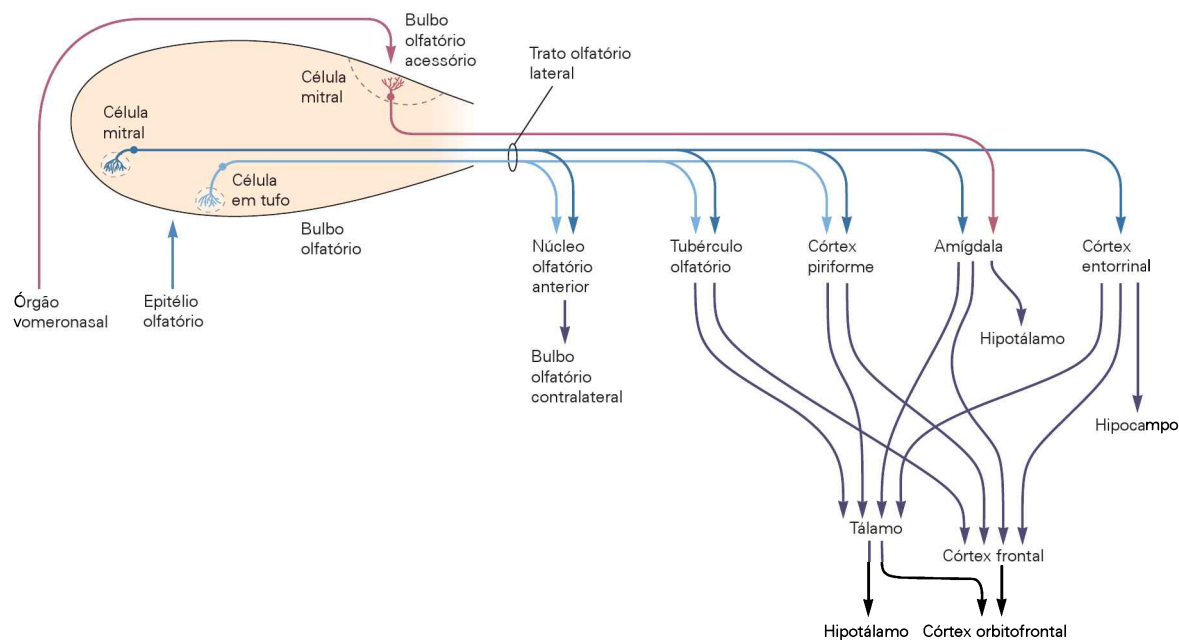



Figura 32-8 O córtex olfatório. Os axônios de neurônios de retransmissão mitrais e em tufo do bulbo olfatório projetam-se através do trato olfatório lateral para o córtex olfatório. O córtex olfatório consiste em diversas áreas distintas, sendo o córtex piriforme a maior delas. A partir dessas áreas, a informação olfatória é transmitida para outras áreas encefálicas, direta ou indiretamente, via tálamo. Áreas-alvo incluem áreas do neocórtex frontal e orbitofrontal, que acredita-se serem importantes para a discriminação de odores, e amígdala e hipotálamo, que podem estar envolvidos nas respostas emocionais e fisiológicas a odores. Células mitrais no bulbo olfatório acessório projetam-se para áreas específicas da amígdala que transmitem sinais para o hipotálamo.

ao bulbo olfatório, fornecendo ainda outro meio possível para a modulação do sinal.

Assim como no caso dos neurônios de retransmissão do bulbo olfatório, neurônios piramidais individuais podem ser ativados por mais de uma substância odorífera. Os neurônios piramidais ativados por uma determinada substância odorífera, no entanto, estão espalhados ao longo do córtex piriforme, um arranjo diferente daquele observado no bulbo olfatório. Células mitrais em diferentes partes do bulbo olfatório podem projetar axônios para a mesma sub-região do córtex piriforme, também indicando que o mapa altamente organizado de sinais de entrada de receptores odoríferos no bulbo olfatório não é recapitulado no córtex.

Sinais de saída do córtex olfatório alcançam áreas superiores corticais e áreas límbicas

Neurônios piramidais no córtex olfatório transmitem informação indiretamente para o córtex orbitofrontal, através do tálamo, e diretamente para o córtex frontal. Acredita-se que essas vias para áreas corticais superiores sejam importantes para a discriminação de odores. De fato, indivíduos com lesões no córtex orbitofrontal são incapazes de discriminar odores. É interessante observar que registros no córtex orbitofrontal sugerem que alguns neurônios individuais nessa área recebam sinais de entrada multimodais e podem responder, por exemplo, ao aroma, à visão e ao sabor de uma banana.

A maior parte das áreas do córtex olfatório também retransmite informação para o hipotálamo lateral, uma área importante para o apetite. Além disso, estudos em roedores indicam que uma parte do córtex olfatório, o núcleo cortical anterior da amígdala, transmite informação para outras áreas da amígdala e para regiões mais anteriores do hipotálamo, incluindo aquelas envolvidas na reprodução. Acredita-se que essas áreas límbicas medeiem aspectos emocionais e motivacionais do olfato, assim como muitos dos efeitos comportamentais e fisiológicos das substâncias odoríferas. Em animais, elas podem ser importantes para a geração de comportamentos estereotipados e respostas fisiológicas ao odor de predadores ou a feromônios detectados no epitélio olfatório.

A acuidade olfatória é variável em humanos

A acuidade olfatória pode variar em até mil vezes em humanos, mesmo entre indivíduos sem anormalidades óbvias. O distúrbio olfatório mais comum é a *anosmia específica*. Um indivíduo com tal condição apresenta menor sensibilidade a certas substâncias odoríferas, embora a sensibilidade a outras substâncias seja aparentemente normal. Anosmias específicas a algumas substâncias odoríferas são comuns, algumas poucas ocorrendo em 1 a 20% dos humanos. Por exemplo, 12% dos indivíduos testados em um estudo apresentaram uma anosmia específica para almíscar. Estudos recentes indicam que anosmias específicas podem ser causadas por mutações em determinados receptores de substâncias odoríferas.

Anormalidades bem mais raras do olfato, como a *anosmia geral* (completa ausência de sensação olfatória) ou a *hiposmia* (redução no sentido do olfato), são frequentemente transitórias e podem ser resultado de infecções respiratórias. Anosmia ou hiposmia crônica pode resultar de lesão do epitélio olfatório, causada por infecções, ou também pode resultar de certas doenças, como a doença de Parkinson, ou de trauma craniano, que pode levar à lesão dos nervos olfatórios que passam através das perfurações da placa cribriforme, as quais então ficam bloqueadas por tecido de cicatrização. Alucinações olfatórias com odores repugnantes (*cacosmia*) podem ocorrer como consequência de crises epilépticas.

Odores determinam comportamentos inatos característicos

Feromônios são detectados em duas estruturas olfatórias

Em muitos animais, o sistema olfatório detecta não apenas substâncias odoríferas, mas também feromônios, substâncias químicas liberadas por animais e que influenciam o comportamento ou a fisiologia de membros da mesma espécie. Feromônios desempenham papéis importantes em vários mamíferos, embora evidências convincentes de sua função em humanos não tenham sido demonstradas. Com frequência presentes na urina ou em secreções glandulares, alguns feromônios modulam os níveis de hormônios reprodutivos ou estimulam o comportamento sexual ou a agressividade. Os feromônios são detectados por duas estruturas separadas: o epitélio olfatório nasal, onde substâncias odoríferas são detectadas, e o órgão vomeronasal, um órgão olfatório acessório, que se acredita ser especializado na detecção de feromônios.

O órgão vomeronasal está presente em muitos mamíferos, embora não em humanos. É uma estrutura tubular localizada no septo nasal, que tem um ducto que se abre para a cavidade nasal e uma parede interna revestida por um epitélio sensorial (Figura 32-9). Sinais gerados por neurônios sensoriais no epitélio do órgão vomeronasal seguem uma via distinta. Eles seguem através do bulbo olfatório acessório para a amígdala medial e daí para o hipotálamo, que controla uma variedade de respostas fisiológicas e comportamentais.

A detecção sensorial no órgão vomeronasal difere daquela que acontece no epitélio olfatório. O órgão vomeronasal tem duas famílias diferentes de receptores quimiossensoriais, as famílias V1R e V2R. No camundongo, cada família tem mais de uma centena de membros. Variações nas sequências de aminoácidos entre os membros de cada família de receptores sugerem que cada família possa reconhecer vários ligantes distintos. Como os receptores para substâncias odoríferas, os receptores V1R e V2R têm sete domínios transmembrana, típicos de receptores acoplados a proteínas G. Os receptores V2R diferem tanto dos receptores V1R quanto daqueles para substâncias odoríferas pelo fato de terem um grande domínio extracelular na porção aminoterminal (Figura 32-9A). Em analogia a receptores com estruturas similares, ligantes podem ligar-se a V1R em um bolso na membrana, formado por uma combinação de domínios transmembrana, enquanto a ligação a V2R pode ocorrer no grande domínio extracelular.

As famílias V1R e V2R estão localizadas, cada uma, em uma de duas zonas no órgão vomeronasal, as quais expressam diferentes proteínas G (Figura 32-9B e C). Os genes *V1R e V2R* estão expressos, cada um, em uma pe-

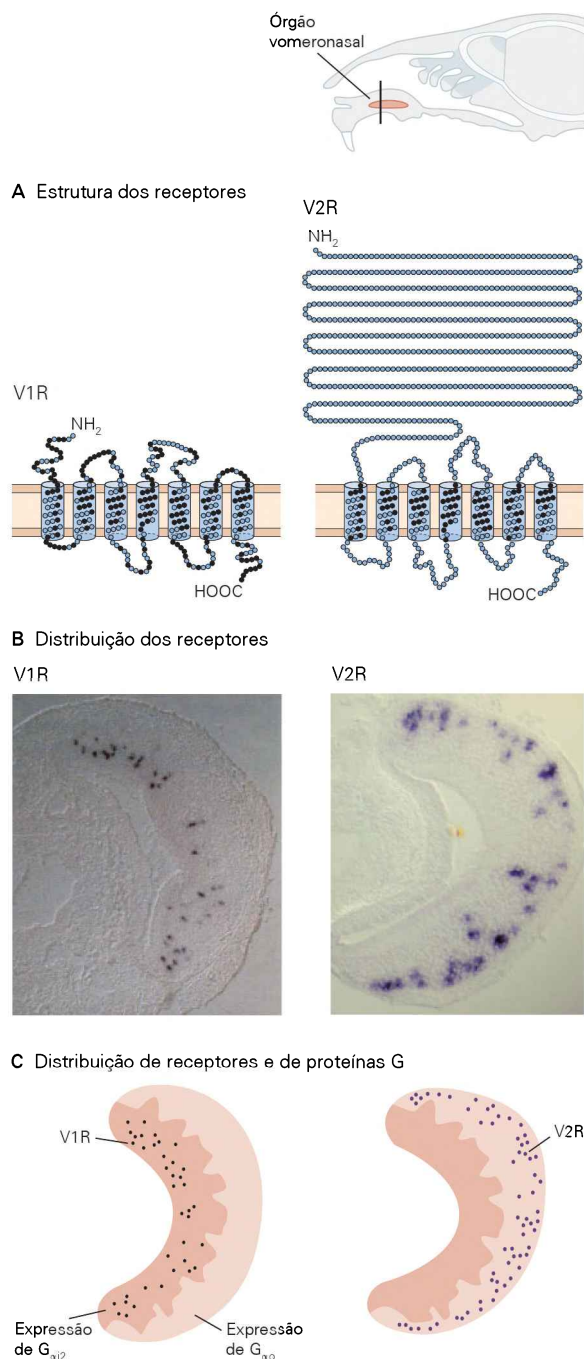



Figura 32-9 Candidatos a receptores para feromônios no órgão vomeronasal.

A. As famílias de receptores V1R e V2R estão expressas no órgão vomeronasal. No camundongo, cada família tem mais de 100 membros, os quais variam em sua sequência proteica. Membros de ambas as famílias apresentam os sete domínios transmembrana dos receptores acoplados a proteínas G, mas os receptores V2R também apresentam um amplo domínio extracelular em sua extremidade N-terminal, que pode ser o local de ligação para o ligante.

B. Secções através do órgão vomeronasal mostram sondas para V1R e V2R hibridizadas com subconjuntos de neurônios em duas zonas distintas. (Micrografias reproduzidas, com permissão, de Dulac e Axel, 1995, e de Matsunami e Buck, 1997.)

C. As duas zonas expressam altos níveis de diferentes proteínas G, $G_{\alpha i2}$ e $G_{\alpha o}$.

quena porcentagem de neurônios espalhados ao longo de uma zona, um arranjo semelhante àquele dos receptores para substâncias odoríferas no epitélio olfatório. De modo similar ao bulbo olfatório principal, os neurônios vomeronasais com o mesmo tipo de receptor projetam-se para os mesmos glomérulos no bulbo olfatório acessório, mas os glomérulos para cada tipo de receptor são mais numerosos, e sua distribuição, menos estereotipada do que no bulbo olfatório principal.

Os sistemas olfatórios dos invertebrados podem ser utilizados para o estudo da codificação de odores e do comportamento

Uma vez que os invertebrados têm sistemas nervosos simples e respondem frequentemente a estímulos olfatórios com comportamentos estereotipados, eles são úteis para a compreensão das relações entre as representações neurais de odores e o comportamento.

Certas características dos sistemas quimiossensoriais encontram-se altamente conservadas na evolução. Primeiro, todos os animais metazoários podem detectar uma variedade de moléculas orgânicas, utilizando neurônios quimiossensoriais especializados, com cílios ou microvilosidades que estabelecem contato com o ambiente externo. Segundo, os eventos iniciais na detecção de odores são mediados por famílias de receptores transmembrana com padrões específicos de expressão nos neurônios sensoriais periféricos. Outras características do sistema olfatório diferem entre espécies, refletindo pressão evolutiva e as histórias evolutivas dos animais.

A anatomia do sistema olfatório dos insetos assemelha-se à dos vertebrados

Os órgãos sensoriais primários dos insetos são as antenas e apêndices conhecidos como palpas maxilares, próximos à boca (Figura 32-10A). Enquanto os mamíferos têm milhões de neurônios olfatórios, os insetos apresentam um número muito menor. Há aproximadamente 2.600 neurônios olfatórios na simples mosca-da-fruta, *Drosophila*, e cerca de 60 mil em um inseto complexo, a abelha.

Os receptores para substâncias odoríferas nos insetos foram descobertos quando foram encontradas famílias de receptores multigênicos no genoma da *Drosophila*, e agora esses genes já foram examinados também em genomas de outros insetos. Eles apresentam notavelmente pequena semelhança com os receptores de substâncias odoríferas nos mamíferos, exceto pela presença de muitos domínios transmembrana. De fato, esses receptores nos insetos parecem ter uma origem evolutiva diferente daquela dos receptores nos mamíferos e podem nem mesmo ser receptores acoplados a proteínas G – um exemplo extremo da rápida mudança evolutiva observada entre todos os sistemas de receptores olfatórios. Na *Drosophila*, a principal família de receptores para substâncias odoríferas tem apenas 60 genes, e não as centenas de genes características dos vertebrados. O mosquito da malária, *Anopheles gambiae*, e a abelha apresentam números semelhantes (85-95 genes), sugerindo pequena variedade nas famílias de receptores dos insetos.

Apesar das diferenças moleculares entre os receptores, a organização anatômica do sistema olfatório da mosca é bastante semelhante à dos vertebrados. Cada

neurônio olfatório expressa um ou, às vezes, dois genes funcionais de receptores para substâncias odoríferas. Os neurônios que expressam um determinado gene estão vagamente localizados em uma região da antena, mas entremeados com neurônios expressando outros genes (Figura 32-10B). Essa distribuição dispersa não ocorre no próximo nível de organização, o lobo antenal. Axônios de neurônios sensoriais que expressam um tipo de receptor convergem em dois glomérulos invariáveis no lobo antenal, cada um nos lados esquerdo e direito do animal (Figura

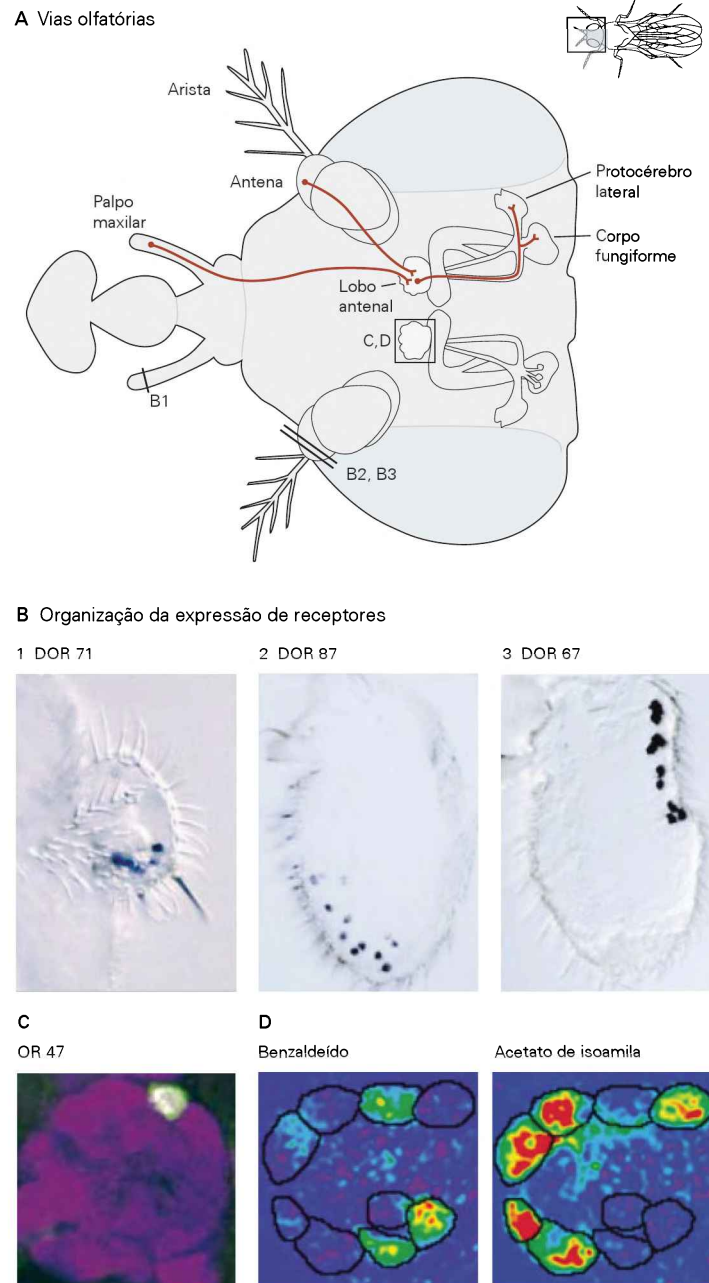



Figura 32-10 Vias olfatórias da antena para o encéfalo na *Drosophila*.

A. Neurônios olfatórios com corpos celulares e dendritos na antena e no palpo maxilar projetam axônios para o lobo antenal. Neurônios de projeção no lobo antenal projetam, então, para duas regiões do encéfalo da mosca, o corpo fungiforme e o protocérebro lateral. (Reproduzida, com permissão, de Takaki Komiyama e Liqun Luo.)

B. Os neurônios que expressam um tipo de gene de receptor olfatório, detectado por hibridização *in situ* de RNA, estão espalhados no palpo maxilar (1) ou na antena (2, 3).

C. Todos os neurônios que expressam o gene do receptor olfatório, *OR47*, convergem para um glomérulo no lobo antenal. (Reproduzida, com permissão, de Vosshall et al., 1999, e de Vosshall, Wong e Axel, 2000.)

D. Cada substância odorífera determina uma resposta fisiológica de um subconjunto de glomérulos no lobo antenal. Imagens de cálcio por meio de excitação com dois fótons foram utilizadas para detectar sinais evocados por odores. (Reproduzida, com permissão, de Wang et al., 2003.)

32-10C). Essa organização é notavelmente semelhante àquela da primeira estação de retransmissão sensorial no bulbo olfatório dos vertebrados e é observada em mariposas, abelhas e outros insetos.

Uma vez que há apenas umas poucas dúzias de genes para receptores nos insetos, é possível caracterizar todo o repertório de interações entre substâncias odoríferas e receptores, um objetivo ainda não possível de ser atingido nos mamíferos. Métodos genéticos sofisticados podem ser utilizados para marcar um neurônio de *Drosophila* expressando um único gene conhecido para receptor de substância odorífera e obter registros desse neurônio. Pela repetição desse experimento com muitos receptores e odores, foram definidos os campos receptivos para os receptores de substâncias odoríferas, e observou-se que são bastante distintos.

Em insetos, determinados receptores para substâncias odoríferas podem detectar um grande número dessas substâncias, incluindo algumas com estruturas químicas bastante diferentes. Esse amplo reconhecimento de substâncias odoríferas por receptores "generalistas" é necessário quando apenas um pequeno número de receptores está disponível para detectar todas as substâncias odoríferas biologicamente significativas. Uma única proteína receptora que detecta muitos odores nos insetos pode ser estimulada por alguns odores e inibida por outros, frequentemente com padrões temporais distintos. Um subconjunto de receptores para substâncias odoríferas nos insetos é mais seletivo quanto às substâncias que reconhece e transmite informação acerca de feromônios ou outros odores incomuns, como o dióxido de carbono. Assim, o potencial de codificação de cada neurônio olfatório pode ser amplo ou restrito, e deriva de uma combinação de sinais estimulatórios e inibitórios que atingem seus receptores.

A informação do neurônio olfatório é retransmitida para a primeira estação de processamento, o lobo antenal (Figura 32-10A). Neurônios sensoriais expressando o mesmo receptor de substância odorífera convergem sobre um pequeno número de neurônios de projeção em um glomérulo do lobo antenal. Uma vez que os glomérulos da *Drosophila* têm posições estereotipadas e recebem aferências de um tipo de receptor de substância odorífera, pode-se descrever a transformação da informação através da sinapse. A convergência leva a um grande aumento na razão sinal/ruído para os sinais olfatórios, de modo que os neurônios de projeção são muito mais sensíveis a odores do que os neurônios olfatórios individuais. Dentro do lobo antenal, a maior parte da informação originária de um neurônio olfatório individual segue para um glomérulo, mas a informação é também distribuída ao longo de todo o lobo antenal e processada por interneurônios excitatórios e inibitórios que conectam muitos glomérulos. Interneurônios excitatórios distribuem sinais para neurônios de projeção em localizações distais, e interneurônios inibitórios retroalimentam neurônios sensoriais olfatórios de modo a atenuar seus sinais.

Os neurônios de projeção do lobo antenal estendem-se para centros encefálicos superiores, denominados corpos fungiformes e protocérebro lateral (Figura 32-10A). Essas estruturas podem representar os equivalentes, no inseto, ao córtex olfatório. Os corpos fungiformes são regiões de aprendizado associativo olfatório e aprendizado associativo multimodal; o protocérebro lateral é importante para respostas olfatórias inatas de esquiva. Nesse estágio, os neurônios de projeção formam conexões complexas com um grande número de neurônios a jusante (*downstream*). Neurônios em centros encefálicos superiores na *Drosophila* podem potencialmente integrar informações de muitos receptores. Uma vez que respondem apenas a um pequeno número de odores, seu ajuste a odores parece ser bastante mais específico do que aquele dos neurônios sensoriais ou dos neurônios de projeção antenais. Mesmo esse padrão de alta ordem no protocérebro lateral parece altamente reprodutível de mosca para mosca, sugerindo que é possível definir um mapa detalhado de alta ordem da representação de odores no inseto.

Dicas olfatórias determinam comportamentos estereotipados e respostas fisiológicas nos nematelmintos

O nematelminto *Caenorhabditis elegans* tem um dos sistemas nervosos mais simples do reino animal, com apenas 302 neurônios ao todo. Desses, 32 são neurônios quimiossensoriais ciliados. Uma vez que o *C. elegans* demonstra fortes respostas comportamentais a uma ampla variedade de substâncias químicas, ele tem se constituído em um animal útil para relacionar sinais olfatórios com comportamento. Cada neurônio quimiossensorial detecta um conjunto específico de substâncias químicas, e a ativação do neurônio é necessária para as respostas comportamentais a essas substâncias. O neurônio que deve ser ativado para uma determinada resposta, como a atração por um odor específico, situa-se na mesma posição em todos os indivíduos.

Os mecanismos moleculares do olfato no *C. elegans* foram elucidados por varreduras genéticas buscando vermes mutantes anósmicos. A partir dessas varreduras, foi estudado o receptor acoplado à proteína G para a substância odorífera volátil diacetila (Figura 32-11). Esse receptor é um dos aproximadamente 1.700 receptores acoplados a proteínas G previstos a partir de genes de *C. elegans*, o maior número de quimiorreceptores entre os genomas conhecidos. Outros tipos de receptores quimiossensoriais também estão presentes; por exemplo, o *C. elegans* percebe indiretamente os níveis externos de oxigênio, detectando guanilato-ciclases solúveis, que se ligam diretamente ao oxigênio. Com tantos quimiorreceptores, os nematelmintos são capazes de reconhecer com alta sensibilidade uma grande variedade de odores. A jusante dos receptores, alguns neurônios quimiossensoriais utilizam proteínas G para regular guanosina 3'-5'monofosfato cíclico (GMPc) e um canal ativado por GMPc, uma via de transdução de sinal semelhante àquela dos fotorreceptores dos vertebrados. Outros neurônios quimiossensoriais utilizam para a transdução de sinal canais baunilhoides (ou vaniloides; TRPV) com potencial de receptor transitório, de modo semelhante aos neurônios nociceptivos dos vertebrados.

O princípio "um neurônio, um receptor", observado nos vertebrados e nos insetos, não funciona nos nematelmintos, pois o número de neurônios é muito menor do que o número de receptores. Cada um dos muitos genes para quimiorreceptores encontra-se expresso, geralmente, em apenas um par de neurônios quimiossensores, mas cada

A

Diacetila

Corpo celular do neurônio AWA

Cílios

Dendrito

Axônio

B

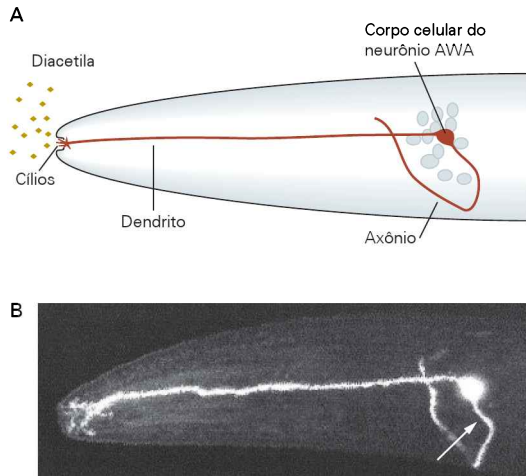



Figura 32-11 O receptor para diacetila é expresso em um neurônio quimiossensorial específico no verme nematelminto *C. elegans*.

A. Uma visão lateral da extremidade anterior desse verme mostra o corpo celular e processos do neurônio quimiossensorial AWA. Os processos dendríticos terminam em cílios que são expostos a substâncias químicas do ambiente. O neurônio detecta a substância química volátil diacetila. Animais com uma mutação no gene *odr-10* são incapazes de perceber a diacetila.

B. O produto do gene *odr-10*, marcado com uma fusão a uma proteína repórter fluorescente, é visto apenas no neurônio AWA, cujo axônio está indicado por uma seta. (Reproduzida, com permissão, de Sarafi-Reinach e Sengupta, 2000.)

neurônio expressa muitos genes de receptores. O pequeno tamanho de seu sistema nervoso limita a computação olfatória que o *C. elegans* pode fazer. Por exemplo, um único neurônio responde a muitos odores, mas os odores podem ser distinguidos de maneira eficiente apenas se forem percebidos por diferentes neurônios sensoriais primários.

A relação entre a detecção de odores e o comportamento foi investigada em *C. elegans* por meio de manipulações genéticas. Por exemplo, a diacetila costuma ser um atrativo para os vermes, mas quando o receptor para diacetila é expresso experimentalmente em um neurônio olfatório que normalmente percebe odores repelentes, os animais são repelidos pela diacetila, e não atraídos. Essa observação indica que neurônios sensoriais específicos codificam em circuitos as respostas comportamentais de atração e repulsão e que uma "linha marcada" conecta odores específicos com comportamentos específicos. Ideias semelhantes surgiram de manipulações genéticas de sistemas gustatórios em camundongos e moscas, em que vias de preferência por doce e amargo parecem ser codificadas por diferentes conjuntos de células sensoriais.

Em nematelmintos, dicas olfatórias estão ligadas a respostas fisiológicas, assim como a respostas comportamentais. Sinais de alimento e feromônios que regulam o desenvolvimento são detectados por neurônios sensoriais específicos por meio de receptores acoplados a proteínas G. Quando os níveis de feromônios são baixos e há alimento em abundância, os animais desenvolvem-se chegando à idade adulta rapidamente, ao passo que, se os níveis de feromônios são altos e há pouco alimento, esses vermes entram em um estágio larval em suspensão de longa duração, denominado larva *dauer** (Figura 32-12). A ativação desses neurônios sensoriais regula no final a atividade de uma via de sinalização da insulina, que controla a fisiologia e o crescimento, assim como o tempo de vida do nematelminto. Ainda está para ser determinado se os sistemas quimiossensoriais e fisiológicos de outros animais estão enredados como estão nos nematelmintos.

Estratégias para o olfato evoluíram rapidamente

Por que famílias independentes de receptores para substâncias odoríferas evoluíram em mamíferos, nematelmintos e insetos? E por que essas famílias foram tão rapidamente modificadas, quando comparadas a genes envolvidos em outros processos biológicos importantes? A resposta está em uma diferença fundamental entre o olfato e os demais sentidos, como visão, tato e audição.

A maioria dos sentidos é desenhada para detectar entidades físicas com propriedades físicas confiáveis: fótons, pressão ou ondas sonoras. Em contrapartida, os sistemas olfatórios são desenhados para detectar moléculas orgânicas, que são infinitamente variáveis e não se ajustam em um simples contínuo de propriedades. Além disso, as moléculas orgânicas detectadas são produzidas por outros organismos vivos, que evoluem muito mais rapidamente do que o mundo da luz, da pressão e do som.

Um sistema olfatório primordial estava presente em ancestrais comuns de todos os animais que existem hoje. Tal ancestral vivia no oceano, onde originou diferentes linhagens de mamíferos, insetos e nematelmintos. Esses três filos de animais vieram do oceano para a terra centenas de milhões de anos após os filos terem divergido. Cada filo modificou de forma independente seu sistema olfatório, para detectar odores presentes no ar, levando à diversificação dos receptores.

Uma consideração da história natural de insetos dípteros e himenópteros, que evoluíram nos últimos 200 milhões de anos, ajuda a explicar a rápida diversificação dos receptores para substâncias odoríferas. Esses insetos incluem abelhas, que polinizam flores, moscas-da-fruta, que se alimentam de frutas em processo de apodrecimento, varejeiras, que surgem minutos após a morte, e mosquitos que buscam presas animais. As substâncias odoríferas importantes para a sobrevivência desses insetos são radicalmente diferentes, de modo que os genes para receptores capazes detectar tais substâncias evoluíram de acordo com tal necessidade.

O sistema gustatório controla o sentido da gustação

A gustação apresenta cinco submodalidades ou qualidades

A principal função do sistema gustatório é nutricional. Humanos e outros mamíferos podem distinguir cinco diferentes qualidades gustatórias: doce, amargo, salgado, azedo e *umami***, o sabor associado com aminoácidos. Substâncias químicas que podem ser detectadas pela gustação e perce-

---

* N. de T. *Dauer*, do alemão, significa "de longa duração".

** N. de T. *Umami*, de origem japonesa, significa "delicioso".

100 μm

Figura 32-12 Dicas quimiossensoriais regulam o desenvolvimento do *C. elegans*. Quando expostas a dicas quimiossensoriais diferentes, duas larvas da mesma idade assumem distintos destinos. À esquerda, está uma larva *dauer*, um animal pequeno e delgado, que se forma sob condições estressoras de baixa quantidade de alimento e alta densidade populacional. A larva *dauer* é uma forma resistente ao estresse, que não se alimenta e não se reproduz. À direita está um animal no quarto estágio larval, de um ambiente enriquecido que favorece crescimento e reprodução. (Reproduzida, com permissão, de Manuel Zimmer.)

bidas como doces estão associadas com alimentos de alto conteúdo calórico, ao passo que aqueles percebidos como *umami* são indicativos de proteínas.

Consistentemente com a importância nutricional de carboidratos e proteínas, ambas, substâncias detectadas como doce e *umami*, determinam sensações prazerosas em humanos e são atrativas para animais. Em contrapartida, substâncias amargas, com frequência encontradas em plantas venenosas, determinam uma resposta aversiva inata em animais e em bebês humanos que provavelmente impede a ingestão de substâncias tóxicas.

A gustação é frequentemente pensada como sinônimo para o paladar. No entanto, ela refere-se estritamente às cinco qualidades codificadas pelo sistema gustatório, ao passo que o paladar, com suas qualidades ricas e variadas, na verdade se origina de uma combinação de sinais de entrada dos sistemas gustatório, olfatório e somatossensorial.

A detecção do sabor ocorre em botões gustatórios

No sistema gustatório, sinais sensoriais gerados na boca são retransmitidos através do tronco encefálico e do tálamo para o córtex gustatório (Figura 32-13). Substâncias percebidas pela gustação são detectadas por células receptoras gustatórias, agrupadas em botões gustatórios. Embora a maioria dos botões gustatórios em humanos esteja localizada na língua, alguns podem também ser encontrados no palato, na faringe, na epiglote e no terço superior do esôfago.

Os botões gustatórios na língua encontram-se em estruturas denominadas papilas, que são classificadas em três tipos, com base na sua morfologia e localização. *Papilas fungiformes*, localizadas nos dois terços anteriores da língua, são estruturas que se assemelham a cogumelos recobertos por botões gustatórios. Tanto as *papilas foliáceas*, situadas no limite posterior da língua, como as *papilas circunvaladas*, das quais há apenas umas poucas na área posterior da língua, são estruturas cercadas por sulcos revestidos com botões gustatórios (Figura 32-14A). Cada papila fungiforme contém de 1 a 5 botões gustatórios, ao passo que cada papila circunvalada ou foliácea contém centenas deles.

O botão gustatório é uma estrutura embebida no epitélio e cuja forma lembra uma cabeça de alho. Uma pequena abertura na superfície do epitélio, o poro gustatório, é o ponto de contato com as substâncias que irão estimular esses receptores (Figura 32-14B). Cada botão gustatório contém aproximadamente cem células receptoras gustatórias (células gustatórias), células alongadas que se estendem a partir do poro gustatório para a área basal do botão. O botão gustatório também contém outras células alongadas, que se acredita servirem a uma função de apoio, assim como um pequeno número de células arredondadas na base, que se acredita funcionarem como células-tronco. As células gustatórias são de curta duração e parecem ser continuamente substituídas a partir de populações de células-tronco.

Cada célula gustatória apresenta microvilosidades que se estendem para dentro do poro gustatório, permitindo que a célula estabeleça contato com substâncias químicas dissolvidas na saliva na superfície epitelial. Em sua porção basal, a célula gustatória faz contato com fibras aferentes de neurônios sensoriais gustatórios, cujos corpos celulares residem em gânglios sensoriais específicos (Figuras 32-13

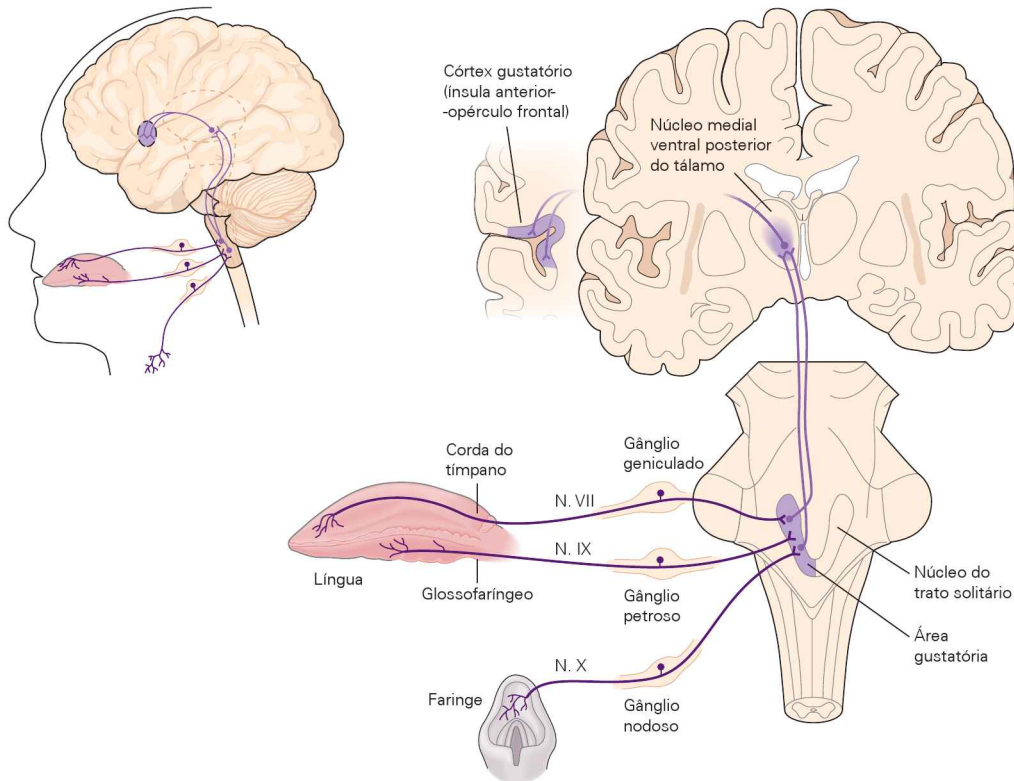



Figura 32-13 O sistema gustatório. Substâncias que estimulam receptores gustatórios são detectadas nos botões gustatórios na cavidade oral. Botões gustatórios na língua são inervados por fibras periféricas de neurônios sensoriais gustatórios, que seguem nos nervos glossofaríngeo e da corda do tímpano* e terminam no núcleo do trato solitário no tronco encefálico. A partir daí, a informação gustatória é retransmitida através do tálamo para o córtex gustatório, assim como para o hipotálamo.

* N. de T. O nervo da corda do tímpano é um dos ramos do nervo facial, que é o VII dos nervos cranianos.

e 32-14). Embora as células gustatórias não sejam células neurais, seus contatos com os neurônios sensoriais gustatórios apresentam características morfológicas de sinapses químicas, incluindo agrupamentos de vesículas pré-sinápticas. Células gustatórias também se assemelham a neurônios pelo fato de serem eletricamente excitáveis; elas têm canais de Na^+, K^+ e Ca^{2+} ativados por voltagem e são capazes de gerar potenciais de ação.

Cada sabor é detectado por um mecanismo de transdução de sinal distinto e por distintas populações de células gustatórias

Cada uma das cinco qualidades da gustação envolve um diferente mecanismo de transdução sensorial nas microvilosidades das células gustatórias. Há, no entanto, dois tipos gerais. Substâncias que determinam sensações de amargo, doce e *umami* interagem com receptores acoplados a proteínas G, ao passo que substâncias que determinam sensações de salgado e azedo parecem envolver canais iônicos específicos (Figura 32-15). Essas interações despolarizam a célula gustatória, levando à geração de potenciais de ação nas fibras gustatórias aferentes.

Sabor doce

Compostos que os humanos percebem como doce incluem açúcares, adoçantes artificiais, como a sacarina e o aspartame, umas poucas proteínas, como a monelina e a taumatina, e alguns D-aminoácidos. Todos esses compostos com sabor doce são detectados por um complexo de dois receptores relacionados, acoplados a proteínas G, T1R2 e T1R3 (Figura 32-16).

Os receptores T1R apresentam um grande domínio extracelular N-terminal (Figura 32-15), como os receptores V2R dos neurônios vomeronasais. A mudança de um único aminoácido nesse domínio nos camundongos pode alterar a sensibilidade de um animal a compostos doces. De fato, o T1R3 foi inicialmente descoberto pelo exame de genes no *locus* de preferência à sacarina (Sac) do camundongo, uma região cromossômica que governa a sensibilidade à sacarina, à sacarose e a outros compostos doces.

Nos camundongos, as células gustatórias com receptores T1R2 são encontradas principalmente em papilas foliáceas e circunvaladas; quase invariavelmente essas células também possuem receptores T1R3 (Figura 32-17A). Experimentos com nocaute gênico em camundongos indicam que o complexo T1R2/T1R3 medeia a detecção de todos os compostos doces, exceto altas concentrações de açúcares, que também podem ser detectadas pelo T1R3 individualmente.

Sabor umami

Umami é o nome dado ao sabor apetitoso do glutamato monossódico, um aminoácido amplamente utilizado para

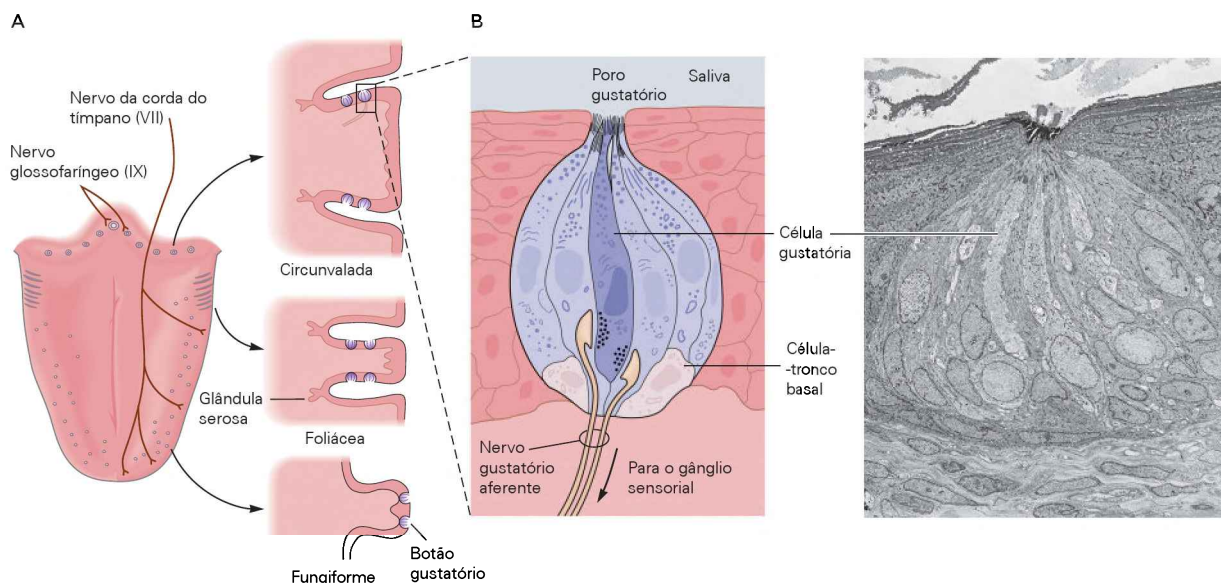



Figura 32-14 Os botões gustatórios estão agrupados em papilas na língua.

A. Os três tipos de papilas – circunvaladas, foliáceas e fungiformes – diferem em sua forma e localização na língua e são diferentemente inervadas pelos nervos da corda do tímpano e glossofaríngeo.

B. Cada botão gustatório contém 50 a 150 células receptoras gustatórias alongadas, assim como células de suporte e uma pequena população de células-tronco basais. As células gustatórias estendem microvilosidades para dentro do poro gustatório, permitindo a detecção de substâncias dissolvidas na saliva capazes de estimular os receptores gustatórios. Em sua extremidade basal, a célula gustatória estabelece contato com neurônios sensoriais gustatórios, que transmitem sinais desses estímulos para o encéfalo. A micrografia eletrônica de varredura mostra um botão gustatório em uma papila foliácea em um coelho. (Reproduzida, com permissão, de Royer e Kinnamon, 1991.)

realçar o sabor. Acredita-se que a sensação prazerosa associada com o sabor *umami* encorage a ingestão de proteínas e seja, desse modo, importante para a nutrição.

O receptor responsável pelo sabor *umami* na célula gustatória é um complexo de dois receptores relacionados acoplados a proteínas G: T1R1 e T1R3 (Figura 32-15). Em ambos, humanos e camundongos, o complexo T1R1/T1R3 pode interagir com todos os L-aminoácidos (Figura 32-16B), mas em humanos ele é preferencialmente ativado por glutamato. Nucleotídeos púricos, como inosina 5′-monofosfato (IMP), são adicionados frequentemente ao glutamato monossódico para realçar seu sabor *umami* agradável. É interessante observar que estudos *in vitro* mostram que o IMP potencializa a resposta do complexo T1R1/T1R3 a L-aminoácidos, sugerindo que o IMP atue sobre o próprio receptor (Figura 32-16B).

Células gustatórias contendo ambos, T1R1 e T1R3, estão concentradas nas papilas fungiformes (Figura 32-17A). Estudos em camundongos nos quais apenas genes para T1R foram anulados indicam que o complexo T1R1/T1R3 é o único responsável pelo sabor *umami*.

Sabor amargo

Acredita-se que o sabor amargo tenha evoluído como um meio de impedir a ingestão de moléculas tóxicas. Sensações de sabor amargo são determinadas por uma variedade de compostos, incluindo cafeína, nicotina, alcaloides e denatônio, o composto mais amargo conhecido.

Substâncias que determinam sensações de amargo são detectadas por uma família de aproximadamente 30 receptores acoplados a proteínas G, os T2Rs (ver Figura 32-15). Esses receptores variam em sua sequência de aminoácidos, de modo consistente com sua capacidade de reconhecer compostos amargos com diferentes estruturas químicas. De fato, diferentes receptores T2R reconhecem diferentes compostos amargos (Figura 32-16C). Uma única célula gustatória pode expressar muitos, e provavelmente todos os tipos de receptores T2R (Figura 32-17B). Esse arranjo implica que a informação acerca de diferentes substâncias com sabor amargo é integrada em células gustatórias individuais. Uma vez que distintos compostos amargos são detectados pelas mesmas células, todos esses compostos determinam a mesma qualidade de percepção: amargo. O grau de quão amarga a substância é deve ser causado pela eficácia de um determinado composto em ativar células gustatórias para o amargo.

É interessante que diferenças genéticas na capacidade de perceber compostos amargos específicos têm sido identificadas em humanos e camundongos, e localizadas em *loci* cromossômicos específicos. Foi pelo exame de genes nesses *loci* que os receptores T2R para substâncias amargas foram inicialmente identificados. Foi demonstrado que, em pelo menos alguns casos, o gene responsável pela diferença genética era um determinado gene T2R. Assim, pelo menos alguns dos compostos amargos podem ser reconhecidos principalmente, ou talvez exclusivamente, por apenas um dos cerca de 30 tipos de receptores T2R.

Em camundongos, células gustatórias que expressam receptores T2R são encontradas tanto nas papilas foliáceas quanto circunvaladas (Figura 32-17C). Células gustatórias expressam ou receptores T2R ou T1R, mas um único botão gustatório pode conter células gustatórias de ambos os tipos. Tal mistura de células está de acordo com a observação de que um único botão gustatório pode ser ativado por

Salgado

Azedo

Amargo (T2Rs)

Doce (T1R2 +T1R3)

Umami (T1R1 +T1R3)

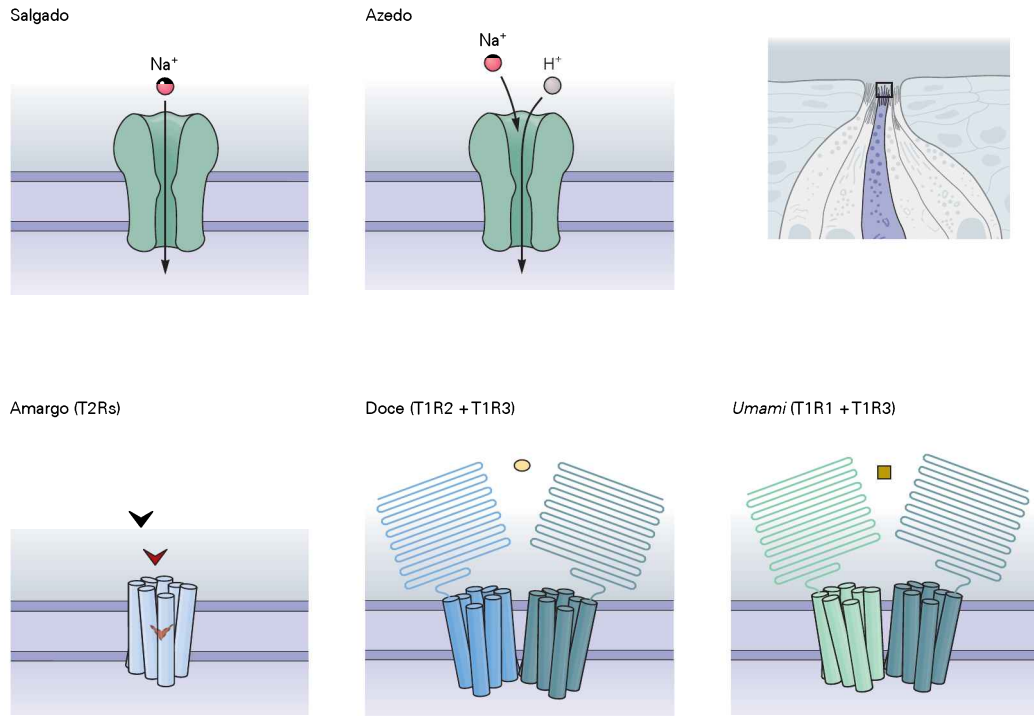



Figura 32-15 **Transdução sensorial nas células gustatórias.** Diferentes qualidades gustatórias envolvem diferentes mecanismos de detecção nas microvilosidades no poro gustatório apical das células gustatórias (ver Figura 32-14B). Substâncias com sabor salgado ou azedo ativam canais iônicos, enquanto substâncias percebidas como amargas, doces ou *umami* ativam receptores acoplados a proteínas G. O sabor amargo é detectado por receptores T2R, o sabor doce é detectado por uma combinação de T1R2 e T1R3 e o sabor *umami* por uma combinação de T1R1 e T1R3.

substâncias capazes de estimular sensações de mais de um tipo de sabor, por exemplo, doce e amargo.

Sabor salgado

Compostos salgados são essenciais aos animais para a manutenção do balanço de eletrólitos. Acredita-se que sua detecção seja mediada por canais iônicos específicos, mas os mecanismos subjacentes ainda não são conhecidos (ver Figura 32-15). A detecção de cloreto de sódio (NaCl), por exemplo, poderia resultar da difusão de íons Na^+ a favor de um gradiente eletroquímico através de canais de Na^+ nas microvilosidades das células gustatórias ou poderia envolver canais iônicos que são abertos por íons Na^+.

Sabor azedo

O sabor azedo está associado com alimentos ou bebidas ácidas. Da mesma maneira que para os compostos amargos, os animais apresentam aversividade inata a substâncias azedas, sugerindo que a vantagem adaptativa do sabor azedo seria a evitação de alimentos estragados.

Os mecanismos moleculares subjacentes à transdução de estímulos azedos na célula gustatória ainda não foram identificados. A detecção de substâncias ácidas poderia envolver canais iônicos abertos por íons H^+ ou que permitem um influxo desses íons, resultando em despolarização da célula gustatória (Figura 32-15). No entanto, assim como para o sabor salgado, as proteínas responsáveis pela transdução do sabor azedo ainda não foram identificadas.

Estudos de genética molecular indicam que substâncias que determinam a percepção de sabores amargo, doce e *umami* são detectadas por distintos subconjuntos de células gustatórias. Como já discutido, uma combinação de T1R1 e T1R3 é responsável por toda a percepção do sabor *umami*, ao passo que uma combinação de T1R2 e T1R3 é sempre necessária para a detecção de sabor doce, exceto quando da detecção de altas concentrações de açúcares, que pode ser mediada por T1R3 isoladamente. T1R1 e T1R2 são expressos por subconjuntos separados de células gustatórias, indicando que a detecção do doce e a detecção do *umami* são segregadas.

Em camundongos, uma proteína de transdução (PLCb2) é necessária para a detecção dos sabores amargo, doce e *umami*.

Quando essa proteína é expressa apenas em células com receptores para o amargo, as células respondem a compostos amargos, mas não a compostos doces ou a aminoácidos. Esse resultado confirma que as células gustatórias que detectam compostos amargos são distintas daquelas que detectam substâncias doces e *umami*. Células gustatórias que detectam substâncias salgadas ou azedas podem formar dois subconjuntos adicionais de células.

Estudos em camundongos ainda indicam que são as células gustatórias e não os receptores que determinam a resposta do animal a uma substância capaz de estimular a percepção de sabores. O receptor humano para amargo T2R16 reconhece uma substância amarga que camundongos são incapazes de detectar. Quando esse receptor é expresso em células gustatórias de camundongo que expres-

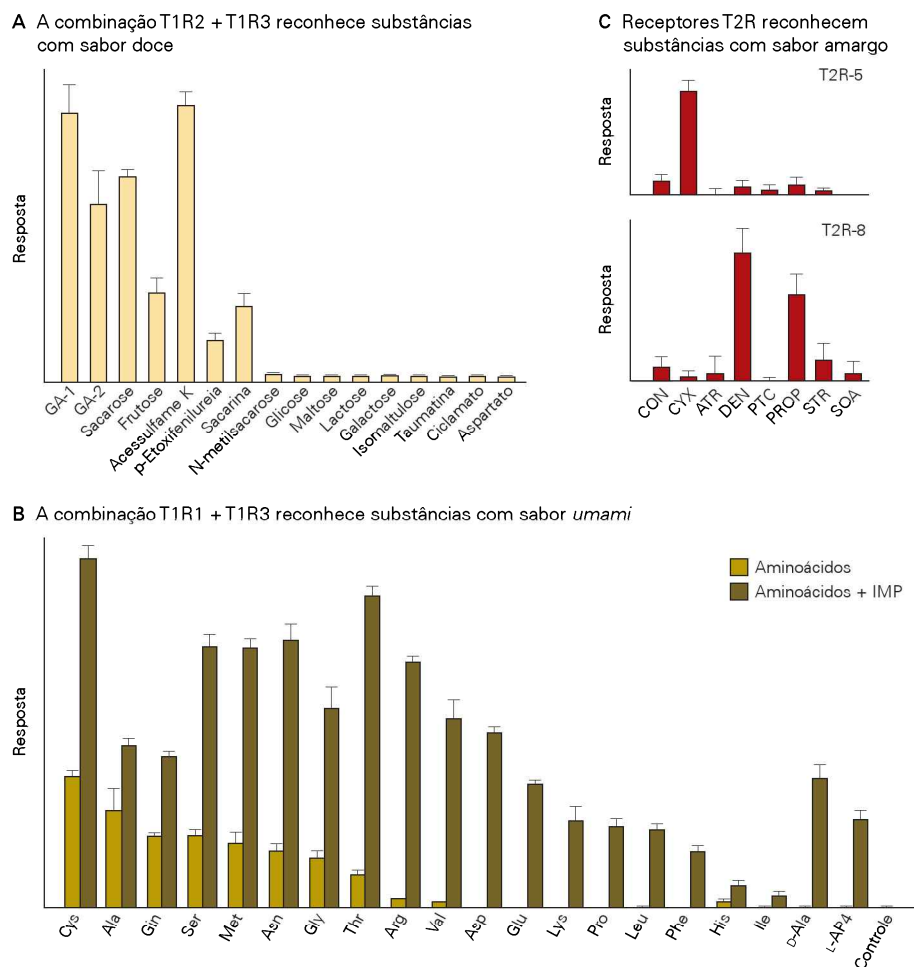



Figura 32-16 Reconhecimento de substâncias por receptores T1R e T2R. Um corante sensível a cálcio foi utilizado para testar se receptores T1R e T2R expressos em uma linhagem celular em uma cultura de tecido podem detectar substâncias.

A. Células expressando tanto T1R2 quanto T1R3 de rato respondem a diversos compostos doces. (Reproduzida, com permissão, de Nelson et al., 2001.)

B. Células expressando T1R1 e T1R3 de camundongo respondem a diversos L-aminoácidos (sabor *umami*). As respostas foram potenciadas por monofosfato de inosina (IMP). (Reproduzida, com permissão, de Nelson et al., 2002.)

C. Células expressando diferentes receptores T2R respondem seletivamente a diferentes compostos amargos. Células expressando T2R5 de camundongo respondem mais vigorosamente à cicloeximida (CYX), enquanto células expressando T2R8 de camundongo respondem preferencialmente a denatônio (DEN) e a 6-n-propil-2-tiouracila (PROP). (**ATR**, atropina; **CON**, controle; **PTC**, feniltiocarbamida; **SOA**, octacetato de sacarose; **STR**, estricnina.) (Reproduzida, com permissão, de Chandrashekar et al., 2000.)

sam o complexo para o sabor doce T1R2/T1R3, o ligante para T2R humano determina uma resposta atrativa; quando esse receptor é expresso em células de camundongo que expressam receptores T2R para o amargo, o mesmo ligante causa aversão. Esses achados sugerem que as respostas inatas dos camundongos para substâncias doces e amargas resultam de vias gustatórias específicas (linhas marcadas) que unem a ativação de diferentes subconjuntos de células gustatórias a diferentes desfechos comportamentais.

Neurônios sensoriais carregam a informação gustatória dos botões gustatórios para o encéfalo

Cada célula gustatória é inervada em sua base por ramificações periféricas dos axônios de neurônios sensoriais primários (Figura 32-14). Cada fibra sensorial ramifica-se muitas vezes, inervando diversas células gustatórias dentro de numerosos botões gustatórios. A liberação de neurotransmissores das células gustatórias sobre as fibras sensoriais induz potenciais de ação nas fibras e a transmissão de sinais para o corpo da célula sensorial.

Os corpos celulares dos neurônios sensoriais gustatórios situam-se nos gânglios geniculado, petroso e nodoso. As ramificações periféricas dos neurônios sensoriais gustatórios nesses três gânglios seguem nos nervos cranianos VII, IX e X (Figura 32-13).

As ramificações centrais dos axônios dos neurônios sensoriais gustatórios entram no bulbo, onde terminam contatando neurônios na área gustatória do núcleo do trato solitário (Figura 32-13). Na maioria dos mamíferos, neurônios desse núcleo transmitem sinais para o núcleo parabra-

A
Fungiforme
Circunvalada
T1R1 T1R3 T1R2 T1R3
B
Circunvalada
T2R7 T2R3
C
Foliácea
Circunvalada
T1R1 T1R2 T1R3 T2R
T1R3 T2R

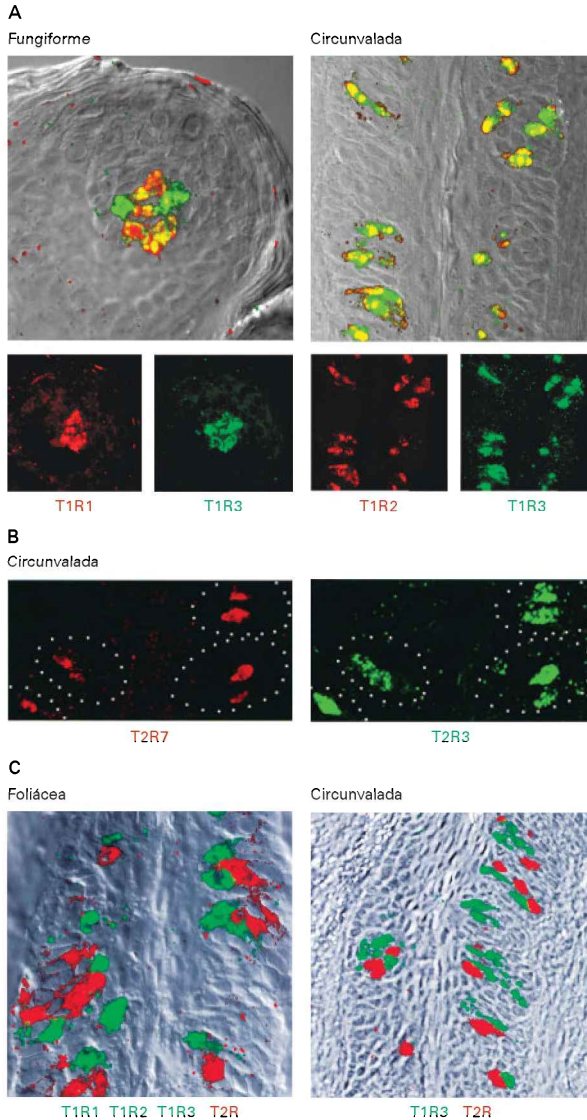



Figura 32-17 Expressão de receptores T1R e T2R na superfície da língua. Secções de língua de camundongo ou de rato foram hibridizadas com sondas que marcam mRNA de T1R ou T2R, para detectar seus locais de expressão em células gustatórias.

A. T1R3 é expresso em células gustatórias de todos os três tipos de papilas. T1R1, no entanto, é encontrado principalmente em papilas fungiformes, enquanto T1R2 localiza-se predominantemente em papilas circunvaladas (e foliáceas). Sobreposições entre locais de expressão aparecem como células amarelas nos painéis na parte superior da figura. Os receptores para *umami*, T1R1-T1R3, são mais frequentemente encontrados em papilas fungiformes, enquanto receptores para o sabor doce, T1R2-T1R3, são encontrados com mais frequência em papilas circunvaladas e foliáceas. (Reproduzida, com permissão, de Nelson et al., 2001.)

B. Uma célula gustatória que detecta substâncias com sabor amargo pode expressar diversos receptores T2R diferentes. Aqui, sondas para T2R3 e T2R7 marcaram as mesmas células gustatórias em papilas circunvaladas. (Reproduzida, com permissão, de Adler et al., 2000.)

C. Receptores T1R e T2R são expressos em diferentes células gustatórias. Células gustatórias marcadas por uma sonda para T1R3 ou por sondas mistas para T1R (**verde**) não mostraram sobreposição com células marcadas com misturas de sondas para T2R (**vermelho**). (Reproduzida, com permissão, de Nelson et al., 2001.)

quial da ponte, que, por sua vez, envia informação gustatória para o núcleo medial ventroposterior do tálamo. Em primatas, no entanto, esses neurônios transmitem informação gustatória diretamente para a área gustatória do tálamo.

A informação gustatória é transmitida do tálamo para o córtex gustatório

A partir do tálamo, a informação gustatória é transmitida para o córtex gustatório, uma região do córtex cerebral localizada ao longo da borda entre a ínsula anterior e o opérculo frontal (Figura 32-13). Acredita-se que o córtex gustatório medeie a percepção consciente e a discriminação de estímulos gustatórios. A área gustatória do tálamo também transmite informação tanto direta quanto indiretamente para o hipotálamo, uma estrutura que controla o comportamento alimentar e as respostas autônomas.

Registros obtidos de neurônios no córtex gustatório indicam que alguns neurônios respondem a diferentes classes de substâncias capazes de estimular a percepção gustatória, enquanto outros respondem a apenas uma, como amargo ou doce. É possível que neurônios capazes de responder a mais de uma classe de substâncias codifiquem informação acerca de combinações, enquanto aqueles, no córtex gustatório ou em outras áreas, que respondem apenas a uma única categoria de estímulo gustatório, estão envolvidos em respostas inatas, como atração por substâncias doces ou aversão a substâncias amargas.

A percepção sensorial de substâncias depende de sinais gustatórios, olfatórios e somatossensoriais

Muito daquilo que se pensa como sendo o sabor de um alimento deriva de informação fornecida pelo sistema olfatório. Moléculas voláteis liberadas na boca a partir de alimentos ou bebidas são bombeadas para a parte posterior da cavidade nasal por movimentos da língua, bochechas ou garganta, que acompanham a mastigação e o ato de engolir. Embora o epitélio olfatório do nariz tenha claramente uma grande contribuição para a percepção do sabor, tais sensações são localizadas na boca, e não no nariz.

Acredita-se que o sistema somatossensorial esteja envolvido nessa localização dos sabores. Imagina-se que a coincidência entre a estimulação somatossensorial da língua e a passagem retronasal de substâncias odoríferas para dentro do nariz faça as substâncias odoríferas serem percebidas como sabores na boca. As sensações de sabor também têm frequentemente um componente somatossensorial, que inclui a textura do alimento, assim como sensações evocadas por alimentos apimentados, pela hortelã e por dióxido de carbono em água.

Órgãos gustatórios de insetos estão amplamente distribuídos em todo o corpo

Como os vertebrados, os insetos têm órgãos especializados para a gustação. Alguns dos neurônios gustatórios situam-se em partes internas da boca. Outros ficam próximos à boca, na probóscide, ou estão espalhados sobre as pernas, as asas e os órgãos ovipositores.

Os receptores gustatórios da *Drosophila* são receptores que atravessam a membrana, distantemente relacionados aos receptores de substâncias odoríferas dessa mosca. A mosca tem cerca de 60 genes para receptores gustatórios,

um número surpreendentemente grande, considerando que ela tem por volta de 60 genes para receptores olfatórios. Membros da família de genes para receptores gustatórios são expressos em todos os diferentes tipos de órgãos gustatórios. Alguns ocorrem em determinados tipos celulares, e outros estão presentes em muitas partes do corpo.

Assim como nos vertebrados, nas moscas numerosos genes para receptores gustatórios parecem ser expressos em um único neurônio. Neurônios capazes de detectar substâncias doces e neurônios que detectam substâncias amargas no palpo labial medeiam aceitação ou rejeição de alimento, respectivamente. Outros neurônios apresentam funções distintas. Por exemplo, neurônios na perna do macho expressam receptores gustatórios que estão envolvidos no reconhecimentos de fêmeas durante a corte.

Visão geral

Os sentidos do olfato e da gustação nos permitem avaliar moléculas voláteis em nosso ambiente e componentes tanto voláteis quanto não voláteis dos alimentos. Os humanos podem perceber um amplo números de substâncias químicas voláteis como substâncias com odor característico e podem distinguir substâncias odoríferas com estruturas quase idênticas.

O desenho básico e as capacidades funcionais dos sistemas olfatórios são altamente conservados entre as espécies de vertebrados e de certo modo nos invertebrados. Além de fornecer um meio de distinguir entre substâncias apropriadas e potencialmente prejudiciais antes da ingestão, o sentido do olfato também desempenha um papel importante nas relações predador-presa, assim como na regulação das relações sociais críticas para a reprodução e para o cuidado com a prole.

A detecção de substâncias odoríferas no nariz é mediada por centenas de diferentes receptores para substâncias odoríferas, cada um expresso por um subconjunto de neurônios. Diferentes combinações de receptores para substâncias odoríferas detectam as diferentes substâncias, codificando suas identidades. No epitélio olfatório, neurônios com o mesmo tipo de receptor estão espalhados ao acaso ao longo de uma zona espacial. No bulbo olfatório, os axônios dos neurônios com o mesmo tipo de receptor convergem todos em uns poucos glomérulos, de modo que cada glomérulo e seus neurônios de retransmissão associados dedicam-se a um tipo de receptor de substância odorífera. Desse modo, no nariz, o código para um composto odorífero encontra-se disperso ao longo de um conjunto de neurônios, cada um expressando um receptor componente do código daquela substância odorífera, enquanto no bulbo olfatório uma combinação específica de glomérulos recebe sinais de entrada oriundos desses receptores, um arranjo que é semelhante nos diferentes indivíduos.

No córtex olfatório, neurônios que respondem a uma dada substância odorífera encontram-se amplamente distribuídos, mas a organização subjacente dos sinais sensoriais de entrada ainda não foi esclarecida. O córtex olfatório transmite informação a uma variedade de outras áreas encefálicas, incluindo áreas corticais superiores envolvidas na percepção e o hipotálamo, que controla o apetite e outros comportamentos motivados básicos.

Feromônios que determinam respostas comportamentais ou fisiológicas inatas são detectados pelo epitélio olfatório nasal, assim como pelo órgão vomeronasal, uma estrutura olfatória presente na maioria dos mamíferos, embora não nos humanos. O órgão vomeronasal tem duas famílias diferentes de receptores quimiossensoriais. A organização das aferências oriundas desses receptores assemelha-se àquela para os receptores de substâncias odoríferas, mas os sinais vomeronasais seguem por uma via neural separada, que atinge o hipotálamo, mas não as áreas corticais do encéfalo.

Os humanos podem distinguir cinco qualidades no sentido da gustação: amargo, salgado, doce, azedo e *umami*. Acredita-se que a detecção dos sabores salgado e azedo envolva canais iônicos específicos, enquanto as outras três qualidades gustatórias derivam de receptores acoplados a proteínas G. Três classes de receptores são expressas por subconjuntos separados de células gustatórias, mas uma única célula gustatória expressa muitos ou todos os receptores T2R para o amargo. Estudos em camundongos transgênicos indicam que a atração inata por substâncias que evocam o sabor doce e a aversão a substâncias com sabor amargo envolve circuitos em vias neurais que unem diferentes subconjuntos de células gustatórias na língua a diferentes desfechos comportamentais. A percepção de misturas de substâncias capazes de ativar receptores gustatórios pode envolver o córtex gustatório, onde alguns neurônios podem responder a mais de uma classe de substância detectada na gustação.

Estudos em moscas e vermes têm revelado uma similaridade marcante com os mamíferos nas estratégias utilizadas para detectar e distinguir substâncias químicas do meio externo. Na mosca-da-fruta *Drosophila*, e no nematelminto *C. elegans*, grandes famílias de receptores medeiam a detecção de substâncias químicas no ambiente. Embora os circuitos neurais que carregam sinais desses receptores difiram daqueles dos mamíferos, eles apresentam certas características em comum com os mamíferos, sugerindo que estudos desses organismos relativamente simples podem fornecer vislumbres para os mecanismos subjacentes à quimiossensação nos vertebrados, assim como nos invertebrados. Uma vez que os odores e sabores frequentemente determinam comportamentos inatos nesses organismos, eles podem também fornecer um meio de investigar os circuitos neurais que medeiam os comportamentos instintivos.

Linda B. Buck
Cornelia I. Bargmann

Leituras selecionadas

Bargmann CI. 2006. Comparative chemosensation from receptors to ecology. Nature 444:295–301.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. 2006. The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288–294.

Dulac C, Torello AT. 2003. Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. Nat Rev Neurosci 4:551–562.

Halpern M, Martinez-Marcos A. 2003. Structure and function of the vomeronasal system: an update. Prog Neurobiol 70:245–328.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. 2006. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. Physiol Rev 86:409–433.

Neville KR, Haberly LB. 2004. The olfactory cortex. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, pp. 415–454, New York: Oxford Univ. Press.

Vosshall LB, Stocker RF. 2007. Molecular architecture of smell and taste in *Drosophila*. Annu Rev Neurosci 30:505–533.

Yamamoto T. 2006. Neural substrates for the processing of cognitive and affective aspects of taste in the brain. Arch Histol Cytol 69:243–255.

Referências

Adler E, Hoon MA, Mueller KL, Chandrashekar J, Ryba NJ, Zuker CS. 2000. A novel family of mammalian taste receptors. Cell 100:693–702.

Berghard A, Buck LB. 1996. Sensory transduction in vomeronasal neurons: evidence for G alpha o, G alpha i2, and adenylyl cyclase II as major components of a pheromone signaling cascade. J Neurosci 16:909–918.

Buck L. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. Annu Rev Neurosci 19:517–544.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 65:175–187.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. 2006. The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288–294.

Chandrashekar J, Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, Guo W, Zuker CS, Ryba NJ. 2000. T2Rs function as bitter taste receptors. Cell 100:703–711.

Dulac C, Axel R. 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. Cell 83:195–206.

Dulac C, Torello AT. 2003. Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour. Nat Rev Neurosci 4:551–562.

Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. 2001. The complete human olfactory subgenome. Genome Res 11:685–702.

Godfrey PA, Malnic B, Buck LB. 2004. The mouse olfactory receptor gene family. Proc Natl Acad Sci U S A 101:2156–2161.

Hallem EA, Carlson JR. 2006. Coding of odors by a receptor repertoire. Cell 125:143–160.

Halpern M, Martinez-Marcos A. 2003. Structure and function of the vomeronasal system: an update. Prog Neurobiol 70:245–328.

Herrada G, Dulac C. 1997. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. Cell 90:763–773.

Hoon MA, Adler E, Lindemeier J, Battey JF, Ryba NJ, Zuker CS. 1999. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. Cell 96:541–551.

Johnson BA, Farahbod H, Leon M. 2005. Interactions between odorant functional group and hydrocarbon structure influence activity in glomerular response modules in the rat olfactory bulb. J Comp Neurol 483:205–216.

Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H. 2007. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. Nature 449:468–472.

Kitagawa M, Kusakabe Y, Miura H, Ninomiya Y, Hino A. 2001. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. Biochem Biophys Res Commun 283:236–242.

Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny MV, Shipley MT, Zufall F. 2000. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. Nature 405:792–796.

Liberles SD, Buck LB. 2006. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. Nature 442:645–650.

Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. 2004. The human olfactory receptor gene family. Proc Natl Acad Sci U S A 101:7205.

Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. Cell 96:713–723.

Matsunami H, Buck LB. 1997. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. Cell 90:775–784.

Matsunami H, Montmayeur JP, Buck LB. 2000. A family of candidate taste receptors in human and mouse. Nature 404:601–604.

Max M, Shanker YG, Huang L, Rong M, Liu Z, Campagne F, Weinstein H, Damak S, Margolskee RF. 2001. *Tas1r3*, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus *Sac*. Nat Genet 28:58–63.

Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R. 1996. Visualizing an olfactory sensory map. Cell 87:675–686.

Montmayeur JP, Liberles SD, Matsunami H, Buck LB. 2001. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. Nat Neurosci 4:492–498.

Morrison EE, Costanzo RM. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. J Comp Neurol 297:1–13.

Mueller KL, Hoon MA, Erlenbach I, Chandrashekar J, Zuker CS, Ryba NJ. 2005. The receptors and coding logic for bitter taste. Nature 434:225–229.

Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, Feng L, Zhao G, Ryba NJ, Zuker CS. 2002. An amino-acid taste receptor. Nature 416:199–202.

Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, Zhang Y, Ryba NJ, Zuker CS. 2001. Mammalian sweet taste receptors. Cell 106:381–390.

Northcutt RG. 2004. Taste buds: development and evolution. Brain Behav Evol 64:198–206.

Rennaker RL, Chen CF, Ruyle AM, Sloan AM, Wilson DA. 2007. Spatial and temporal distribution of odorant-evoked activity in the piriform cortex. J Neurosci 27:1534–1542.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 73:597–609.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell 79:1245–1255.

Royer SM, Kinnamon JC. 1991. HVEM Serial-section analysis of rabbit foliate taste buds. I. Type III cells and their synapses. J Comp Neurol 306:49–72.

Sarafi-Reinach TR, Sengupta P. 2000. The forkhead domain gene *unc*-130 generates chemosensory neuron diversity in *C. elegans*. Genes Dev 14:2472–2485.

Shepherd GM, Greer CA. 1998. The olfactory bulb. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, 4th ed., pp. 159–203 Oxford Univ. Press.

Stapleton JR, Lavine ML, Wolpert R, Nicolelis MA, Simon SA. 2006. Rapid taste responses in the gustatory cortex during licking. J Neurosci 26:4126–4138.

Sullivan SL, Adamson MC, Ressler KJ, Kozak CA, Buck LB. 1996. The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes. Proc Natl Acad Sci U S A 93:884–888.

Troemel ER, Kimmel BE, Bargmann CI. 1997. Reprogramming chemotaxis responses: sensory neurons define olfactory preferences in *C. elegans*. Cell 91:161–169.

Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. Cell 74:309–328.

Vosshall L, Amrein H, Morozov PS, Rzhetsky A, Axel R. 1999. A spatial map of olfactory receptor expression in the *Drosophila* antenna. Cell 96:725–736.

Vosshall LB, Wong AM, Axel R. 2000. An olfactory sensory map in the fly brain. Cell 102:147–159.

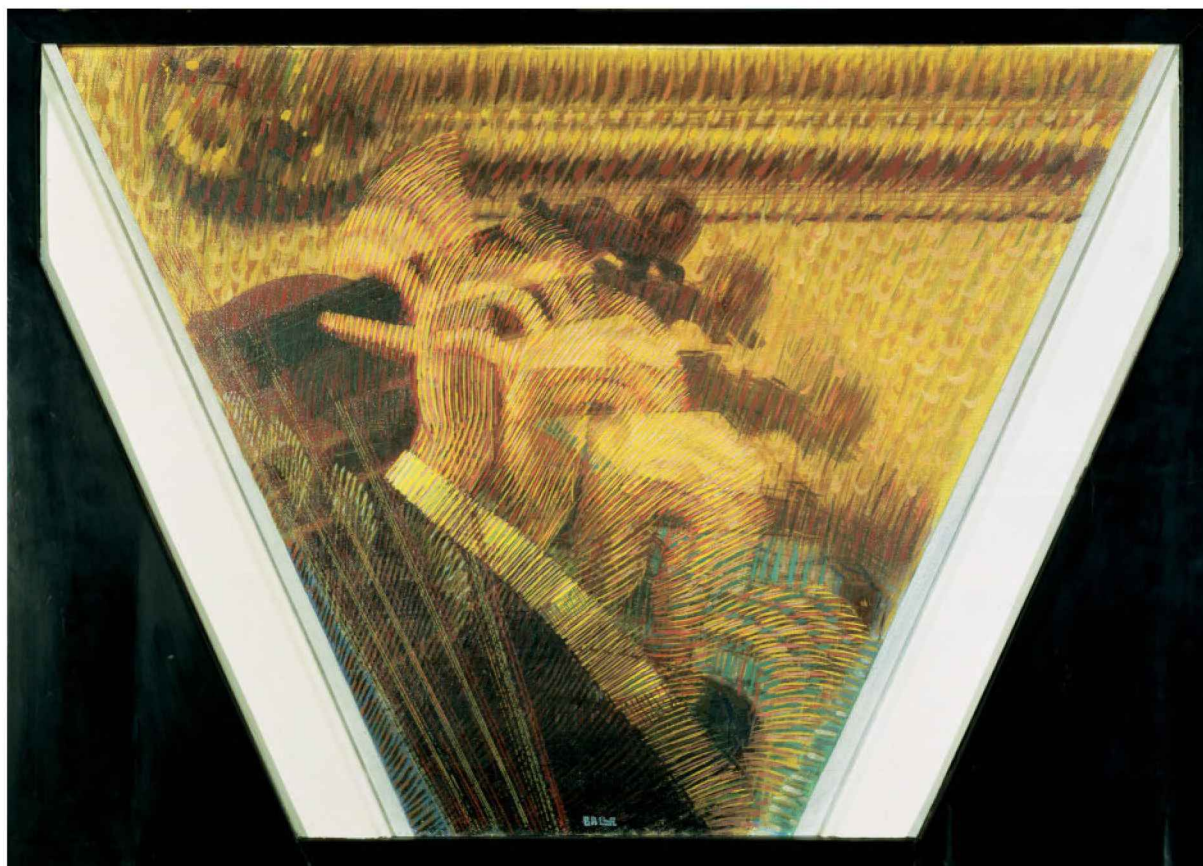
Wang JW, Wong AM, Flores J, Vosshall LB, Axel R. 2003. Two-photon calcium imaging reveals an odor-evoked map of activity in the fly brain. Cell 112:271–282.

Wong AM, Wang JW, Axel R. 2002. Spatial representation of the glomerular map in the *Drosophila* protocerebrum. Cell 109:229–241.

Zhang X, Firestein S. 2002. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. Nat Neurosci 5:124–133.

Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D, Zuker CS, Ryba NJ. 2003. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. Cell 112:293–301.

Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Erlenbach I, Ryba NJ, Zuker CS. 2003. The receptors for mammalian sweet and umami taste. Cell 115:255–266.

Parte VI

Página anterior
O movimento característico da mão de um músico é capturado na pintura de Giacomo Balla, "A Mão do Violinista", de 1912. Balla estudou violino quando jovem e, como seus contemporâneos do movimento Futurista, estava interessado em retratar o movimento e a velocidade. As pinceladas rítmicas evocam a energia do violinista e as vibrações da música. (Reproduzida, com permissão, de Copyright 2011 Artists Rights Society [ARS], New York/SIAE, Roma, e da Bridgeman Art Library International, NY.)

Movimento VI

A CAPACIDADE DE MOVIMENTO, como apresentada em muitos dicionários, é a característica definidora da vida animal. Como salientou Sherrington, o pioneiro dos estudos sobre o sistema motor, "mover coisas é tudo o que a humanidade pode fazer, e, para isso, o único executor é o músculo, seja para sussurrar uma sílaba ou para derrubar uma floresta"[1].

O imenso repertório de movimentos para os quais os seres humanos estão habilitados é realizado pela atividade de 640 músculos esqueléticos – todos sob o comando do sistema nervoso central. Após o processamento das informações sensoriais corporais e do meio externo, os centros motores do encéfalo e da medula espinal emitem comandos neurais que executam movimentos intencionais e coordenados.

A tarefa dos sistemas motores é o inverso da tarefa dos sistemas sensoriais. O processamento sensorial gera uma representação interna no cérebro do mundo exterior ou do estado corporal. O processamento motor inicia com uma representação interna: o objetivo desejado do movimento. É muito importante, entretanto, que essa representação interna seja continuamente atualizada por informação sensorial interna (cópia da eferência) e externa para manter a acurácia durante a realização do movimento.

Da mesma forma que a análise psicofísica do processamento sensorial explica as capacidades e limitações dos sistemas sensoriais, as análises psicofísicas do desempenho motor revelam regularidades e invariâncias nas regras de controle utilizadas pelo sistema motor.

Como muitos dos atos motores do cotidiano são inconscientes, não se está atento à sua complexidade. Para simplesmente manter-se em pé, por exemplo, são necessários ajustes contínuos de numerosos músculos posturais em resposta à sinalização vestibular ocasionada por minúsculas oscilações. Caminhar, correr e outras formas de locomoção envolvem a ação combinada de geradores centrais de padrão, informação sensorial reguladora e comandos descendentes, que, juntos, geram os padrões complexos de excitação e inibição alternada para determinados conjuntos de músculos. Muitas ações, como o saque de uma bola de tênis ou a execução de um arpejo no piano, ocorrem muito rapidamente para permitirem ajustes por retroalimentação sensorial. Em vez disso, centros como o cerebelo usam modelos probabilísticos que simulam as consequências dos comandos eferentes e permitem correções com latências muito curtas. O aprendizado motor provê um dos assuntos mais promissores para estudos de plasticidade neural.

Os sistemas motores estão organizados em uma hierarquia funcional, com cada nível envolvendo diferentes tomadas de decisões. O nível mais superior e mais abstrato, provavelmente requerendo o córtex pré-frontal, está relacionado com o propósito de um movimento. O nível seguinte está relacionado com a concepção de um plano motor e, para tanto, envolve interações entre a área parietal posterior e as áreas pré-motoras do córtex cerebral. O córtex pré-motor especifica as características espaciais de um movimento com base na informação sensorial fornecida pelo córtex parietal posterior sobre o ambiente e sobre a posição do corpo no espaço. O nível hierárquico mais inferior coordena os detalhes temporais e espaciais das contrações musculares necessárias para executar o movimento planejado. Essa coordenação é executada pelo córtex motor primário, pelo tronco encefálico e pela medula espinal. Essa organização em série tem um valor heurístico, mas há evidências de que muitos desses processamentos possam ocorrer em paralelo.

---

[1] Sherrington, CS, 1979. Conferências de Linacre, 1924. In: JC Eccles, WC Gibson (eds.) *Sherrington: His Life and Thought*, p. 59. New York: Springer-Verlag.

Algumas funções dos sistemas motores e seus distúrbios decorrentes de doenças têm sido descritos no âmbito da bioquímica dos sistemas específicos de neurotransmissão. A descoberta, por exemplo, de que neurônios dos núcleos da base de pacientes parkinsonianos têm déficit de dopamina foi a primeira pista importante de que os distúrbios neurológicos podem resultar de transmissão química alterada. Técnicas de imagem podem fornecer informação acerca de como anormalidades em transmissões localizadas podem levar a amplas alterações nos circuitos envolvidos na seleção e no controle dos movimentos.

A compreensão das propriedades funcionais do sistema motor é fundamental não apenas pelo conhecimento propriamente necessário, mas por sua importância, ajudando a desvendar os distúrbios que envolvem esse sistema e a investigar as possibilidades de sua recuperação. Como seria esperado para tal mecanismo complexo, o sistema motor está sujeito a várias formas de disfunções. As lesões nos diferentes níveis da hierarquia motora produzem sintomas distintos, incluindo a lentidão de movimentos característica de distúrbios dos núcleos da base, como o parkinsonismo, o déficit na coordenação observado nas doenças cerebelares, e a espasticidade e a fraqueza muscular, típicas de lesões espinais. Por essa razão, o exame neurológico em um paciente inevitavelmente inclui testes de reflexos, da marcha e de destreza, cada um dos quais fornecendo informações sobre o estado do sistema nervoso. Além do uso de terapias farmacológicas, o tratamento de doenças neurológicas tem sido incrementado por duas novas abordagens. Em primeiro lugar, a estimulação focal dos núcleos da base tem conseguido recuperar a mobilidade de certos pacientes com doença de Parkinson; estimulações cerebrais profundas como esta também tem sido realizadas no contexto de outras condições neurológicas. Em segundo lugar, os sistemas motores têm se tornado um alvo para a aplicação de próteses neurais; os sinais neurais são decodificados e utilizados para manobrar aparelhos mecânicos que auxiliam os pacientes com paralisia provocada por lesão da medula espinal ou acidente vascular encefálico.

Parte VI

33

A organização e o planejamento do movimento

Os comandos motores surgem por transformações sensório-motoras

O sistema nervoso central forma modelos internos das transformações sensório-motoras

Incorreções de movimentos surgem de erros e de variabilidade nas transformações

Sistemas de coordenadas diferentes podem ser empregados em diferentes estágios das transformações sensório-motoras

Padrões estereotipados são empregados em muitos movimentos

As sinalizações motoras estão sujeitas a controle antecipatório e controle por retroalimentação

O controle antecipatório não utiliza retroalimentação sensorial

O controle por retroalimentação utiliza sinais sensoriais para corrigir os movimentos

A previsão compensa o retardo sensório-motor

O processamento sensorial é diferente para a ação e para a percepção

Os sistemas motores devem adaptar-se ao desenvolvimento e à experiência

O aprendizado motor envolve a adaptação dos modelos internos para novas condições de cinemática e dinâmica

O aprendizado motor cinemático e dinâmico conta com diferentes modalidades sensoriais

Visão geral

NA PARTE ANTERIOR DESTE LIVRO, viu-se como o cérebro constrói as representações internas do mundo exterior. Essas representações internas não têm valor intrínseco e são significativas em termos comportamentais somente quando são utilizadas para guiar movimentos, seja para buscar alimento ou para chamar a atenção do garçom, por exemplo. Portanto, a função definitiva das representações sensoriais é orientar as ações dos sistemas motores. As representações sensoriais são a matriz a partir da qual o sistema motor planeja, coordena e executa os programas motores para os movimentos intencionais.

Nesta parte do livro, são descritos os princípios de controle motor que permitem que o encéfalo e a medula espinal mantenham o equilíbrio e a postura; movam o corpo, os membros e os olhos; e possibilitem a comunicação oral e por gestos.

Embora os movimentos com frequência sejam classificados de acordo com sua função – movimento dos olhos, de preensão (alcançar e agarrar), postural, locomotor, respiratório e de articulação da fala – muitas dessas funções utilizam grupos de músculos que se sobrepõem. Além disso, os mesmos grupos de músculos podem ser controlados por comandos voluntários, rítmicos ou circuitos reflexos. Por exemplo, os músculos que controlam a respiração podem ser utilizados de forma voluntária em uma inspiração profunda antes de um mergulho, na ventilação de forma automática e rítmica em um ciclo regular de inspiração e expiração ou no reflexo em resposta a um estímulo nocivo na traqueia, produzindo a tosse.

Os movimentos voluntários são aqueles que estão sob controle consciente do córtex cerebral. Os movimentos rítmicos também podem ser controlados voluntariamente, mas estes diferem dos movimentos voluntários por sua frequência e organização espacial ser amplamente controlada de forma automática pelos circuitos espinais e do tronco encefálico. Os reflexos são respostas estereotipadas a estímulos específicos e são gerados por circuitos neurais simples na medula espinal ou no tronco encefálico. Mesmo que os reflexos sejam altamente adaptáveis a mudanças dos objetivos comportamentais, em especial porque existem diversos circuitos conectando os neurônios sensoriais e motores, eles não podem ser controlados diretamente pela volição.

Este capítulo tem como foco os movimentos voluntários, com os movimentos de braços e mãos ilustrando os princípios de controle sensório-motor. Os movimentos reflexos e rítmicos são discutidos em detalhe nos Capítulos 35 e 36.

Processos conscientes não são necessários para o controle do movimento a cada momento. Embora se possa estar atento à intenção de realização de uma tarefa ou ao planejamento de certas sequências de ações e, por vezes, esteja-se atento à decisão de mover-se em determinado momento, os movimentos em geral parecem ocorrer automaticamente. Executam-se os movimentos mais complicados sem se ter noção do movimento articular que está acontecendo ou das contrações musculares que estão sendo requeridas. O tenista não decide conscientemente quais músculos usará para rebater um saque com um golpe de esquerda ou quais partes do corpo deverão se movimentar para interceptar a bola. De fato, se o jogador pensasse em cada movimento antes de ele ocorrer, isso poderia comprometer seu desempenho.

Neste capítulo, são revisados os princípios que governam o controle neural do movimento com o uso de conceitos derivados de estudos comportamentais e de modelos de computação, que são usados tanto para compreender o encéfalo como para controlar o movimento de robôs. Primeiro, será visto como o sistema nervoso transforma as aferências sensoriais em respostas motoras por meio de uma sequência de transformações sensório-motoras. Depois, será examinado como a retroalimentação sensorial pode ser utilizada para corrigir erros que surgem durante o movimento. Finalmente, será visto como o aprendizado motor permite a melhora do desempenho, a adaptação a novas condições mecânicas, como utilizar uma ferramenta ou a adaptação a novas correspondências entre os eventos sensoriais e motores, como aprender a usar um *mouse* para controlar um cursor.

Os comandos motores surgem por transformações sensório-motoras

As eferências motoras são comandos neurais que agem sobre os músculos, causando suas contrações e gerando o movimento. Essas eferências derivam de aferências sensoriais dos circuitos que representam as *transformações sensório-motoras*. As aferências sensoriais incluem a informação extrínseca sobre a situação do meio externo, além da informação intrínseca sobre o corpo. A informação extrínseca, por exemplo, a localização espacial de um alvo, pode ser fornecida por estímulos auditivos ou visuais. A informação intrínseca inclui informação cinemática e cinética acerca do corpo.

A *informação cinemática* envolve posição, velocidade e aceleração da mão, ângulos articulares e comprimentos dos músculos sem referência às forças determinantes que os causam. A *informação cinética* está relacionada às forças geradas ou experimentadas pelo corpo. Essas formas diferentes de informação intrínseca são fornecidas por diferentes sensores. Por exemplo, a informação sobre os comprimentos dos músculos e a velocidade de variação do comprimento é fornecida principalmente por fusos musculares, enquanto os órgãos tendinosos de Golgi dos músculos e os mecanorreceptores cutâneos fornecem informação sobre a força que está sendo exercida.

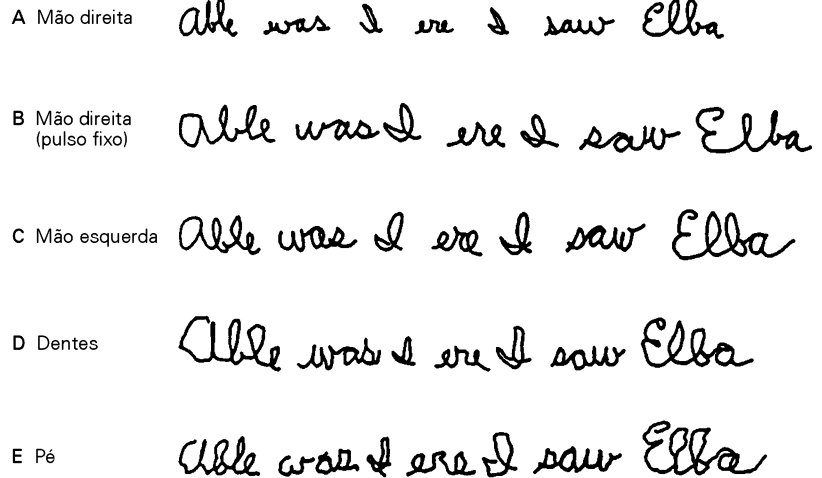
Os reflexos simples, como os reflexos da percussão de tendões, envolvem uma transformação sensório-motora simples: aferências sensoriais provocam respostas motoras diretamente sem a intervenção de centros encefálicos superiores. Contudo, os movimentos voluntários requerem múltiplos estágios de transformações sensório-motoras. O envolvimento de múltiplos centros de processamento simplifica, de fato, o processamento: os níveis superiores planejam objetivos mais gerais, enquanto os níveis inferiores se encarregam da maneira como esses objetivos serão implementados.

Tal hierarquia determina que uma ação motora específica, como escrever, possa ser realizada de formas distintas com resultados mais ou menos similares. A escrita manual tem uma estrutura similar independente do tamanho da letra ou do membro ou, ainda, da região do corpo utilizada para produzi-la (Figura 33-1). Esse fenômeno, denominado *equivalência motora*, sugere que os movimentos intencionais estejam representados no encéfalo de forma abstrata, e não como grupos de informações de movimentos articulares ou de contrações musculares específicos. Tais representações abstratas de movimentos, capazes de orientar diferentes efetores, permitem um grau de flexibilidade da ação, que não seria praticável com programas motores preestabelecidos.

Como as transformações sensório-motoras geram o movimento em direção a um local desejado? Para que uma pessoa alcance um objeto, a informação sensorial sobre a localização do alvo deve ser convertida em uma sequência de ações musculares que levem a rotações das articulações, direcionando a mão ao alvo.

Primeiramente, o alvo é localizado no espaço em relação a alguma parte do corpo, como a cabeça ou o braço (*espaço egocêntrico*). Várias fontes de informação são combinadas nesse processo. Por exemplo, a localização do alvo em relação à cabeça é computada a partir da localização do alvo sobre cada retina junto com a direção do olhar (Figura 33-2A). Uma pessoa também necessita saber a localização inicial de sua mão ou da ponta do utensílio que ela deseja colocar no alvo (o efetor final ou *ponto de chegada*). A localização inicial do ponto de chegada (ou ponto final) pode ser estimada pela combinação de aferências visuais, sinais proprioceptivos e sensações táteis, cada um fornecendo informações sobre a localização. Uma vez que a configuração corrente do braço e a localização do alvo tenham sido calculadas, um movimento pode ser planejado. Um plano sempre tem que especificar determinado *caminho*, as posições espaciais sucessivas do alvo, e também a *trajetória*, o curso de tempo no qual essas posições serão percorridas e, por conseguinte, as acelerações e as velocidades do movimento (Figura 33-2B).

No modelo hierárquico do planejamento, o objetivo pode ser expresso em termos cinemáticos, como as posições e as velocidades desejadas da mão, ou, em termos cinéticos, como a força exercida pela mão. O movimento pode ser planejado como uma *trajetória ao ponto final*, uma mudança desejada na configuração de um membro expressa em coordenadas intrínsecas ao membro. Tal sistema de coordenadas poderia determinar a mudança nos ângulos articulares ou ter como base uma mudança desejada na retroalimentação proprioceptiva. Por exemplo, a trajetória ao ponto final poderia ser definida cinematicamente como a distância e a direção que a mão deve percorrer até alcançar o alvo, como também a velocidade ao longo do percurso ao alvo.

Figura 33-1 Equivalência motora. A habilidade dos diferentes sistemas motores para realizar o mesmo comportamento é chamada de equivalência motora. Por exemplo, a escrita pode ser realizada utilizando-se diferentes partes do corpo. Os exemplos ilustrados aqui foram escritos pela mesma pessoa utilizando: (**A**) a mão direita (dominante), (**B**) a mão direita com o pulso imobilizado, (**C**) a mão esquerda, (**D**) a caneta presa entre os dentes, (**E**) a caneta presa entre os dedos do pé. (Reproduzida, com permissão, de Raibert, 1977.)

Transformações podem ser expressas como mudanças nas variáveis cinemáticas, como a posição da mão e dos ângulos articulares que posicionam a mão. O cálculo de um ponto final a partir de ângulos articulares é chamado de *transformação cinemática antecipatória*, enquanto o cálculo do conjunto dos ângulos articulares que podem alcançar determinado ponto final é chamado de *transformação cinemática inversa* (Figura 33-2C). Essa transformação deve levar em consideração os parâmetros geométricos do braço, como o comprimento do braço superior e do antebraço (lembrando que a cinemática considera o movimento sem referência à força que o causou). O sistema motor controla os ângulos articulares pela ativação dos músculos que produzem os torques (forças rotacionais) na articulação.

A ação dos comandos motores sobre os músculos que resulta em um conjunto de posições e velocidades angulares é conhecida como *transformação dinâmica antecipatória*. O termo "dinâmico" refere-se às forças necessárias para causar o movimento. Contudo, para gerar uma trajetória com o ângulo articular desejado, o sistema deve converter os parâmetros cinemáticos em comandos motores, ou seja, o sistema deve calcular os torques em cada articulação necessários para alcançar o movimento e relacionar a força necessária para causar este movimento com a aceleração desejada do membro. Essa transformação é conhecida como *transformação dinâmica inversa* (Figura 33-2D). Em geral, para causar qualquer aceleração, as forças aplicadas devem exceder algumas forças que se contrapõem, como

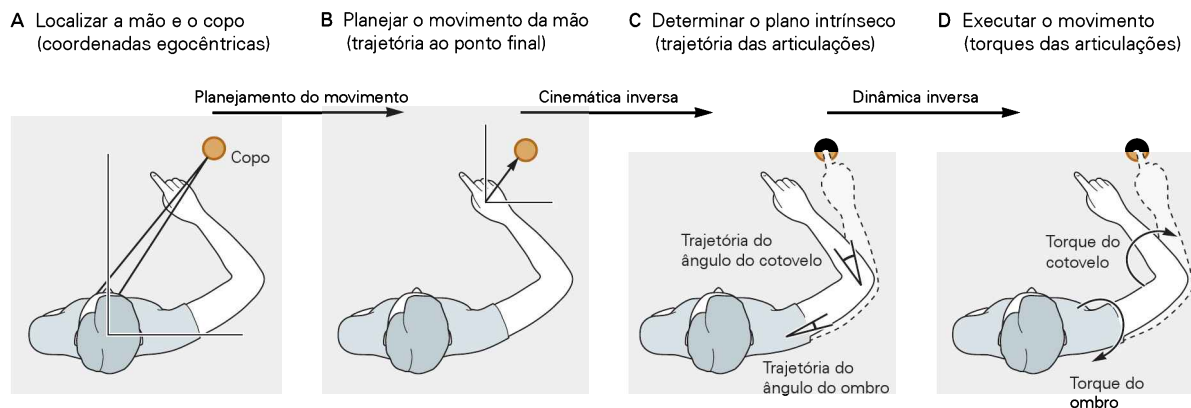



Figura 33-2 Transformações sensório-motoras utilizadas para gerar determinado movimento. A tarefa de gerar um movimento direcionado a um alvo costuma ser separada em estágios sequenciais, cujos detalhes ainda estão sendo estudados. A figura mostra um possível conjunto de estágios que geram um movimento de alcance, e as setas indicam os processos necessários para o desenrolar do movimento entre os estágios.

A. Orientação espacial. Para alcançar um objeto, primeiro o objeto e a mão são localizados visualmente em um sistema de coordenadas em relação à cabeça (coordenadas egocêntricas).

B. Planejamento do movimento. A direção e a distância que a mão deve percorrer para alcançar o objeto (a trajetória ao ponto final) são determinadas com base em informação visual e proprioceptiva acerca das localizações correntes do braço e do objeto.

C. Transformação cinemática inversa. São determinadas as trajetórias das articulações que levarão ao percurso da mão. A transformação a partir de um movimento desejado da mão para a trajetória da articulação depende das propriedades cinemáticas do braço, como os comprimentos dos segmentos do braço.

D. Transformação dinâmica inversa. São determinados os torques das articulações ou as atividades musculares que são necessárias para a realização das trajetórias desejadas das articulações. Os torques das articulações requeridos para alcançar uma mudança necessária nos ângulos articulares dependem das propriedades dinâmicas do braço, como a massa dos segmentos.

as que surgem da viscosidade ou da rigidez do membro, da gravidade e das cargas externas. As forças que não são necessárias para vencer o total dessas forças de resistência causarão uma aceleração angular, com a aceleração sendo dependente da inércia do membro; quanto menor a inércia, maior a aceleração.

Por meio de uma série de transformações sensório-motoras, a aferência sensorial finalmente é convertida em contrações musculares que geram movimento. Embora tenham sido descritas possíveis séries de transformações que podem alcançar um movimento, os processamentos que realmente são realizados pelo sistema nervoso central ainda estão sob investigação ativa.

O sistema nervoso central forma modelos internos das transformações sensório-motoras

A partir de estudos celulares, sabe-se que o sistema nervoso central contém representações internas ("mapas neurais") da distribuição dos vários receptores sensoriais e da musculatura. Estudos experimentais e de modelos sugerem fortemente que o sistema nervoso central também mantém representações internas que relacionam comandos motores aos sinais sensoriais esperados resultantes do movimento.

Considerando-se os comprimentos fixos dos segmentos dos membros, existe uma relação matemática entre os ângulos articulares do braço e a localização da mão no espaço. Uma representação neural dessa relação permite ao sistema nervoso central estimar a posição da mão, uma vez que se conheçam os ângulos articulares e os comprimentos dos segmentos. Os circuitos neurais que processam tais transformações sensório-motoras são exemplos de *modelos internos* (Quadro 33-1). As representações neurais podem não corresponder exatamente às relações reais, devido a diferenças estruturais (os modelos apenas aproximam a relação real entre ângulos articulares e posição da mão) ou erros nos parâmetros do modelo (estimativas incorretas dos comprimentos dos segmentos).

Um modelo interno que represente a relação causal entre as ações e suas consequências é chamado de *modelo antecipatório*, pois estima as aferências sensoriais futuras com base nas eferências motoras. Um modelo antecipatório prevê como o estado do sistema motor mudará em função de um comando motor. Assim, uma cópia de um comando motor descendente que atua sobre o sistema sensório-motor é transferida a um modelo antecipatório que atua como um simulador neural do sistema musculoesquelético movendo-se no ambiente. Essa cópia do comando motor conhecida como *cópia eferente* (ou descarga decorrente) representa uma cópia do sinal eferente que flui do sistema nervoso central aos músculos. Será visto adiante como tais simulações podem ser aprendidas e utilizadas no controle sensório-motor.

Um modelo interno que calcula as eferências motoras a partir das aferências sensoriais é conhecido como *modelo inverso*. Tal modelo pode determinar quais comandos motores são necessários para produzir os movimentos específicos requeridos para alcançar uma consequência motora desejada.

Os modelos antecipatórios e inversos podem ser mais bem compreendidos se estiverem dispostos em série. Se a

Quadro 33-1 Modelos internos

A utilidade dos modelos numéricos nas ciências físicas tem uma longa história. Modelos numéricos são representações quantitativas abstratas de sistemas físicos complexos. Alguns modelos começam a partir de equações e parâmetros que representam as condições iniciais e *antecipam-se*, tanto no tempo como no espaço, para gerar variáveis físicas em algum estado futuro. Por exemplo, pode-se construir um modelo meteorológico que preveja a velocidade do vento e a temperatura para as próximas duas semanas. Em geral, os algoritmos e os parâmetros do modelo deveriam levar a uma previsão correta.

Outros modelos iniciam com um estado, um conjunto de variáveis físicas com valores específicos, e operam na direção *inversa* para determinar quais parâmetros no sistema são responsáveis por tal estado. Quando se adapta uma reta a um conjunto de pontos, está construindo-se um modelo inverso que estima a inclinação e o intercepto com base nas equações do sistema como linear. Um modelo inverso pode, então, informar acerca da disposição dos parâmetros do sistema para a obtenção dos resultados desejados.

Ao longo dos últimos 50 anos, a ideia de que o sistema nervoso tem modelos preditivos similares aos do mundo físico para guiar o comportamento tem se tornado um tema importante em neurociências. Essa ideia originou-se do conceito de Kenneth Craik sobre os *modelos internos* para a função cognitiva. Em seu livro de 1943, *The Nature of Explanation*, Craik provavelmente tenha sido o primeiro a sugerir que os organismos utilizam representações internas do meio externo:

"Se o organismo possui em sua mente um 'modelo em pequena escala' da realidade externa e de suas próprias ações possíveis, ele será capaz de testar várias alternativas, concluir qual é a melhor delas, reagir a situações futuras antes que ocorram, utilizar o conhecimento dos eventos passados para lidar com o presente ou o futuro e reagir em todos os sentidos de maneira mais plena, segura e competente às emergências que enfrentar."

A partir dessa visão, um modelo interno permite que um organismo contemple as consequências das ações correntes sem de fato comprometer-se com estes atos.

Considerando-se o corpo humano no âmbito do controle sensório-motor, surgem duas questões fundamentais. Primeira, como ações podem ser geradas pelo sistema de forma a controlar o comportamento? Segunda, como as consequências de atos podem ser previstas?

O sistema nervoso central deve exercer tanto o controle quanto a previsão para atingir um desempenho motor que evidencie destreza. Previsão e controle são os dois lados da mesma moeda, e ambos os processos planejam os modelos antecipatórios e inversos. A previsão transforma os comandos motores em consequências sensoriais esperadas, enquanto o controle transforma as consequências sensoriais esperadas em comandos motores.

estrutura e os valores de parâmetros de cada modelo estiverem corretos, a eferência do modelo antecipatório (o comportamento previsto) será igual à aferência para o modelo inverso (o comportamento desejado) (Figura 33-3).

Incorreções de movimentos surgem de erros e de variabilidade nas transformações

O controle motor frequentemente é impreciso. De fato, a sociedade celebra aqueles que arremessam um dardo na pequena área central do alvo ou os que acertam uma pequena bola branca em um buraco no campo. Contudo, mesmo os movimentos dos jogadores mais habilidosos mostram certo grau de variabilidade. Na década de 1890, o psicólogo Robert Woodworth mostrou que os movimentos rápidos são menos precisos que os lentos. As pessoas fazem seus movimentos mais devagar quando é necessário acurácia. A baixa acurácia pode surgir tanto da variabilidade das aferências sensoriais e eferências motoras como de erros nas representações internas dessa informação.

Um importante componente da variabilidade sensório-motora é a variabilidade intrínseca dos sensores e dos neurônios motores devido a flutuações em seu potencial de membrana. Em decorrência dessas flutuações, conhecidas como ruído neural, o nível dos sinais aferentes necessários para disparar potenciais de ação pós-sinápticos também varia. No lado da aferência, o ruído neural limita a *acurácia* das estimativas da localização de um alvo ou do membro (quão próxima do valor real é uma estimativa), bem como sua *precisão* (quão acurada é a estimativa ao ser repetida). No lado da eferência, o ruído neural limita a acurácia e a precisão com as quais os músculos são contraídos. Além disso, a quantidade de ruído dos comandos motores tende a aumentar quanto mais amplos forem os comandos motores, limitando a habilidade para o movimento rápido e preciso ao mesmo tempo. Esse aumento na variabilidade é causado por uma variação aleatória tanto na excitabilidade dos neurônios motores como no recrutamento de unidades motoras adicionais necessárias para produzir aumentos na força.

Aumentos adicionais na força são produzidos por conjuntos progressivamente menores de neurônios motores, cada um produzindo aumentos de força desproporcionalmente maiores (ver Capítulo 34). Portanto, à medida que a força aumenta, flutuações no número de neurônios motores levam a flutuações maiores na força. As consequências disso podem ser observadas experimentalmente solicitando-se aos indivíduos que gerem uma força constante ou um pulso de força de amplitude fixa. Eles são incapazes de manter a força constante, e a variabilidade da força também aumenta com o grau de força. Ao longo de uma grande faixa, esse aumento na variabilidade é capturado por um coeficiente constante de variação (o desvio-padrão dividido pela força média). Essa dependência da variabilidade na força corresponde ao aumento da variabilidade nos movimentos para atingir o alvo de acordo com a velocidade média do movimento. A diminuição na acurácia do movimento com o aumento da velocidade é conhecida como *relação velocidade-acurácia* (Figura 33-4).

Erros podem surgir da baixa acurácia dos modelos internos que processam as transformações sensório-motoras. As representações neurais da musculatura não podem capturar facilmente as propriedades biomecânicas complexas do sistema musculoesquelético, o que, por sua vez, complica de modo significativo a habilidade do encéfalo em processar as transformações sensório-motoras acuradas. De fato, a dependência da força muscular sobre o coman-

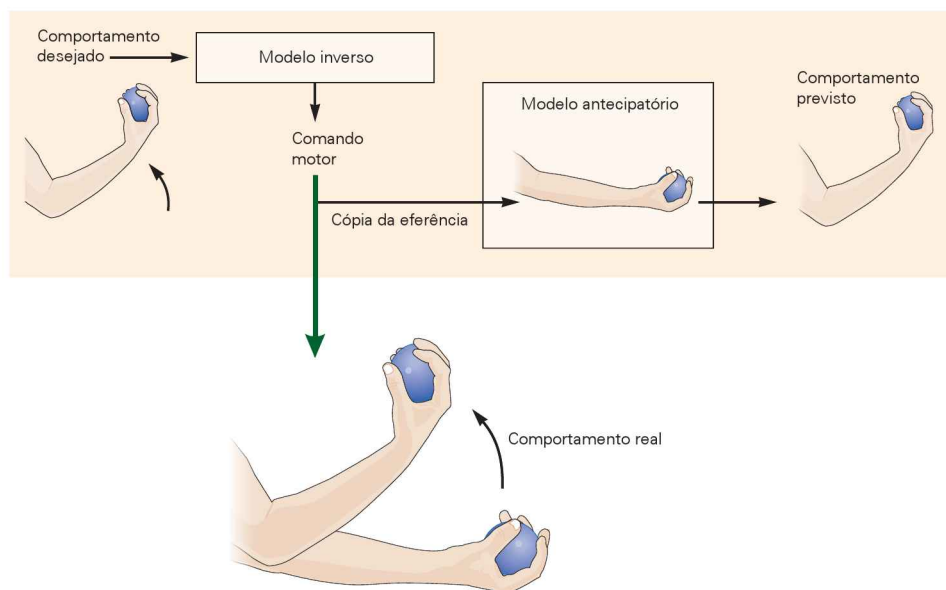



Figura 33-3 Os modelos internos representam as relações do corpo com o meio externo. O modelo inverso determina os comandos motores que produzirão uma meta comportamental, como erguer um braço enquanto se segura uma bola. Um comando motor descendente atua sobre o sistema musculoesquelético para produzir o movimento. Uma cópia do comando motor é passada ao modelo antecipatório, que simula a interação do sistema motor com o mundo e pode, assim, prever comportamentos. Se tanto o modelo antecipatório quanto o inverso forem acurados, a eferência do modelo antecipatório (comportamento previsto) será igual à aferência do modelo inverso (comportamento desejado).

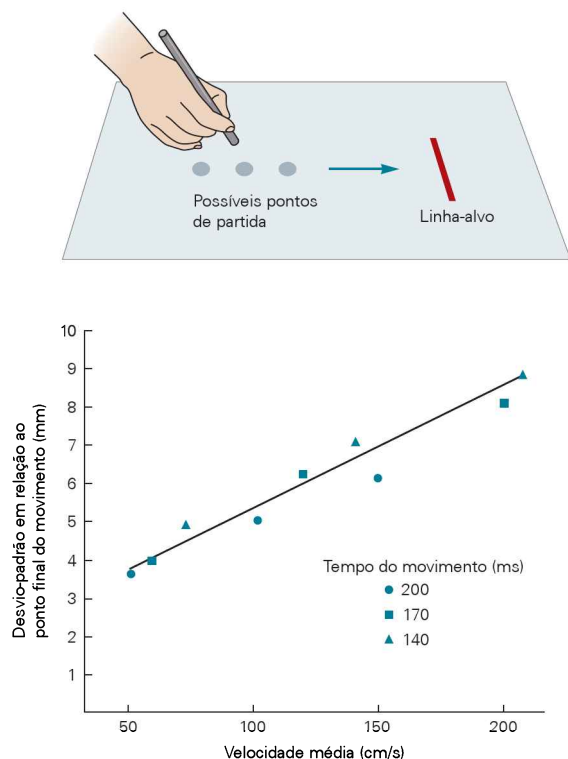



Figura 33-4 A acurácia do movimento varia em proporção direta com sua velocidade. Foi solicitado aos participantes que seguravam uma caneta que tentassem acertar uma linha-alvo situada perpendicularmente à direção do movimento. Cada indivíduo iniciou de três posições de partida diferentes, sendo também solicitado que completasse o movimento em três tempos diferentes (140, 170 ou 200 ms). Uma tentativa bem-sucedida seria aquela na qual o indivíduo completasse o movimento com uma diferença máxima de 10% em relação ao tempo requerido. Apenas as tentativas bem-sucedidas foram analisadas. Os indivíduos eram informados sempre que seus movimentos ultrapassavam mais de 10% da duração requerida. O gráfico mostra a variabilidade no movimento do braço dos indivíduos como o desvio-padrão da extensão do movimento *versus* a velocidade média (para cada um dos três pontos de partida do movimento e cada uma das três durações de tempo dos movimentos, originando nove pontos de dados). A variabilidade do movimento aumenta em proporção à velocidade e, portanto, à força que produz o movimento. (Reproduzida, com permissão, de Schmidt et al., 1979.)

do motor é muito complexa. Um modelo que prescreve o movimento em um sistema com apenas uma articulação não deve apenas estimar a força muscular (ou torque), mas também levar em consideração a inércia (a massa que resiste à aceleração), a viscosidade (força resistiva proporcional à velocidade) e a rigidez (forças elásticas proporcionais ao deslocamento) produzidas pelos músculos e tendões que se opõem ao movimento, além da gravidade.

A relação dinâmica entre os segmentos dos membros complica ainda mais a transformação sensório-motora. O movimento de cada segmento produz torques e, potencialmente, movimentos em todos os outros segmentos por meio de interações mecânicas. Por exemplo, a flexão do braço por meio da rotação do ombro pode levar tanto à extensão como à flexão do cotovelo, dependendo do ângulo inicial do cotovelo. Em geral, devido às interações entre os segmentos adjacentes, os torques necessários para produzir uma mudança específica em um ângulo de determinada articulação dependem não apenas dos músculos que agem diretamente sobre esta articulação, mas também das configurações, dos movimentos e, em especial, das acelerações de todas as outras articulações. O encéfalo desenvolve um modelo interno dessas interações mecânicas complexas pelo aprendizado muito cedo na infância. Será visto, posteriormente, que esse aprendizado é atualizado ao longo da vida e depende muito da propriocepção, a qual provê o sistema nervoso com informações sobre as modificações do comprimento dos músculos e dos ângulos das articulações.

Sistemas de coordenadas diferentes podem ser empregados em diferentes estágios das transformações sensório-motoras

Sistemas de coordenadas diferentes são usados em transformações sensório-motoras e estão codificados em várias regiões do sistema nervoso central. Os sistemas de coordenadas são tanto extrínsecos como intrínsecos ao corpo. Sistemas de coordenadas extrínsecos relacionam os objetos no meio externo com outros objetos (coordenadas alocêntricas) ou com o corpo (coordenadas egocêntricas), utilizando informação exteroceptiva, geralmente visual e auditiva (Figuras 33-5A e B). Sistemas de coordenadas intrínsecos, como o conjunto de comprimentos musculares ou o conjunto de ângulos articulares (Figura 33-5C), têm como base a informação fornecida principalmente pelos sistemas proprioceptivos.

A elucidação dos sistemas de coordenadas utilizados em transformações sensório-motoras é uma tarefa importante em neurociências. Será visto nos capítulos finais que esse tema pode ser proveitosamente estudado examinando-se como os padrões de disparo dos neurônios em diferentes partes do sistema nervoso codificam aspectos da tarefa ou os parâmetros do movimento. Tais estudos auxiliam a determinar as variáveis (como posição ou velocidade) ou o tipo de sistema de coordenadas (como alocêntrico ou egocêntrico) que os neurônios codificam.

Estudos comportamentais também têm utilizado uma variedade de métodos para examinar os sistemas de coordenadas usados no direcionamento do movimento. Um método tem sido examinar os detalhes dos erros cometidos durante o movimento em diferentes tarefas. Quando os indivíduos são solicitados a alcançar um alvo de forma rápida e repetida, o erro dos movimentos pode ser medido de diferentes maneiras. Ao calcular-se a média da localização final da mão em muitas tentativas, pode-se encontrar um erro constante ou uma tendência (um viés) no movimento. Pode-se examinar a distribuição das localizações finais da mão em relação a essa posição média e inferir a partir dos padrões de erros constantes e variáveis o sistema de coordenadas utilizado no movimento (Quadro 33-2).

Padrões estereotipados são empregados em muitos movimentos

Para determinada tarefa, os planos motores não são restringidos. Por exemplo, a mão pode se mover a um alvo por um número infinito de caminhos possíveis, e para cada um deles existe um número infinito de trajetórias. Uma vez es-

A Coordenadas cartesianas

B Coordenadas esféricas

C Coordenadas dos ângulos articulares

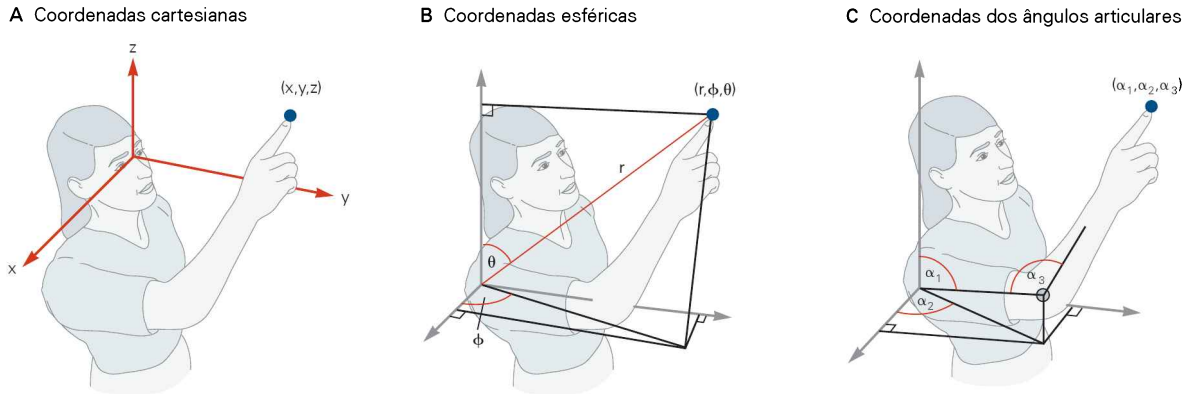



Figura 33-5 A localização do dedo no espaço pode ser especificada em diferentes sistemas de coordenadas egocêntricas.

A. Coordenadas cartesianas centradas nos olhos.

B. Coordenadas polares esféricas centradas no ombro (*r*, distância; ϕ, azimute; θ, elevação).

C. Um sistema de coordenadas intrínseco com base nos ângulos do ombro (α_1 e α_2), os quais se relacionam à orientação do braço nos eixos cartesianos, e no ângulo do cotovelo (α_3), o qual especifica o ângulo entre o braço e o antebraço.

pecificados o trajeto e a velocidade, cada ponto ao longo do trajeto poderia ser alcançado por incontáveis combinações de ângulos articulares do braço e, devido à sobreposição das ações musculares e à habilidade de contrações conjuntas, cada configuração do braço poderia ser alcançada por muitas combinações diferentes de músculos.

Embora tenham sido descritos os diferentes tipos de transformações sensório-motoras, em geral as transformações inversas não podem ser especificadas de forma exclusiva. Por exemplo, a transformação cinemática inversa que transforma as posições da mão em ângulos articulares pode ter muitas respostas com base no mesmo sinal de entrada. Isso ocorre porque muitas combinações diferentes de ângulos articulares posicionam a mão no mesmo lugar. A habilidade dos sistemas motores de realizar uma tarefa de muitas maneiras diferentes é chamada de *redundância*. Se uma maneira de realizar uma tarefa não for exequível, em geral existe uma alternativa.

Alguns dos primeiros estudos sobre movimento examinaram como o encéfalo determina a duração de um movimento. A lei de Fitt descreve a relação entre a amplitude, a acurácia e a duração de um movimento. Essa lei relaciona a duração de um movimento à acurácia necessária à tarefa, como determinado pela extensão do alvo e pela amplitude do movimento, e aplica-se a uma variedade de tarefas como alcançar objetos, colocar pinos em buracos ou apanhar objetos (Figura 33-8).

Apesar das variações na direção, na velocidade e na localização do movimento, vários aspectos dos movimentos de alcance são estereotipados ou invariáveis. Primeiro, a mão tende a seguir uma trajetória aproximadamente reta (Figura 33-9A), embora uma curvatura significativa seja observada em certos movimentos, especialmente nos verticais e naqueles próximos aos limites do espaço que pode ser alcançado. A tendência a realizar movimentos em linha reta caracteriza uma importante classe de movimentos, o que é surpreendente, considerando-se que os músculos atuam determinando rotações nas articulações. Segundo, a representação gráfica da velocidade da mão ao longo do tempo costuma ser suave, unimodal e aproximadamente simétrica (em forma de sino) (Figura 33-9B), exceto quando há muita necessidade de acurácia do movimento ou quando são feitas correções para o movimento.

Os movimentos das articulações em série (como o ombro, o cotovelo e o pulso) são, ao contrário, complicados e variam muito com as diferentes posições iniciais e finais. Como a rotação em uma única articulação poderia produzir uma trajetória em arco da mão, as articulações do cotovelo e do ombro devem rotar cooperativamente para produzir uma trajetória retilínea. Em algumas direções, o cotovelo move-se mais do que o ombro; em outras, ocorre o inverso. Quando a mão se move de um lado para o outro do corpo (ver Figura 33-9A, movimento de T2 a T5), uma ou ambas as articulações podem ter que inverter a direção no meio do curso. O fato de que as trajetórias da mão são mais invariáveis do que as trajetórias das articulações sugere que o sistema motor geralmente controle a mão pelo ajuste das rotações e dos torques das articulações para alcançar as trajetórias desejadas da mão.

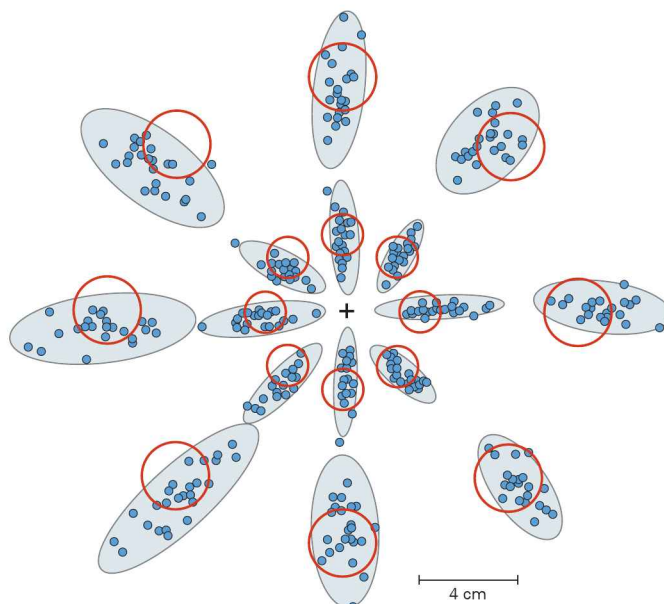
Trajetórias invariantes também podem ser vistas nos movimentos mais complexos. O sistema nervoso reúne ações complexas a partir de movimentos elementares que possuem características temporais e espaciais altamente estereotipadas. Por exemplo, o movimento aparentemente contínuo de desenhar o número oito de fato consiste em vários movimentos separados que são relativamente constantes em duração, independente de sua amplitude. Além disso, existe uma relação entre a curvatura de cada movimento elementar e a velocidade: os indivíduos tendem a deixar o movimento da mão mais lento à medida que a curvatura da trajetória aumenta. Estudos empíricos têm mostrado que, para muitas tarefas, uma relação de lei de potência, nesse caso, a lei de potência dois terços, governa a relação entre a velocidade da mão e a curvatura da trajetória (Figura 33-10).

Os elementos simples espaço-temporais de um movimento complexo são chamados de movimentos primitivos ou *esquemas de movimentos*. Assim como as linhas simples,

Quadro 33-2 A escolha do sistema de coordenadas espaciais pelo encéfalo depende da tarefa

Quando um alvo visual é mostrado aos indivíduos e solicita-se que eles o alcancem de forma repetida, o padrão de erro cometido varia com as circunstâncias da tarefa. Examinando-se esses erros é possível verificar qual sistema de coordenadas é usado para representar a posição do alvo sob diferentes condições.

Por exemplo, quando é solicitado aos indivíduos que movam sua mão sobre uma superfície horizontal, podendo-se estimar a posição de partida das mãos antes do movimento, o padrão de erros refere-se ao planejamento usando coordenadas "centradas na mão". A distribuição dos pontos de chegada dos movimentos demonstra que, dependendo das condições da tarefa, os erros de distância e de direção são independentes um do outro (Figura 33-6), de forma que os erros de distância do movimento não podem ser previstos a partir dos erros de direção. A inde-

Figura 33-6 **Os erros na distância e na direção do movimento são independentes entre si.** Distribuição dos pontos de chegada para movimentos de alcance de um indivíduo a 16 alvos (oito direções e duas distâncias). Os alvos (**círculos vermelhos**) foram apresentados 24 vezes em uma ordem aleatória e, a cada vez, era solicitado que o indivíduo colocasse um dedo no alvo. Todos os movimentos iniciaram de um ponto de partida central (designado por +). Os pontos de chegada para cada movimento estão representados por **pontos azuis**. Os pontos de chegada dos alcances para cada alvo estão arranjados em uma elipse, demonstrando que os erros de distância e de direção independem um do outro. (Adaptada, com permissão, de Gordon, Ghilardi e Ghez, 1994.)

as formas ovais ou os quadrados em programas gráficos de computador, os esquemas de movimentos podem estar representados por escalas de tamanho ou de tempo. As representações neurais das ações complexas, como preensão, escrita, digitação ou desenho, são consideradas como conjuntos armazenados desses elementos espaço-temporais simples.

Estudos computacionais recentes de uma variedade de tarefas sugerem que um repertório de esquemas de movimentos seja o resultado de um processo no qual são classificadas todas as maneiras possíveis para um movimento, sendo selecionada a melhor delas. Essa ideia implica que, por evolução ou por aprendizado motor, os movimentos melhoram progressivamente até que o limite seja alcançado.

Para quantificar quão bom ou ruim é um movimento, o encéfalo atribui um valor para cada movimento possível, sendo executado aquele com o menor custo. Esse custo é especificado em função do movimento e da tarefa, e o desafio para os pesquisadores tem sido determinar, a partir dos padrões de movimentos observados e dos estudos sobre as perturbações, a forma dessa função.

O custo pode ser cinemático; por exemplo, a falta de suavidade em um movimento pode ser corrigida minimizando-se a taxa de mudança da aceleração da mão calculada durante um movimento. Em outra alternativa, o custo pode ser dinâmico. Por exemplo, devido à variabilidade na resposta motora ser proporcional à magnitude do comando motor, a repetição muitas vezes da mesma sequência de comandos motores intencionais levará a uma distribuição dos movimentos reais. A modificação da sequência dos comandos motores pode controlar aspectos dessa distribuição, como a variabilidade das posições da mão no final do movimento. Em um movimento orientado simples, o custo é o erro final, medido pela variabilidade sobre o alvo. Um modelo que minimize esse custo seria capaz de predizer de modo acurado a trajetória do movimento tanto dos olhos como dos braços.

As sinalizações motoras estão sujeitas a controle antecipatório e controle por retroalimentação

Até aqui, o foco principal foi como as aferências sensoriais são utilizadas para planejar um movimento e por que os movimentos resultantes podem ter erros. As aferências sensoriais para os sistemas motores durante um movimento fornecem informação sobre os erros que surgem do ruído neural, desde imprecisões nos comandos motores como um resultado de falhas nos modelos internos até

pendência entre os dois tipos de erros sugere que, para esse tipo de tarefa, os indivíduos estimem a distância e a direção em relação a um local de partida específico (isto é, um vetor de movimento) nas coordenadas cartesianas.

Por outro lado, quando os indivíduos fazem, no escuro, grandes movimentos tridimensionais para alvos visualmente memorizados, observa-se um padrão diferente de erro. Quando o alvo e as localizações do dedo no final da trajetória de alcance são colocados em um gráfico, um em relação ao outro, em termos de coordenadas esféricas centradas no ombro, os erros angulares (elevação e azimute) são pequenos, enquanto os erros na distância radial do movimento são significativos (Figura 33-7). Além disso, os dois tipos de erros não estão correlacionados. Entretanto, se o alvo e as localizações do dedo forem colocados em um gráfico em termos de coordenadas esféricas centradas na cabeça, os erros estão correlacionados.

O fato de que o sistema de coordenadas esféricas centradas no ombro produz erros não correlacionados sugere que, em algum estágio da transformação sensório-motora, o alvo esteja representado nas coordenadas centradas no ombro. Um trabalho recente sugere que esse padrão de erros reflita mais o planejamento para a posição final da mão do que uma trajetória determinada da mão.

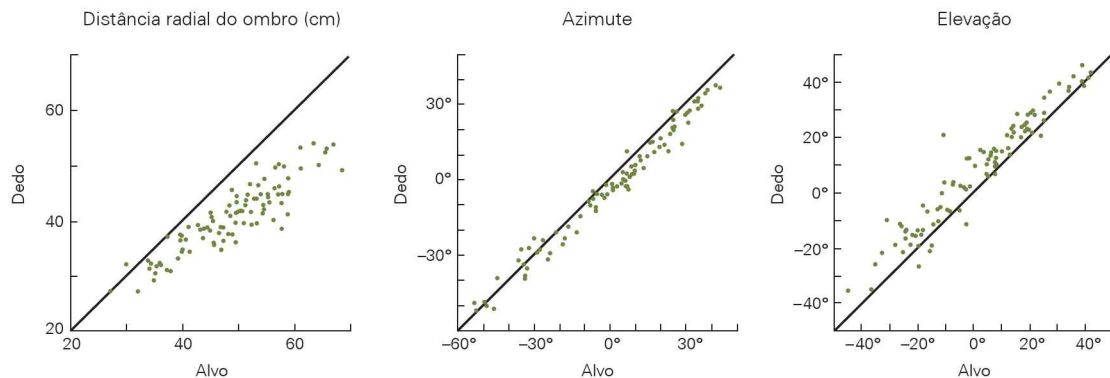



Figura 33-7 Os erros de distância são maiores que os erros de direção para movimentos no escuro. Foi solicitado a um indivíduo no escuro que colocasse um dedo sobre a localização memorizada de um alvo. A posição final do dedo e a localização do alvo estão colocadas no gráfico em relação a coordenadas esféricas centradas no ombro (ver Figura 33-5B). A reta representa um desempenho perfeito, e os pontos representam cada um dos movimentos de alcance. Os erros de distância radial e os erros angulares (azimute e elevação) estão colocados em gráficos separadamente. (Adaptada, com permissão, de Soechting e Flanders, 1989.)

mudanças no meio externo, como o movimento inesperado de um alvo. Será examinado agora como esses erros atuam em duas formas de controle motor: controle antecipatório e controle por retroalimentação.

O controle antecipatório não utiliza retroalimentação sensorial

Movimentos que não são passíveis de correção durante sua execução são chamados de *balísticos*. Esse termo normalmente é aplicado à trajetória de projéteis sem energia (como mísseis balísticos) que, uma vez lançados, não podem mais ser controlados e ficam sujeitos somente à ação da gravidade. Como, entretanto, os movimentos do braço podem ser controlados ao longo de seu curso, o termo *controle antecipatório* descreve mais precisamente sua trajetória. Comandos antecipatórios são gerados sem considerar as consequências. Tais comandos também são chamados de *alça-aberta*, porque a alça sensório-motora não se completa por retroalimentação sensorial (Figura 33-11A).

O controle alça-aberta é vantajoso se forem considerados os retardos inerentes ao sistema sensório-motor. Tanto a conversão da energia do estímulo em sinal neural por meio dos receptores sensoriais como a condução do sinal sensorial aos neurônios centrais tomam tempo. Por exemplo, uma retroalimentação visual pode levar cerca de 100 ms para ser processada na retina e transmitida ao córtex visual. Além do retardo no sistema sensorial periférico, ocorre também retardo no processamento central, na transmissão dos sinais eferentes aos neurônios motores e na resposta muscular. Juntando tudo, o retardo da alça sensório-motora é apreciável, cerca de 200 ms para a resposta a um estímulo visual. Esse retardo significa que os movimentos rápidos, como os sacádicos dos olhos, que duram menos de 100 ms, não podem utilizar retroalimentação sensorial para guiar o olho a um alvo.

Mesmo em movimentos mais lentos como o alcance com cautela, que pode levar cerca de 500 ms, a informação sensorial não pode ser utilizada para guiar a parte inicial de um movimento, de maneira que deve ser utilizado o controle alça-aberta. Esse componente de alça-aberta pode ser claramente demonstrado. A velocidade inicial e a aceleração da mão durante o movimento de alcance são proporcionais à distância do alvo. Isso e a trajetória retilínea da mão significam que a extensão de um movimento é planejada antes que ele inicie, e o movimento é gerado de maneira antecipatória (Figura 33-12).

O controle alça-aberta também apresenta desvantagens. Qualquer erro de movimento causado por baixa acurácia no planejamento ou na execução não será corrigido, e os erros se acumularão, portanto, ao longo do tempo ou

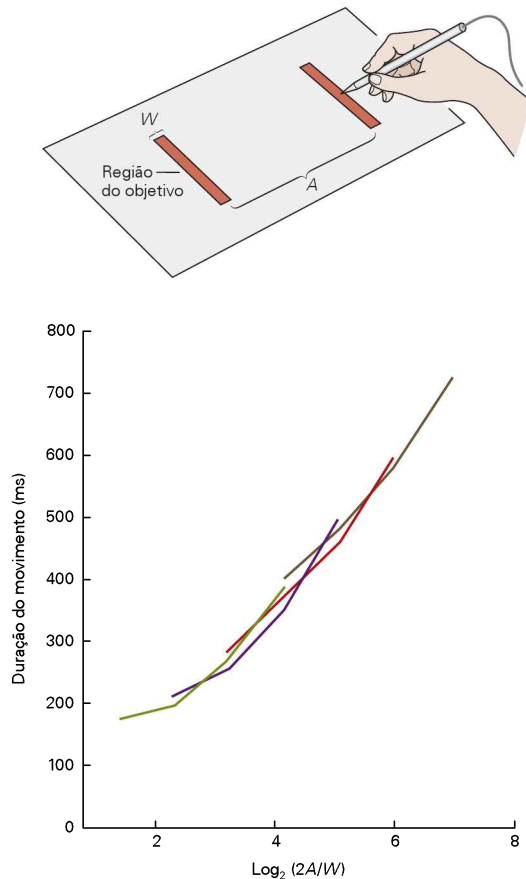



Figura 33-8 A lei de Fitt descreve a relação velocidade-acurácia. Os indivíduos foram solicitados a mover uma caneta entre dois alvos de largura W, separados pela distância A. A largura dos alvos mudava a cada tentativa. Cada linha no gráfico representa os resultados para larguras diferentes dos alvos (de estreito a largo) em quatro amplitudes de movimento diferentes. Os indivíduos foram solicitados a executar o movimento o mais rápido possível enquanto buscavam acertar os alvos. Considerando-se um grande número de larguras dos alvos e de distâncias entre eles, a duração do movimento é linearmente dependente de $\log_2 (2A/W)$, o índice de dificuldade. (Adaptada, com permissão, de Jeannerod, 1988.)

dos movimentos sucessivos. Quanto mais complexo for o sistema sob controle, mais difícil será chegar a um modelo inverso perfeito por meio do aprendizado. Por exemplo, o reflexo vestíbulo-ocular (ver Capítulo 40) usa o controle alça-aberta para manter os olhos fixos durante a rotação da cabeça. Esse é um sistema muito eficiente, uma vez que a dinâmica dos movimentos oculares é relativamente simples e a rotação da cabeça pode ser sentida diretamente pelo labirinto vestibular. A complexidade do braço, contudo, torna muito difícil aperfeiçoar um modelo inverso, de forma que o controle da mão requer alguma forma de correção de erro.

O controle por retroalimentação utiliza sinais sensoriais para corrigir os movimentos

Para corrigir os erros de movimento à medida que surgem, as ações devem ser monitoradas antes que se completem. Tais sistemas de correção de erros são conhecidos como sistemas de retroalimentação ou de alça-fechada, uma vez que a alça sensório-motora é completa (Figura 33-11B).

A forma mais simples de controle por retroalimentação é aquela na qual o sistema de controle gera uma resposta fixa quando o erro excede algum limiar. Tal sistema se encontra na maioria dos sistemas de aquecimento, nos quais um termostato é programado para uma temperatura desejada. Quando a temperatura da residência cai abaixo do nível especificado, o aquecimento liga-se e aquece até que a temperatura alcance o nível desejado. Embora tal sistema seja simples e eficiente, ele tem o inconveniente de que a quantidade de calor que está sendo fornecida à residência não se relaciona à discrepância entre a temperatura real e a desejada (o erro). Um sistema melhor é aquele em que o sinal de controle é proporcional ao erro.

Tal controle proporcional do movimento envolve a percepção do erro entre a posição real e a desejada, por exemplo, da mão. A dimensão do comando motor corretivo é proporcional à dimensão do erro e orientada para reduzir o erro. A quantidade pela qual o comando motor de correção é aumentado ou diminuído por unidade de erro de posição é chamada de *ganho* (Figura 33-13). Por meio da correção contínua de um movimento, o controle por retroalimentação pode ser eficiente tanto em relação ao ruído no sistema sensório-motor como às perturbações ambientais.

Na maioria dos sistemas motores, o controle do movimento é obtido tanto por processos antecipatórios quanto por retroalimentação. Como a retroalimentação sensorial não está disponível para a primeira parte de um movimento, os processos antecipatórios geram apenas o comando motor inicial. À medida que o movimento progride, a informação sobre o desempenho se torna disponível, permitindo que o controle por retroalimentação assuma uma função.

Para erguer um objeto preso entre o polegar e o indicador, por exemplo, deve ser gerada uma força de preensão suficiente (força perpendicular entre os dedos e a superfície do objeto) para que não escorregue em função da força exercida para suspendê-lo (força tangencial entre o dedo e a superfície do objeto derivada do peso do objeto). Utiliza-se controle antecipatório para estabelecer a força de preensão e a força para erguer o objeto, de acordo com a estimativa do peso e do quanto o objeto é capaz de deslizar. Se receptores cutâneos indicam a ocorrência de deslizamento, a força de preensão é aumentada imediatamente pelo controle por retroalimentação rápido (Figura 33-14). Como a informação cutânea sobre o deslizamento causa um comando motor que aumenta a força de preensão somente durante a elevação do objeto, esse circuito de retroalimentação só está ativado durante o ato de erguer o objeto.

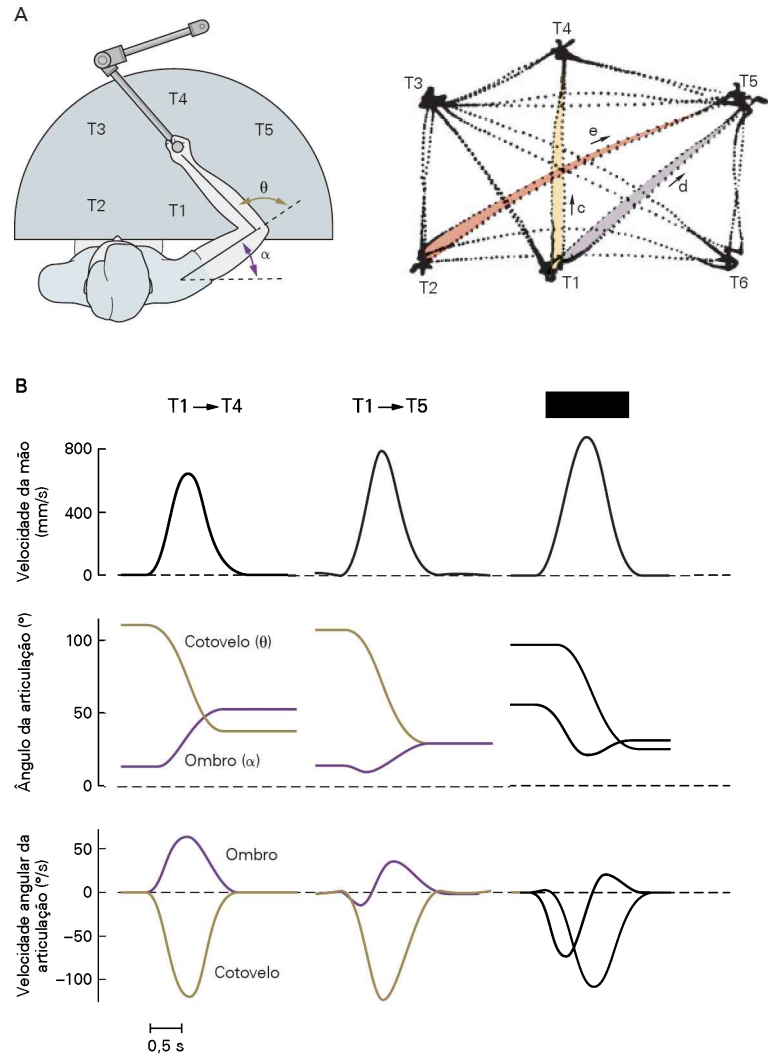
O controle por retroalimentação não pode gerar um comando em antecipação a um erro: ele é sempre orientado por um erro. O controle antecipatório, ao contrário, tem como base apenas um estado desejado e pode, portanto, desconsiderar o erro.

A previsão compensa o retardo sensório-motor

A acurácia do controle do movimento por retroalimentação requer informação sobre o estado atual do corpo, como, por

Figura 33-9 A trajetória da mão e sua velocidade possuem características estereotipadas. (Adaptada, com permissão, de Morasso, 1981.)

A. O indivíduo senta em frente a uma mesa semicircular e segura um cabo de um aparato com duas articulações que se move em um plano e registra a posição da mão. O indivíduo é instruído a mover a mão entre vários alvos (T1-T6). O registro da direita mostra os movimentos traçados por um dos participantes.

B. Dados cinemáticos para três trajetórias da mão mostradas na parte A (**c**, **d**, **e**). Todas as trajetórias foram aproximadamente retilíneas, e os perfis da velocidade da mão têm a mesma forma e escala proporcional à distância percorrida. Em contrapartida, os perfis das velocidades angulares do cotovelo e do ombro diferem para os três percursos da mão. Os traçados retilíneos da mão e os perfis similares para a velocidade sugerem que o planejamento seja feito em relação à mão, pois esses parâmetros estão em escalas lineares. O planejamento com referência às articulações necessitaria o processamento de combinações não lineares dos ângulos das articulações.

exemplo, as posições e as velocidades dos segmentos corporais. Entretanto, a retroalimentação sensorial a partir da periferia tem ruído e é lenta. Retardos na retroalimentação podem levar a problemas durante um movimento, já que a informação com retardo não reflete o estado atual do corpo e do meio externo. Duas estratégias podem compensar tais retardos e aumentar, assim, a acurácia da retroalimentação sensorial: intermitência do movimento e previsão das mudanças do estado corporal causadas pelo movimento. Com a intermitência, o movimento é momentaneamente interrompido pelo repouso, como ocorre nos movimentos sacádicos e no rastreamento manual. Se o intervalo do repouso for maior que o retardo da alça sensório-motora, a intermitência permitirá retroalimentação sensorial mais acurada.

A previsão é uma estratégia melhor e pode constituir um componente importante para a estimativa do estado. Embora os sinais sensoriais forneçam informação necessária sobre o corpo, o comando motor também fornece informação útil. Se tanto o estado corrente do corpo como os comandos motores descendentes são conhecidos, o próximo estado do corpo pode ser estimado. Essa estimativa deriva de um modelo de antecipação que prevê como o corpo mudará em resposta ao comando motor. Como essa estimativa é previsível, avançada no tempo, pode compensar os retardos da retroalimentação. Contudo, a estimativa tenderá a ficar a deriva ao longo do tempo se o modelo de antecipação não for perfeitamente acurado.

As desvantagens de utilizar apenas retroalimentação sensorial ou somente previsão motora podem ser melhoradas pelo monitoramento de ambas e com a utilização de um modelo de antecipação para estimar o estado corrente do corpo. Um aparato neural com essa função é conhecido como *modelo observador*. Os principais objetivos do modelo observador são compensar retardos sensório-motores e reduzir incertezas nas estimativas do estado corporal devido ao ruído tanto dos sinais sensoriais como dos sinais motores (Figura 33-15). Tal modelo tem recebido apoio de estudos empíricos sobre como o sistema nervoso estima a posição da mão, a postura e a orientação da cabeça.

O sistema nervoso tem vários diferentes modelos internos de controle que usam previsão e retroalimentação sensorial para situações distintas. As vantagens comparativas desses vários modelos são bem ilustradas por diferenças na manipulação dos objetos sob diferentes condições. Quando o comportamento do objeto é imprevisível, a retroalimentação sensorial fornece o sinal mais útil para estimar

A

B

40
32
24
16
8
0
Velocidade angular (rad/s)
0,0 0,4 0,8 1,2 1,6 2,0 2,4
Curvatura elevada à potência dois terços

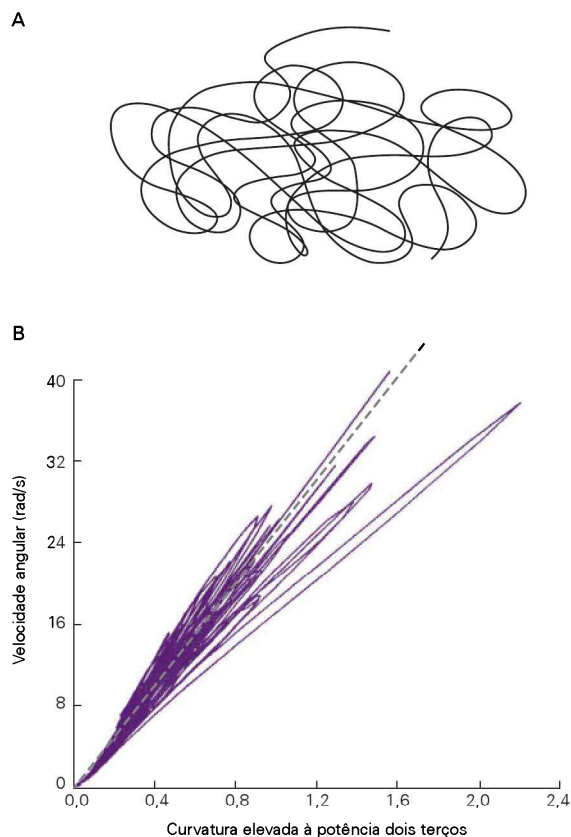



Figura 33-10 Os movimentos complexos obedecem à lei de potência dois terços. (Reproduzida, com permissão, de Lacquaniti, Terzuolo e Viviani, 1983.)

A. Rabiscar sem direção é um movimento complexo.

B. Valores instantâneos de velocidade angular da mão durante o ato de rabiscar são representados graficamente em relação à curvatura da mão elevada à potência dois terços. A relação entre as duas variáveis é linear em partes. Cada segmento do feixe, correspondente a segmentos não sobrepostos de trajetórias, possui uma inclinação diferente. Os segmentos agrupam-se ao redor da inclinação média (**linha tracejada**), o que é um resultado típico para este tipo de experimento. Portanto, a relação entre a velocidade do movimento da mão e o grau de curvatura da trajetória da mão é aproximadamente constante: a velocidade varia como uma função contínua da curvatura elevada à potência dois terços. Essa lei de potência dois terços governa praticamente todos os movimentos e expressa uma lentidão obrigatória da mão durante os segmentos de movimentos que são mais em curva, além de uma aceleração durante os segmentos que são mais retilíneos. Como a velocidade angular é a velocidade da mão multiplicada pela curvatura da trajetória, um aumento na velocidade angular no gráfico representa uma diminuição na velocidade da mão.

a carga. Por exemplo, ao empinar-se uma pipa, é necessário ajustar a força de preensão quase continuamente em resposta a movimentos imprevisíveis da pipa. Em situações de imprevisibilidade como essa, a força de preensão precisa ser alta para prevenir que o objeto resvale, de modo que essa força tende a ficar defasada em relação à força de elevação (Figura 33-16A).

Por outro lado, ao manipular-se objetos com propriedades estáveis, mecanismos de controle preditivos podem ser eficientes. Por exemplo, quando a carga é aumentada por uma ação gerada internamente, como o movimento do braço, a força de preensão aumenta instantaneamente de acordo com a carga (Figura 33-16B). A detecção sensorial da carga seria muito lenta para ser responsável por esse rápido aumento na força de preensão. Um controle preditivo como esse é essencial para os movimentos rápidos comumente observados nos comportamentos que denotam destreza.

A discrepância entre a retroalimentação sensorial real e a prevista também é essencial no controle motor. Por exemplo, ao apanhar-se um objeto, há uma antecipação acerca da possibilidade dele projetar-se da mão. O encéfalo é particularmente sensível à ocorrência de eventos inesperados ou à não ocorrência de um evento esperado. Assim, se um objeto é mais leve ou mais pesado que o esperado e, portanto, é erguido mais rapidamente ou não pode ser erguido, respostas reativas são evocadas. O encéfalo parece dedicar atenção especial a esses momentos críticos para determinar se as ações subsequentes que fazem parte da tarefa devem ser processadas.

Além de sua utilidade na compensação de retardos de retroalimentação sensorial, a previsão é um elemento essencial no processamento perceptivo. Retroalimentação sensorial pode se originar de duas fontes: de fontes externas ou do próprio movimento. Para os receptores sensoriais, entretanto, essas duas fontes de informação não são distinguidas, e os sinais sensoriais não vêm rotulados como "estímulos externos" ou "estímulos internos".

A sensibilidade a eventos externos pode ser amplificada pela redução da retroalimentação originada do próprio movimento. Assim, as previsões dos sinais sensoriais que surgem do próprio movimento são subtraídas da retroalimentação sensorial total, valorizando os sinais que trazem informações sobre os eventos externos. Tal mecanismo preditivo é responsável pelo fato de as cócegas provocadas pelo próprio indivíduo serem uma experiência menos intensa que aquelas provocadas por outra pessoa. Quando é solicitado a indivíduos que estimulem cócegas em si mesmos com um retardo entre o comando motor e as cócegas resultantes, quanto maior for o retardo de tempo, mais intensa será a sensação de cócegas. À medida que o retardo aumenta, a previsão se torna menos acurada, com falha no cancelamento da retroalimentação sensorial resultando na sensação de cócegas.

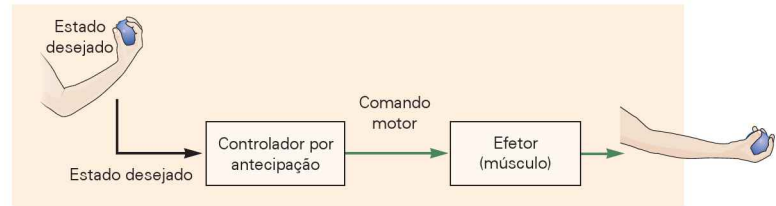
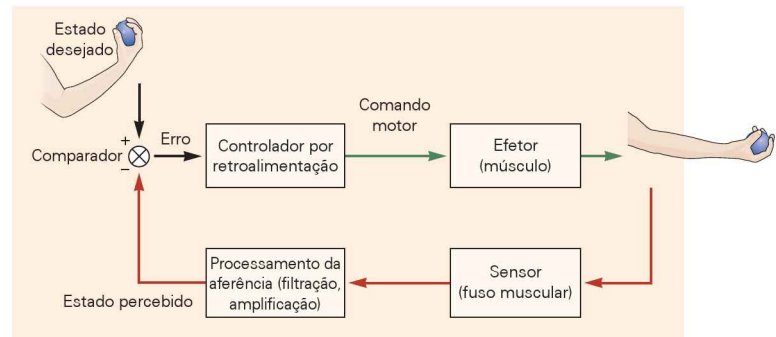
O processamento sensorial é diferente para a ação e para a percepção

Um número crescente de pesquisas tem apoiado a ideia de que a informação sensorial utilizada para controlar as ações é processada por vias neurais distintas das vias aferentes que contribuem para a percepção. Mel Goodale e David Milner propuseram que a informação visual segue por duas vias no encéfalo (ver Capítulo 25). Uma projeção dorsal segue ao córtex parietal posterior e está envolvida com o uso da visão para a ação (ver Capítulo 38). Uma projeção ventral que segue ao córtex temporal inferior está envolvida na percepção visual consciente (ver Capítulo 28).

Essa distinção entre o uso da visão para a ação e para a percepção tem como base uma dupla dissociação descrita

Figura 33-11 Controle antecipatório e controle por retroalimentação.

A. Um controlador por antecipação gera um comando motor com base em um estado desejado. Qualquer erro que surja durante o movimento não será monitorado.

B. Com controle por retroalimentação, os estados desejados e percebidos são comparados (por um comparador) para gerar um sinal de erro, o qual ajuda a definir o comando motor. Pode haver considerável retardo na retroalimentação da informação sensorial para o comparador.

em estudos com pacientes. Por exemplo, a paciente D. F. desenvolveu agnosia visual após lesão da via ventral. Ela é incapaz, por exemplo, de explicar a orientação de uma fenda, seja de forma verbal ou manual. Contudo, quando solicitada a realizar uma ação, como inserir um cartão pela fenda, ela não mostra dificuldade em orientar sua mão de forma apropriada para inserir o cartão pela fenda. Situação contrária é descrita em pacientes com lesão do feixe dorsal, os quais podem desenvolver ataxia óptica, na qual a percepção está intacta, mas o controle da ação está afetado.

Embora a distinção entre percepção e ação surja de observações clínicas, ela também pode ser observada em pessoas normais, como em ilusões de tamanho-peso. Ao erguerem dois objetos de tamanho diferente, mas com mesmo

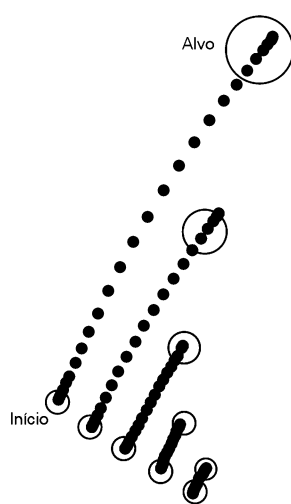
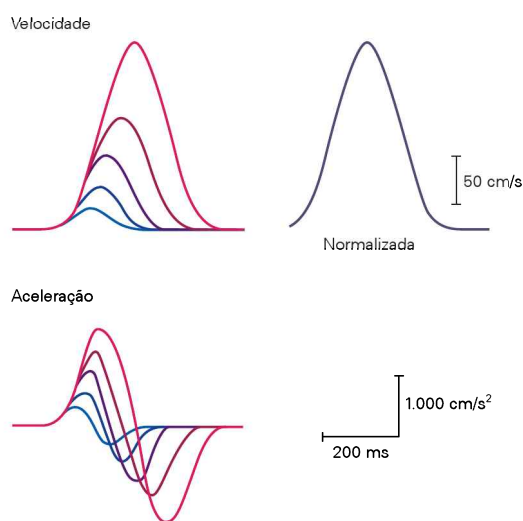



Figura 33-12 A aceleração e a velocidade do movimento de alcance são uma função da distância do alvo. (Modificada, com permissão, de Gordon et al., 1994.)

A. Medidas das trajetórias da mão para alvos localizados a 2,5, 5, 10, 20 e 30 cm da posição de partida.

B. Velocidade e aceleração médias dos movimentos da mão mostrados na parte A. Os perfis de aceleração e velocidade são representados linearmente como uma função da distância ao alvo. Todos os perfis de velocidade se assemelham e ficam aproximadamente idênticos quando normalizados no tempo e na amplitude. O pico único indica que a extensão do movimento é especificada antes do movimento real. Se não fosse, o primeiro pico seria o mesmo para todas as distâncias-alvo e poderiam ser visualizados picos secundários representando os ajustes de retroalimentações.

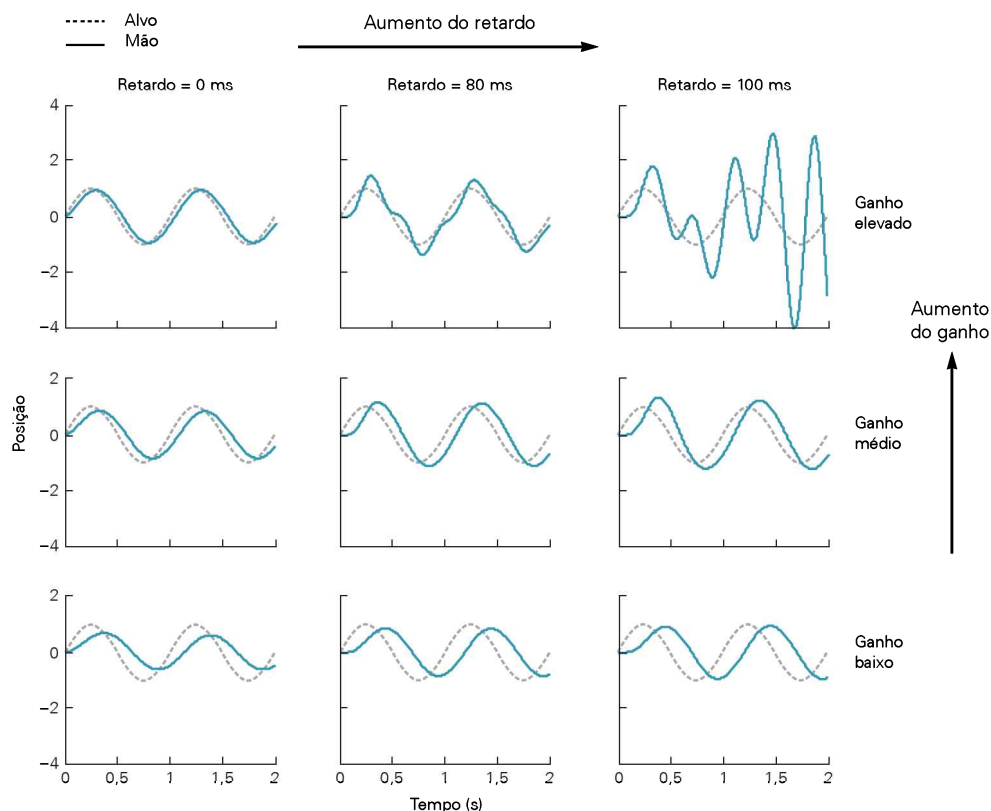



Figura 33-13 A interação entre ganho e retardo no controle por retroalimentação. Os participantes utilizam um controlador para rastrear um alvo que se move com trajetória sinusoidal em uma dimensão. O sinal de retroalimentação sensorial que informa o erro da posição da mão chega após um período de tempo (retardo). O sistema motor tenta corrigir o erro, aumentando ou diminuindo a magnitude de seu comando (o ganho) em relação ao erro.

Os gráficos mostram o desempenho de um indivíduo que rastreia um alvo que se desloca de forma sinusoidal e para o qual há tanto uma retroalimentação instantânea do erro (**coluna da esquerda**) como uma retroalimentação com retardo (**colunas do meio e da direita**). Quando o ganho é alto e o retardo é pequeno, o rastreamento é bem feito. Contudo, na medida em que o retardo aumenta, o sistema motor corrige os erros de forma inapropriada, o que leva a oscilações e erros maiores. Para manter a estabilidade, o ganho pode ser diminuído, mas o rastreamento não será perfeito.

Com ganho menor (**linha inferior**), o controlador por retroalimentação corrige os erros apenas lentamente, e o rastreamento é impreciso. À medida que o ganho aumenta (**linha do meio**), o controlador por retroalimentação corrige mais rapidamente os erros e o desempenho do rastreamento melhora. Com ganho maior (**linha superior**), o controlador por retroalimentação corrige rapidamente os erros, mas está propenso a se exceder na correção, levando a uma instabilidade quando o tempo de retardo da retroalimentação for da ordem dos retardos fisiológicos (**superior à direita**). Pelo fato de o controlador estar compensando os erros que existiam 100 ms antes, a correção pode, portanto, ser inapropriada para o erro corrente. Essa correção exagerada leva a oscilações e é um mecanismo proposto como responsável por algumas formas de tremor oscilatório observadas em doenças neurológicas.

peso, as pessoas relatam que o objeto menor parece mais pesado. Essa ilusão, descrita primeiramente há mais de cem anos, é poderosa e robusta. A ilusão não diminui mesmo que a pessoa seja informada dos pesos iguais dos objetos, nem enfraquece com a repetição do levantamento do objeto.

Quando indivíduos começam a erguer objetos grandes e pequenos de mesmo peso, eles geram forças de preensão e de carga maiores para os objetos maiores, pois assume-se que sejam mais pesados. Após erguerem alternadamente os objetos, os indivíduos aprendem rapidamente a fazer a força apropriada entre as pontas dos dedos de acordo com o peso real do objeto (Figura 33-17). Isso mostra que o sistema sensório-motor reconhece que os dois pesos são iguais. Entretanto, a ilusão tamanho-peso persiste, sugerindo não apenas que a ilusão é o resultado do processamento de centros cognitivos superiores do córtex cerebral, como também que o sistema sensório-motor pode operar independentemente desses centros.

Os sistemas motores devem adaptar-se ao desenvolvimento e à experiência

Os animais possuem uma capacidade notável de aprendizado de novas habilidades motoras a partir da interação com o meio externo. Esse aprendizado é distinto e independente do desenvolvimento de habilidades devido à maturidade. Embora a evolução possa programar alguns comportamentos motores, como a habilidade de um po-

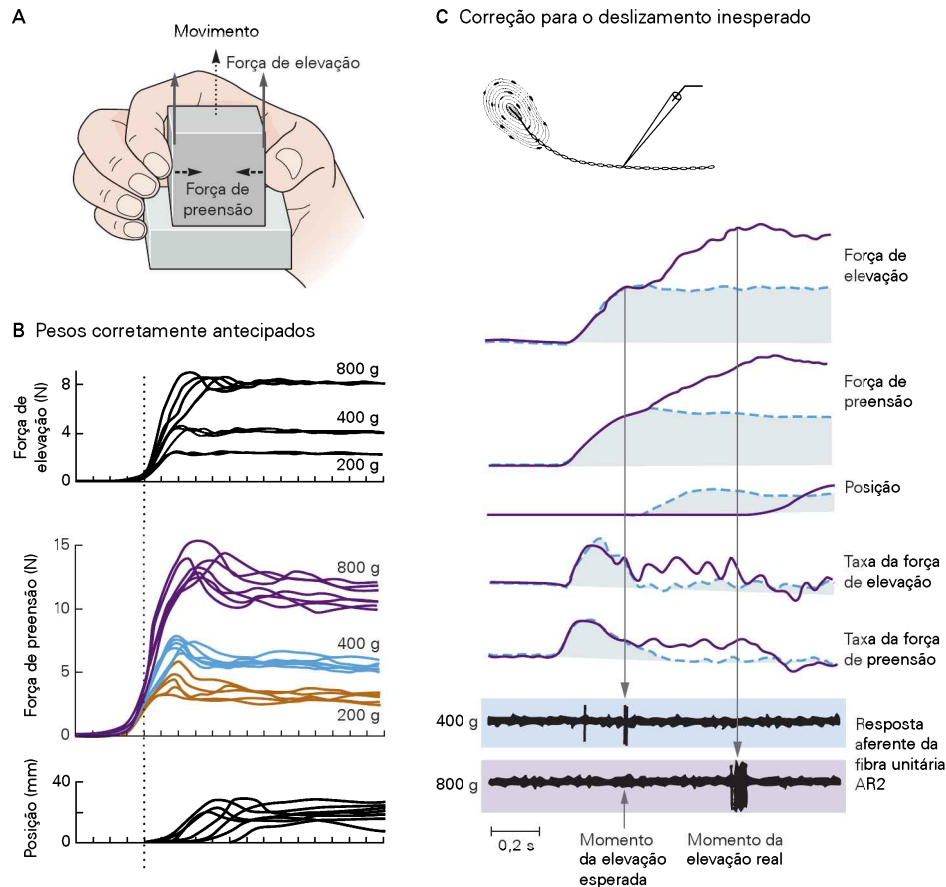



Figura 33-14 Tanto o controle por retroalimentação como o antecipatório são utilizados quando se ergue um objeto.
A. O indivíduo ergue um objeto da mesa. Os receptores sensoriais medem o movimento vertical, a força de preensão e a força de elevação aplicada ao objeto para vencer a gravidade e a inércia. O disparo dos diferentes receptores sensoriais é registrado por microeletrodos inseridos nos axônios sensoriais do nervo periférico, procedimento chamado de microneurografia.
B. Quando o indivíduo conhece antecipadamente o peso do objeto a ser levantado, as forças aplicadas serão adequadas para erguer o objeto. Três gráficos com traçados (24 tentativas sobrepostas) mostram a força de elevação, a força de preensão e a posição enquanto os indivíduos erguem três objetos com pesos diferentes (200, 400, 800 g). A força de preensão aumenta proporcionalmente ao peso do objeto. Isso é obtido pela representação de um perfil de força pré-programada (os perfis têm a mesma forma, mas amplitudes diferentes).
C. Quando o peso é maior do que o esperado, o objeto inicialmente escorrega, mas a força é aumentada antes do início do ato de erguer. Quando o indivíduo começa a erguer um objeto de 400 g, os corpúsculos de Pacini da pele são ativados e uma salva de potenciais de ação ocorre nas fibras aferentes AR2 (receptor de adaptação rápida tipo 2), sinalizando o início da fase de preensão, durante a qual a força de preensão é constante. Após vários testes com objetos de 400 g (**linhas tracejadas**), os indivíduos recebem um objeto de 800 g (**linhas contínuas**). Quando começam a erguer esse objeto de 800 g ele escorrega e as fibras AR2 não são ativadas. A ausência de sinalização pelas fibras AR2 dispara um aumento lento na força que termina quando o ato de erguer inicia. (Reproduzida, com permissão, de Johansson et al., 1991.)

tro de erguer-se, o comportamento motor deve, em geral, adaptar-se a ambientes novos e variados.

Novas habilidades motoras não podem ser adquiridas por um sistema de controle neural fixo. Os sistemas de controle sensório-motores devem adaptar-se constantemente ao longo da vida à medida que o tamanho e as proporções corporais mudam, mantendo, assim, uma relação apropriada entre os comandos motores e a mecânica corporal. Além disso, o aprendizado é a única maneira de adquirir habilidades motoras que sejam definidas por convenções sociais, como escrever ou dançar.

A maioria das formas de aprendizado motor envolve o aprendizado *de procedimentos* ou *implícito*, assim denominado porque as pessoas em geral têm dificuldade em expressar verbalmente o que foi aprendido. O aprendizado implícito com frequência ocorre sem pensamento consciente e pode ser mantido por longos períodos, mesmo sem ser praticado (ver Capítulo 66). Exemplos típicos de aprendizado de procedimentos (habilidades motoras) são andar de bicicleta ou tocar piano. Por outro lado, o aprendizado *explícito* ou *declarativo* envolve a aquisição de conhecimento que pode ser expresso em declarações acerca do mundo e que está disponível à introspecção (ver Capítulo 67). A memorização dos nomes e das projeções dos nervos cranianos ou do endereço do hospital local é um exemplo de aprendizado explícito. A memória declarativa tende a ser facilmente esquecida, embora a exposição repetida possa levar à memória de longo prazo.

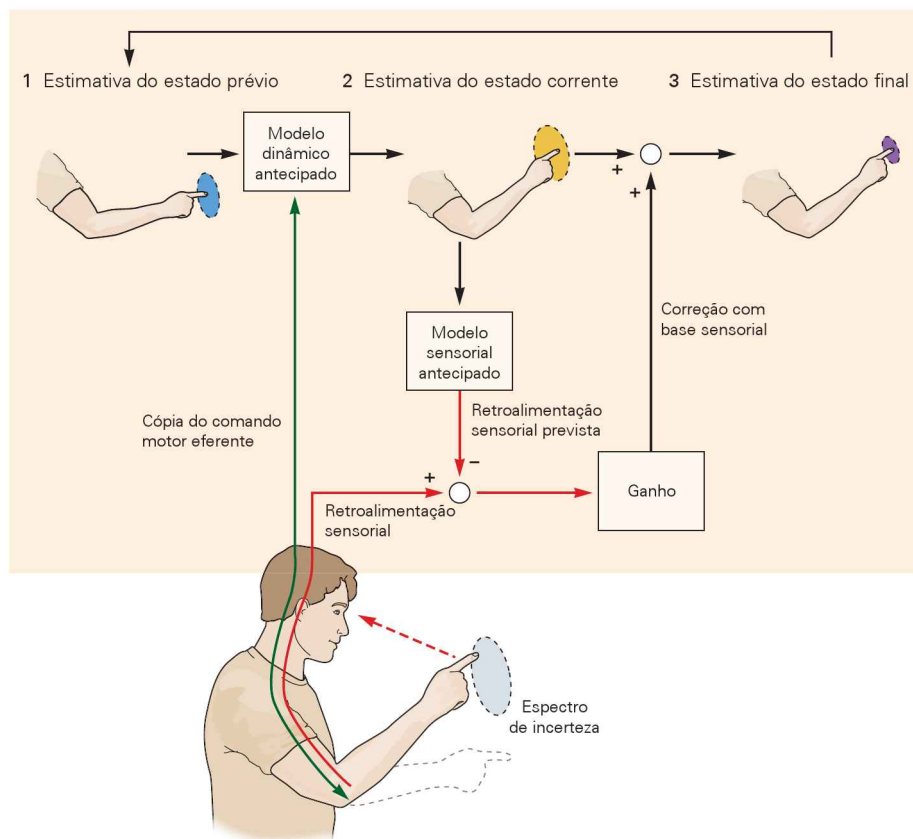



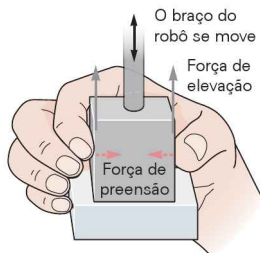
Figura 33-15 Um modelo observador. O esquema mostra como a localização do dedo pode ser estimada durante o movimento do braço. Uma estimativa prévia da distribuição das posições possíveis do dedo (**1**) é a base para uma nova estimativa (**2**). Essa estimativa usa uma cópia eferente do comando motor e um modelo da dinâmica. A nova distribuição das posições estimadas do dedo (o "espectro de incerteza") é mais ampla do que a estimativa prévia. O modelo prevê, portanto, a retroalimentação sensorial que ocorreria para essas novas posições do dedo e utiliza o erro entre a retroalimentação sensorial prevista e a real para corrigir a estimativa da posição corrente do dedo. Essa correção altera o erro sensorial para erros do estado e também determina a confiança relativa na cópia eferente e na retroalimentação sensorial. A estimativa final da posição corrente do dedo (**3**) é menos incerta. Essa estimativa torna-se uma nova estimativa prévia para os movimentos subsequentes à medida que vão ocorrendo mais repetições dessa sequência. Os retardos da retroalimentação sensorial que devem ser compensados foram omitidos do diagrama para maior clareza.

O aprendizado motor pode ocorrer de forma quase imediata ou requerer algum tempo. Aprende-se a agarrar um objeto de peso desconhecido quase imediatamente e a andar de bicicleta após certa prática, mas dominar a habilidade de tocar piano requer anos. Essas diferentes escalas de tempo refletem a dificuldade intrínseca das tarefas, além das limitações evolutivas que devem ser desaprendidas para que a tarefa seja realizada. Por exemplo, tocar piano requer o aprendizado do controle preciso dos dedos, enquanto para movimentos mais comuns, como alcançar e agarrar, movimentos individuais dos dedos são raros.

O aprendizado motor envolve a adaptação dos modelos internos para novas condições de cinemática e dinâmica

Transformações sensório-motoras têm componentes cinemáticos e dinâmicos. Transformações cinemáticas relacionam-se a eventos em diferentes sistemas de coordenadas espaciais, como os ângulos de articulação do braço e a posição da mão no espaço. Para controlar um *mouse* de computador, por exemplo, deve-se aprender a transformação cinemática entre o movimento com o *mouse* pela mão e a imagem do cursor no monitor. As transformações dinâmicas relacionam-se às forças que agem sobre as articulações para a movimentação do sistema. Deve-se estabelecer a relação entre as forças aplicadas ao *mouse* e o movimento resultante, uma transformação que depende da inércia do *mouse* e da fricção entre o mouse e a base. A cinemática e a dinâmica do movimento variam consideravelmente à medida que o ser humano cresce e interage com novos objetos. O encéfalo adapta-se reorganizando ou ajustando os comandos motores para gerar novas ações.

Como visto antes, normalmente a mão é movida de forma retilínea para que se possa alcançar um objeto. Interações dinâmicas inesperadas podem produzir trajetórias curvas, mas as pessoas aprendem a antecipar esses efeitos. Esse aprendizado é convenientemente estudado pedindo-se aos participantes que realizem movimentos de apontar com um

A O robô controla o movimento

B A mão controla o movimento

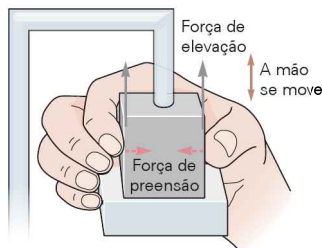



Figura 33-16 Controle antecipatório das ações autoiniciadas. (Reproduzida, com permissão, de Blakemore, Goodbody e Wolpert, 1998.)

A. Quando um indivíduo é instruído a segurar um objeto sobre o qual um robô está aplicando uma força de elevação sinusoidal, a força de preensão dos dedos é alta para evitar que o objeto escorregue, mas, por outro lado, atrasa-se em relação aos aumentos da força de elevação.

B. Quando o indivíduo, ao contrário, controla ativamente o objeto, produzindo um perfil similar de carga para baixo, a carga pode ser antecipada e, assim, a força de preensão se reduz e acompanha a variação da carga sem atraso.

aparelho que impõe forças diferentes ao braço (Figura 33-18A). Por exemplo, ao aplicar-se uma força que seja proporcional à velocidade da mão, mas que atue em ângulo reto em relação à direção do movimento, a mão é forçada a um breve movimento em curva antes de alcançar o alvo. Ao longo do tempo, o indivíduo adapta-se a essa perturbação e é capaz de manter o movimento em linha reta (Figura 33-18D).

Os indivíduos poderiam adaptar-se a essa situação de duas maneiras. Primeiro, eles poderiam contrair conjuntamente os músculos do braço, de forma a deixá-lo mais rígido, reduzindo o impacto da perturbação. Como alternativa, eles poderiam aprender um modelo interno que compensasse as forças esperadas e que utilizasse um novo conjunto de comandos motores. Examinando-se o movimento dos indivíduos após cessar a força, pode-se distinguir entre essas duas formas de aprendizado. Se o braço simplesmente enrijecesse, continuaria a se mover em uma trajetória retilínea. Se um novo modelo interno fosse aprendido, este

A Configuração experimental

B

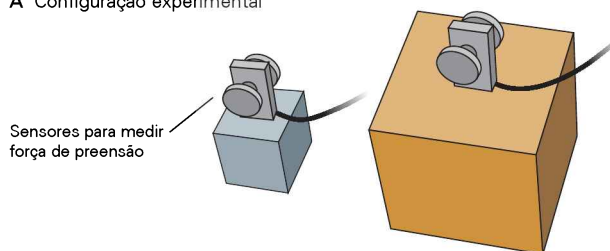



Figura 33-17 A ilusão tamanho-peso. (Reproduzida, com permissão, de Flanagan e Beltzner, 2000.)

A. Em cada tentativa, os indivíduos ergueram primeiro um objeto grande e depois um objeto pequeno; ambos possuíam o mesmo peso. Os indivíduos acreditavam sentir o objeto menor mais pesado do que realmente era.

B. Na primeira tentativa, os indivíduos geraram maior força de preensão e de elevação para o objeto maior (**traçado cor mostarda**), uma vez que se esperava que este fosse mais pesado que o objeto menor. Na oitava tentativa, as forças de preensão e de elevação eram as mesmas produzidas para erguer os dois objetos, mostrando que o sistema sensório-motor gera essas forças de forma apropriada ao peso de ambos, apesar de a percepção consciente indicar uma diferença no peso.

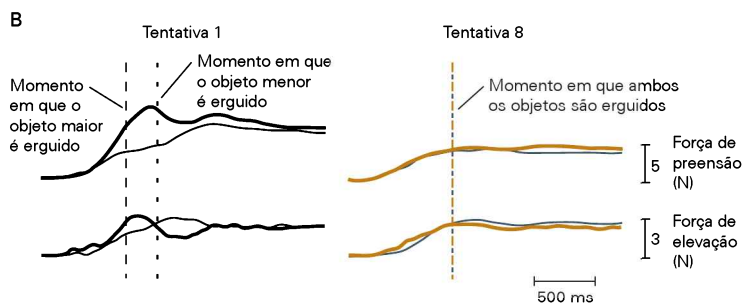
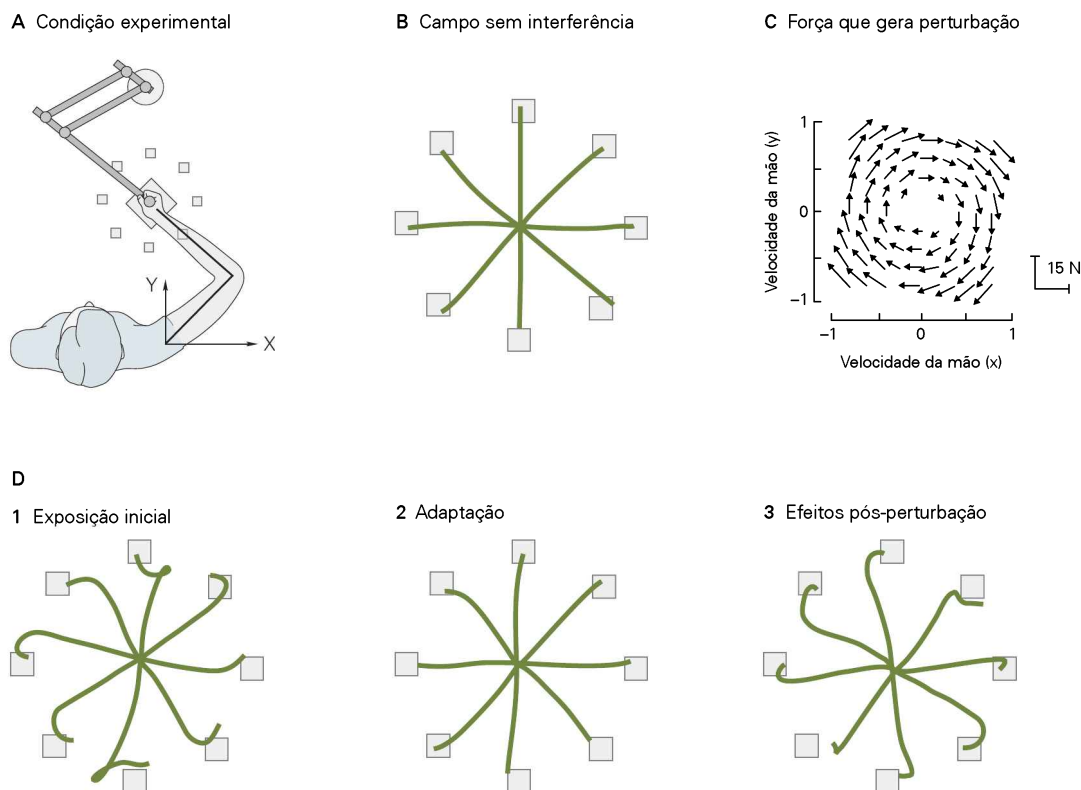



Figura 33-18 O aprendizado melhora a acurácia do alcance em um ambiente dinâmico diferente.
A. Um indivíduo segura um aparelho que mede a posição e a velocidade da mão e aplica força à ela. (Reproduzida, com permissão, de Brashers-Krug, Shadmehr e Bizzi, 1996.)
B. Quando os motores estão desligados (campo sem interferência), o indivíduo faz movimentos aproximadamente retilíneos do centro do campo de ação aos alvos situados em um círculo.
C. Uma força no sentido horário é aplicada, então, à mão, representada em relação à velocidade da mão. Esse campo produz uma força proporcional à velocidade da mão que sempre atua em ângulos retos em relação à direção do movimento.
D. No início, as trajetórias da mão ficam gravemente prejudicadas em resposta à força que provoca a perturbação (1). Após um tempo, o indivíduo adapta-se e readquire uma trajetória retilínea durante todo o movimento (2). Quando os motores são, então, desligados, o movimento fica novamente perturbado, mas na direção oposta à perturbação anterior (3).

poderia seguir compensando a força que não mais existiria, levando a uma trajetória do braço na direção oposta àquela antes da perturbação. De fato, quando a força cessa, os indivíduos mostram um grande desvio na direção oposta, demonstrando que tiveram que aprender a compensar a perturbação (Figura 33-18D).

Embora o aprendizado motor frequentemente necessite de muito treino, uma vez que a tarefa não seja mais realizada, uma desadaptação costuma ser muito rápida. O contexto do movimento, que consiste nas aferências sensoriais associadas a uma tarefa determinada, pode ser suficiente para mudar o comportamento. Quando indivíduos usam óculos prismáticos que desviam o espaço visual, por exemplo, inicialmente não acertam os alvos, mas logo aprendem a acertá-los. Após várias tentativas nesse contexto de informação visual distorcida, a sensação de uso de óculos, mesmo sem os prismas, funciona como uma dica contextual que leva os indivíduos à mudança para o comportamento que era apropriado com os prismas.

O aprendizado motor cinemático e dinâmico conta com diferentes modalidades sensoriais

Nem todas as modalidades sensoriais são igualmente importantes nas tarefas de aprendizado motor. Nas tarefas de aprendizado dinâmico, a propriocepção é mais importante do que a visão. Normalmente, tarefas dinâmicas são aprendidas igualmente bem com ou sem a visão. Os pacientes que perderam a propriocepção têm dificuldades específicas para controlar as propriedades dinâmicas dos seus membros (Quadro 33-3) ou para aprender novas tarefas dinâmicas sem a visão.

Esses mesmos pacientes, entretanto, são facilmente capazes de se adaptarem a mudanças cinemáticas drásticas, como traçar um desenho enquanto olham sua mão no espelho. De fato, esses pacientes realizam tal tarefa melhor que os indivíduos normais, talvez pelo fato de eles terem aprendido a guiar seus movimentos visualmente e, devido à falta da propriocepção, não experimentarem qualquer conflito entre a visão e a propriocepção.

Quadro 33-3 A propriocepção é crucial para o planejamento das trajetórias da mão e para o controle da dinâmica

Neuropatias sensoriais podem lesionar de forma seletiva as fibras sensoriais de grande diâmetro dos nervos periféricos e das raízes dorsais, que transmitem a maioria das informações proprioceptivas. A perda da propriocepção resulta em dificuldades motoras, cujo estudo tem fascinado neurologistas e fisiologistas por mais de um século. Estudos de pacientes com neuropatias sensoriais fornecem valiosa compreensão das interações entre a sensação e o planejamento do movimento.

Como esperado, tais pacientes perdem a noção da posição das articulações, de vibração, do tato discriminativo, bem como os reflexos tendinosos, mas apresentam preservação total da sensação de dor e de temperatura. Esses pacientes são incapazes de manter uma postura estável enquanto, por exemplo, seguram uma xícara ou permanecem em pé com os olhos fechados. Os movimentos também se tornam desajeitados, descoordenados e têm baixa acurácia.

Alguma recuperação das funções pode ocorrer ao longo de muitos meses, à medida que os pacientes aprendem a utilizar a visão como um substituto à propriocepção, mas, apesar dessa compensação, seguirão completamente incapacitados no escuro. Algumas dessas dificuldades refletem uma incapacidade para detectar os erros que surgem durante os movimentos que não estão sendo vistos, assim como ocorre se o peso ou a resistência de um objeto diferir da expectativa.

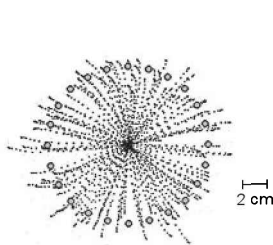
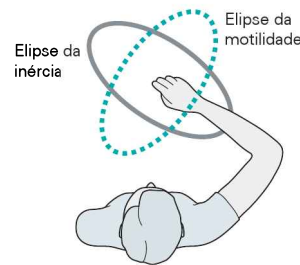
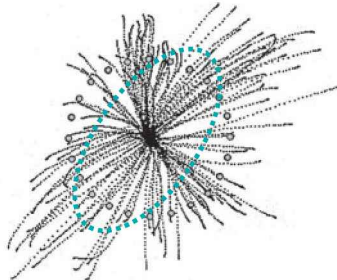



Figura 33-19 Pacientes sem propriocepção não podem manter os modelos internos de inércia do membro.
A. A acurácia e o controle da trajetória declinam rapidamente quando os pacientes não podem enxergar seus membros. Uma paciente com neuropatia das fibras sensoriais calibrosas, sem a sensação da posição do braço há vários anos, moveu um cursor com um *mouse* repetidamente a partir de uma posição de partida central para alvos mostrados em um monitor a sua frente. Quando era possível à paciente enxergar o cursor na tela e sua mão, os movimentos eram retilíneos e razoavelmente acurados (**1**). Após a visão do braço ter sido impedida por 2 minutos (**2**) e por 6 minutos (**3**), os movimentos tornaram-se progressivamente mais em curva e com acurácia baixa. (Reproduzida, com permissão, de Ghez, Gordon e Ghilardi, 1995.)
B. Um paciente sem propriocepção planeja o movimento sem considerar as variações na inércia do membro. Pacientes e indivíduos normais foram instruídos a mover um dedo em direção a 22 alvos dispostos concentricamente. Os indivíduos foram impedidos de enxergar seus membros. (**1**) Os movimentos feitos pelos indivíduos-controle eram retilíneos e uniformemente distribuídos no campo de ação. (**2**) Os movimentos realizados por pacientes sem a propriocepção do membro variaram em extensão entre as diferentes direções. A variação na extensão é explicada pelas mudanças da inércia de acordo com a direção do movimento, resultando em um contorno elíptico do campo de ação (elipse da inércia). Isso significa que uma força inicial constante da mão acelerará o membro de forma distinta nas diferentes direções (elipse da motilidade); aceleração elevada ocorre nas direções com baixa inércia. A motilidade computada para o braço do indivíduo expressa graficamente em relação às trajetórias da mão mostradas à esquerda corresponde às variações na extensão do movimento. (Reproduzida, com permissão, de Gordon, Ghilardi e Ghez, 1995.)

Continua

Quadro 33-3 *Continuação*

Mas isso não é tudo. Quando o membro não pode ser visto, os erros no controle antecipatório do movimento aumentam em poucos minutos e o paciente fica incerto de que suas mãos estejam de fato se movimentando. Isso é claramente visualizado na sucessão de movimentos da Figura 33-19A. Os movimentos que são retilíneos e acurados com a visão tornam-se cada vez mais curvos; em vez de pararem, os movimentos desviam-se para um lado ou para outro quando não contam com a atenção visual. Portanto, a propriocepção é necessária para a atualização tanto dos modelos inversos usados para controlar o movimento como dos modelos antecipados usados para estimar as posições corporais que resultam dos comandos motores.

Os defeitos nesses modelos são revelados examinando-se os erros que ocorrem quando a mão move-se para alvos em direções diferentes (Figura 33-19B). Na movimentação a alvos equidistantes em muitas direções, um indivíduo normal move sua mão aproximadamente pela mesma distância em todas as direções. Para os pacientes com perda proprioceptiva, a distância varia com a direção do movimento; movimentos ao longo do eixo de 45° perpendicular ao antebraço ultrapassam o alvo.

Essas variações combinam com a resistência inercial do braço. Quando a mão se move na direção do antebraço (movimentando-se tanto o braço como o antebraço), a inércia é 2 a 3 vezes maior do que quando a mão movimenta-se perpendicularmente ao antebraço (movendo-se apenas o antebraço). As mudanças na inércia com a direção do movimento resultam em um contorno elíptico do campo de ação. Isso significa que uma força constante aplicada perpendicularmente poderia acelerar o antebraço 2 a 3 vezes mais que uma força aplicada na mesma direção que o antebraço.

Em todos os indivíduos, a aceleração varia, de fato, com o movimento em direções diferentes; as pessoas normais planejam os movimentos de menor duração nas direções com inércia mais baixa. Ao contrário, pacientes sem propriocepção são incapazes de variar a duração (exceto quando enxergam seu membro antes do movimento). Os erros refletem, portanto, o rápido enfraquecimento do modelo interno de inércia do membro do paciente.

Outra forma de erro ocorre em movimentos com inversões rápidas de direção. Análise dos torques das articulações durante esses movimentos mostram que os indivíduos com sensação intacta antecipam torques intersegmentais, enquanto aqueles sem propriocepção falham nessa função (Figura 33-20).

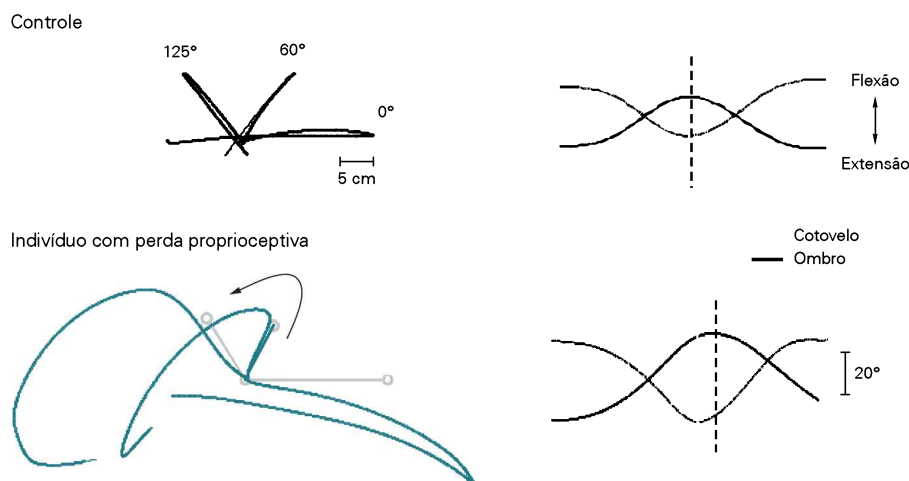



Figura 33-20 Pacientes sem propriocepção não podem realizar movimentos acurados que requeiram rápidas inversões de direção. Nos indivíduos normais, os ângulos das articulações do cotovelo e do ombro mostram bom alinhamento, permitindo uma inversão acurada. Nos indivíduos sem aferências proprioceptivas, o ajuste da inversão do movimento articular é pobre, resultando em grandes erros de trajetória. Esses pacientes não podem antecipar e corrigir a dinâmica intersegmentar que ocorre no momento da inversão da trajetória. (Reproduzida, com permissão, de Sainburg et al., 1995.)

Visão geral

O propósito fundamental do elaborado processamento e do armazenamento de informação que ocorre no encéfalo é permitir a interação com o meio ambiente. Os infinitamente variados comportamentos motores voluntários são governados pelas ações integradas dos vários sistemas motores encefálicos.

O controle das ações do sistema nervoso central utiliza uma sequência de transformações sensório-motoras que convertem a informação sensorial aferente em respostas motoras. O encéfalo usa modelos internos em cada estágio da transformação sensório-motora. Variabilidade nas aferências e nas eferências dessas transformações e baixa acurácia das representações são subjacentes aos erros e à variabilidade do movimento e levam à interação onipresente entre velocidade e acurácia.

Os sistemas motores geram comandos que usam circuitos antecipatórios ou circuitos de retroalimentação para

a correção de erros; a maioria dos movimentos envolve ambos os tipos de controle. Os efeitos adversos dos atrasos pela retroalimentação são reduzidos pelo uso de processos de previsão.

Finalmente, os circuitos de controle motor não são estáticos, mas sofrem modificações e recalibrações contínuas por toda a vida. O aprendizado motor melhora o controle motor em situações inusitadas, e formas diferentes de informação sensorial são vitais ao aprendizado.

A facilidade com a qual movimentos habituais são executados esconde a verdadeira complexidade dos mecanismos de controle envolvidos. Muitos fatores inerentes ao controle sensório-motor são responsáveis por essa complexidade, que se torna claramente evidente quando se tenta construir máquinas que realizam o controle do movimento de modo similar ao humano. Embora os computadores possam vencer os grandes mestres no xadrez, ainda nenhum computador pode controlar um robô para manipular uma peça de xadrez com a destreza de uma criança de 6 anos de idade.

Daniel M. Wolpert
Keir G. Pearson
Claude P. J. Ghez

Leituras selecionadas

Jeannerod M. 1997. *Cognitive Neuroscience of Action.* Cambridge: Blackwell.
Rosenbaum DA. 2009. *Human Motor Control*, San Diego: Academic Press.
Scott S. 2004. Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. Nat Rev Neurosci 5:532–546.
Shadmehr R, Wise SP. 2005. *Computational Neurobiology of Reaching and Pointing: A Foundation for Motor Learning.* Cambridge, MA: MIT Press.
Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR. 2011. Principles of sensorimotor learning. Nat Rev Neurosci 12:739–751.

Referências

Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM. 1999. Perceptual modulation of self-produced stimuli: the role of spatio-temporal prediction. J Cogn Neurosci 11:551–559.
Blakemore SJ, Goodbody SJ, Wolpert DM. 1998. Predicting the consequences of our own actions: the role of sensorimotor context estimation. J Neurosci 18:7511–7518.
Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E. 1996. Consolidation in human motor memory. Nature 382:252–255.
Craik, KJW. 1943. *The Nature of Explanation.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.
Flanagan JR, Beltzner MA. 2000. Independence of perceptual and sensorimotor predictions in the size-weight illusion. Nat Neurosci 3:737–741.
Flash T, Hogan N. 1985. The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model. J Neurosci 5:1688–1703.
Ghez C, Gordon J, Ghilardi MF. 1995. Impairments of reaching movements in patients without proprioception. II. Effects of visual information on accuracy. J Neurophysiol 73:361–372.
Goodale MA, Milner AD. 1992. Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci 15:20–25.
Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, Ghez C. 1994. Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. Exp Brain Res 99:112–130.
Gordon J, Ghilardi MF, Ghez C. 1994. Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. Exp Brain Res 99:97–111.
Gordon J, Ghilardi MF, Ghez C. 1995. Impairments of reaching movements in patients without proprioception. I. Spatial errors. J Neurophysiol 73:347–360.
Harris CM, Wolpert DM. 1998. Signal-dependent noise determines motor planning. Nature 394:780–784.
Hebb DO. 1949. *Organization of Behavior.* New York: Wiley.
Jeannerod M. 1988. *The Neural and Behavioural Organization of Goal--Directed Movements.* Oxford: Clarendon Press.
Johansson RS, Westling G. 1991. Afferent signals during manipulative tasks in man. In: O Franzen, J Westman (eds). *Somatosensory Mechanisms*, pp. 25–48. London: Macmillan.
Lacquaniti P, Terzuolo C, Viviani P. 1983. The law relating the kinematic and figural aspects of drawing movements. Acta Psychol (Amst) 54:115–130.
Miall RC, Weir DJ, Stein JF. 1986. Manual tracking of visual targets by trained monkeys. Behav Brain Res 20:185–201.
Morasso P. 1981. Spatial control of arm movements. Exp Brain Res 42:223–227.
Raibert MH. 1977. *Motor Control and Learning by a State-Space Model.* Technical Report no. AI-TR-439. Artificial Intelligence Laboratory, MIT.
Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. 1982. Manual motor performance in a de-afferented man. Brain 105:515–542.
Sainburg R, Ghilardi MF, Poizner H, Ghez C. 1995. The control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. J Neurophysiol 73:820–835.
Schmidt RA, Zelaznik H, Hawkins B, Franks JS, Quinn JTJ. 1979. Motor output variability: a theory for the accuracy of rapid motor acts. Psychol Rev 86:415–451.
Soechting JF, Flanders M. 1989. Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. J Neurophysiol 62:582–594.
Woodworth RS. 1899. The accuracy of voluntary movement. Psychol Rev 3:1–114.

34

A unidade motora e a ação muscular

QUALQUER AÇÃO – SUBIR UM LANCE DE ESCADAS, digitar em um teclado ou mesmo manter uma pose – necessita da coordenação do movimento das partes do corpo. Isso acontece pela interação do sistema nervoso com o músculo. O papel do sistema nervoso é ativar apenas aqueles músculos que exercerão a força necessária para um movimento de forma específica. Não é uma tarefa simples: o sistema nervoso deve não apenas decidir quais músculos ativar e quanto ativá-los para mover determinada parte do corpo, mas também controlar as forças musculares sobre as outras partes do corpo a fim de manter a postura.

Neste capítulo examina-se como o sistema nervoso controla a força muscular e como a força exercida por um membro depende da estrutura muscular. Descreve-se, também, como a ativação muscular difere nos diversos tipos de movimento.

A unidade motora é a unidade elementar do controle motor

A unidade motora consiste em um neurônio motor e todas as fibras musculares que ele inerva

O sistema nervoso controla a força muscular com sinais enviados dos neurônios motores da medula espinal às fibras musculares. Um neurônio motor e as fibras musculares por ele inervadas são conhecidos como uma unidade motora, a unidade funcional básica pela qual o sistema nervoso controla o movimento, conceito proposto por Charles Sherrington em 1925.

Um músculo costuma ser controlado por poucas centenas de neurônios motores cujos corpos celulares estão em um núcleo motor no tronco encefálico ou na medula espinal (Figura 34-1). O axônio de cada neurônio motor sai da medula espinal por meio de uma raiz ventral ou por um nervo craniano do tronco encefálico e segue em um nervo periférico até o músculo. Quando alcança o músculo, o axônio ramifica-se e inerva desde poucas até milhares de fibras musculares.

Depois que um sinal de entrada despolariza o potencial de membrana de um neurônio motor acima do limiar, o neurônio gera um potencial de ação que se propaga ao longo do axônio até sua terminação no músculo. O potencial de ação libera neurotransmissor na sinapse neuromuscular, o que causa um potencial de ação no sarcolema das fibras musculares. Uma fibra muscular possui propriedades elétri-

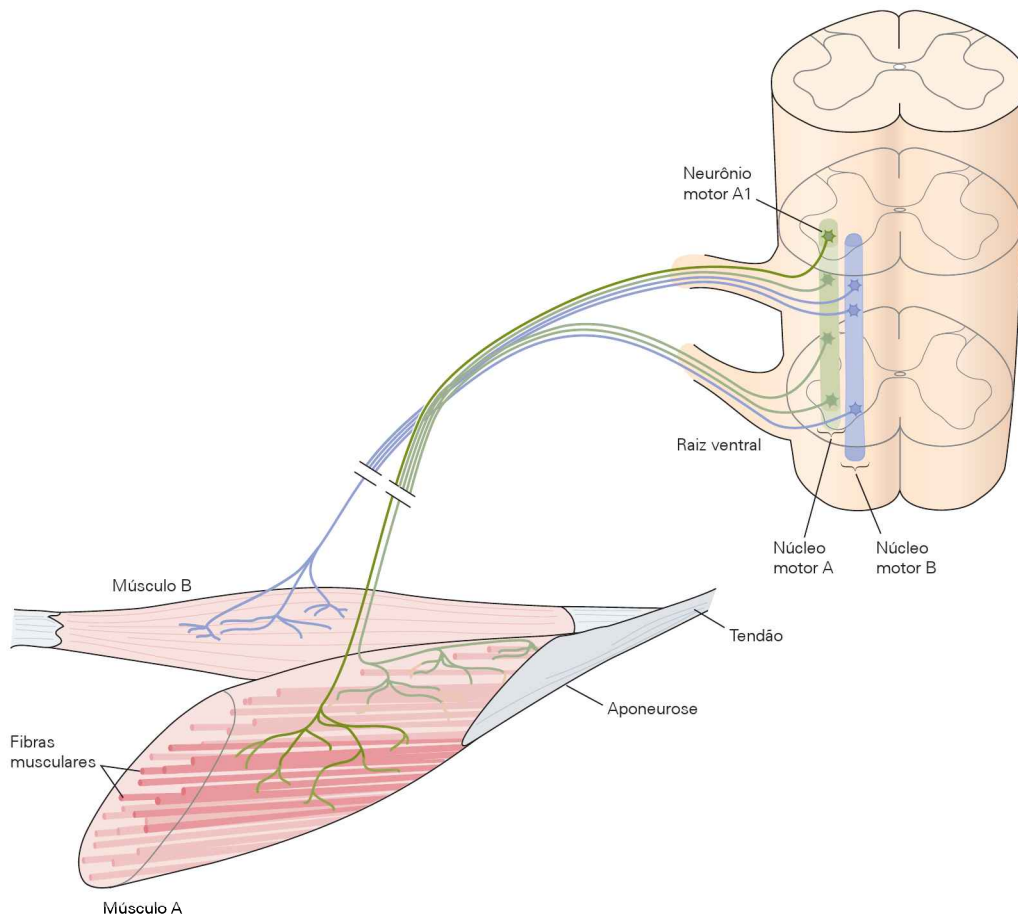



Figura 34-1 Um músculo típico consiste em milhares de fibras musculares que trabalham em paralelo e se organizam em números menores de unidades motoras. Uma unidade motora consiste em um neurônio motor e em fibras musculares por ele inervadas, ilustrada aqui pelo neurônio motor A1. Os neurônios motores que inervam um músculo costumam estar agrupados em um núcleo motor alongado que pode se estender ao longo de 1 a 4 segmentos na medula espinal anterior ou ventral. Os axônios de um núcleo motor projetam-se da medula espinal em várias raízes ventrais e nervos periféricos, mas são reunidos em um feixe nervoso próximo ao músculo-alvo. Na figura, o núcleo motor A inclui todos os neurônios motores que inervam o músculo A; o músculo B é inervado pelos neurônios motores situados no núcleo motor B. Os dendritos bastante ramificados de um neurônio motor tendem a se misturar com os dos neurônios motores de outros núcleos.

cas similares a de um axônio não mielinizado de grande diâmetro, de maneira que os potenciais de ação se propagam ao longo do sarcolema, embora mais lentamente devido à maior capacitância das fibras. Como ocorrem quase ao mesmo tempo, os potenciais de ação em todas as fibras musculares de uma unidade motora contribuem para as correntes extracelulares somadas gerarem um potencial elétrico extracelular de campo próximo às fibras musculares ativas.

A maioria das contrações musculares envolve a ativação de muitas unidades motoras, cujas correntes se somam para produzir sinais detectados por eletromiografia. Em muitos exemplos, o sinal do eletromiograma (EMG) é grande e pode ser facilmente registrado com eletrodos colocados na pele sobre o músculo. O ritmo e a amplitude da atividade do EMG refletem, portanto, a ativação das fibras musculares pelos neurônios motores. Os sinais do EMG são úteis para o estudo do controle neural do movimento e para o diagnóstico de patologias (ver Capítulo 14).

Na maioria dos músculos dos vertebrados, cada fibra está inervada por um único neurônio motor. O número de fibras musculares inervadas por um neurônio motor, o *número de inervação*, varia com o tipo e a função muscular. Nos músculos esqueléticos humanos, varia de 5 para um músculo ocular até 1.800 em um músculo da perna (Tabela 34-1). Como o número de inervação indica o número de fibras musculares em uma unidade motora, as diferenças no número de inervação indicam diferenças no aumento médio da força que ocorre cada vez que uma unidade motora do mesmo músculo é ativada. Assim, o número de inervação também indica o grau de precisão do controle muscular; quanto menor o número de inervação, mais especializado é o controle alcançado pela variação do número de unidades motoras ativadas.

Nem todas as unidades motoras de um músculo possuem o mesmo número de inervação. De fato, as diferenças podem ser substanciais. Por exemplo, as unidades motoras do primeiro músculo interósseo dorsal da mão possuem números de inervação que variam aproximadamente de 21 a 1.770. Em consequência, a unidade motora mais forte do primeiro músculo interósseo dorsal da mão

Tabela 34-1 Números de inervação em músculos esqueléticos humanos

Músculo	Axônios motores α	Fibras musculares	Número de inervação
Bíceps braquial	774	580.000	750
Braquiorradial	333	> 129.200	> 410
Cricotireóideo	112	18.550	155
Gastrocnêmio (medial)	579	1.042.000	1.800
Interósseos dorsais (1)	119	40.500	340
Lumbricais (1)	96	10.269	107
Masseter	1.452	929.000	640
Oponente do polegar	133	79.000	595
Platisma	1.096	27.100	25
Cricoaritenoide posterior	140	16.200	116
Reto lateral	4.150	22.000	5
Temporal	1.331	1.247.000	936
Tensor do tímpano	146	1.100	8
Tibial anterior	445	272.850	613
Aritenoide transverso	139	34.470	247

(Adaptada, com permissão, de Enoka, 2008.)

pode exercer aproximadamente a mesma força que a média da força das unidades motoras do músculo gastrocnêmio medial da perna.

As fibras musculares de uma única unidade motora estão distribuídas por todo o músculo e misturadas com fibras inervadas por outros neurônios motores. As fibras musculares de uma única unidade motora podem ocupar de 8 a 75% do volume de um músculo de membro, e 2 a 5% das fibras musculares pertencem à mesma unidade motora. Portanto, as fibras musculares de um determinado volume de músculo pertencem a diferentes unidades motoras (de 20 a 50). Essa distribuição varia com a idade e com alguns distúrbios neuromusculares. Por exemplo, as fibras musculares perdem sua inervação após a morte de um neurônio motor e podem ser reinervadas por crescimento de colaterais dos axônios vizinhos.

Em alguns músculos, as fibras das unidades motoras estão confinadas a porções discretas que correspondem a regiões do músculo supridas pelos ramos primários do nervo do músculo. A ativação seletiva dos diferentes compartimentos que exercem forças em diferentes direções fornece uma vantagem biomecânica. Ramos dos nervos mediano e ulnar do antebraço, por exemplo, inervam distintas porções nos três músculos extrínsecos da mão que possibilitam aos dedos a movimentação de forma relativamente independente. Portanto, um músculo pode ser composto por várias regiões funcionalmente distintas.

As propriedades das unidades motoras variam

A força exercida por um músculo depende não apenas do número de unidades motoras que são ativadas durante uma contração, mas também das três propriedades das unidades motoras: velocidade de contração, força máxima e resistência à fadiga. Essas propriedades são verificadas examinando-se as forças exercidas por unidades motoras individuais em resposta às variações no número e na frequência de potenciais de ação evocados.

A resposta a um único potencial de ação é conhecida como *abalo contrátil*. O tempo que o abalo leva para alcançar sua força máxima, o *tempo de contração*, é uma medida da velocidade de contração das fibras musculares que constituem uma unidade motora. As unidades motoras de abalo lento possuem tempos de contração longos; as unidades motoras de abalo rápido possuem tempos de contração longos; as unidades motoras mais lentas possuem tempos de contração mais curtos. Uma série rápida de potenciais de ação causa abalos que se sobrepõem e é conhecida como *contração tetânica* ou *tétano*.

A força exercida durante uma contração tetânica depende do grau com o qual os abalos se sobrepõem e se somam: a força varia com o tempo de contração da unidade motora e a frequência na qual os potenciais de ação ocorrem. Em frequências de estimulação mais baixas, o aspecto serrilhado do tétano revela os picos de abalos individuais (Figura 34-2A). A força máxima alcançada por um tétano varia como uma função sigmoidal de frequência de potenciais de ação, e o formato da curva depende do tempo de contração da unidade motora (Figura 34-2B). A força máxima é atingida com diferentes frequências de potenciais de ação das unidades motoras de abalo rápido e abalo lento; com frequência, o pico de força das unidades de abalo rápido é maior.

As propriedades funcionais das unidades motoras variam na população e entre os músculos. Em um extremo, as unidades motoras possuem tempos de contração de abalo longos e produzem forças pequenas, mas são resistentes à fadiga. Essas unidades motoras são as primeiras a serem ativadas durante uma contração voluntária. Ao contrário, as últimas unidades motoras a serem ativadas possuem tempo de contração curto, produzem grande força e fatigam-se com facilidade. Como observado por Jacques Duchateau e colaboradores, a maioria das unidades motoras produz menos força e possui tempos de contração intermediários (Figura 34-3).

Como essas propriedades contráteis de uma unidade motora dependem das características de suas fibras musculares, distinguem-se diferentes tipos de fibras musculares. Essa distinção origina-se de especializações estruturais e diferenças nas propriedades metabólicas das fibras musculares. Todas as fibras musculares que pertencem a uma unidade motora possuem propriedades bioquímicas e histoquímicas similares.

Um esquema bastante utilizado distingue as fibras musculares por sua reatividade a procedimentos para se detectar a enzima adenosina-trifosfatase (ATPase) da miosina, a qual é utilizada como um índice de velocidade contrátil. Com base na coloração histoquímica da ATPase da miosina é possível identificar as fibras musculares dos tipos I e II. As unidades motoras de contração lenta contêm fibras musculares do tipo I, e as unidades de contração rápida, fibras do tipo II. As fibras do tipo II podem ser classificadas, ainda, em um tipo menos fatigável (tipo IIa) e mais fatigável (tipo IIb, IIx ou IId). Outro esquema de uso co-

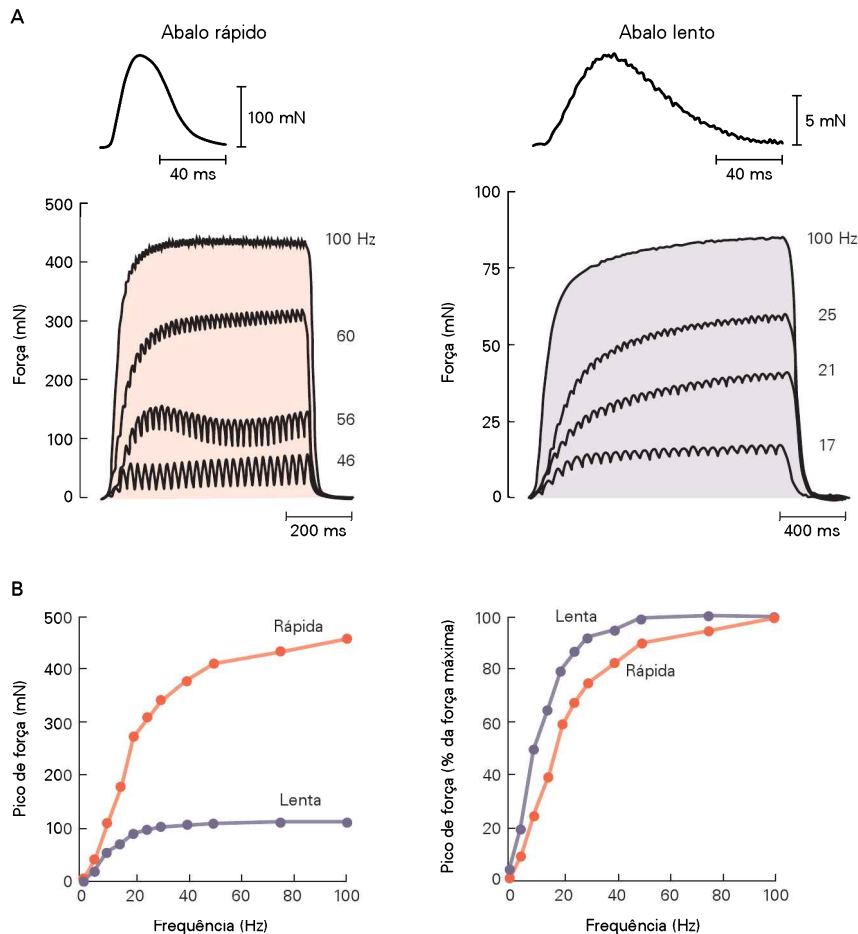



Figura 34-2 A força exercida por uma unidade motora varia com a frequência de potenciais de ação.

A. Os traçados mostram as forças exercidas por unidades motoras de abalo rápido e lento em resposta a um único potencial de ação (gráficos superiores) e a uma série de potenciais de ação (conjunto de quatro traçados abaixo). O tempo para se atingir o pico da força de abalo, ou tempo de contração, é mais breve na unidade de abalo rápido. As frequências de potenciais de ação usadas para evocar contrações tetânicas variam de 17 a 100 Hz na unidade de abalo lento e de 46 a 100 Hz na unidade de abalo rápido. A força máxima para um tétano de 100 Hz é maior na unidade de abalo rápido. Observar as diferentes escalas de força dos dois conjuntos de gráficos. (Adaptada, com permissão, de Botterman et al., 1986; Fuglevand, Macefield e Bigland-Ritchie, 1999; Macefield, Fuglevand e Bigland-Ritchie, 1996.)

B. Relação entre a força máxima e a frequência de potenciais de ação de unidades motoras de abalo rápido e lento. A força absoluta (gráfico da esquerda) é maior para a unidade motora de abalo rápido em todas as frequências. Nas frequências mais baixas de estímulo (gráfico da direita), a força causada pela unidade motora lenta se somou para resultar em uma força relativa maior (tempo de contração maior) do que a unidade motora rápida (tempo de contração menor).

mum distingue fibras musculares com base em isoformas geneticamente definidas de cadeias pesadas de miosina. As unidades motoras de contração lenta expressam cadeia pesada de miosina I; as unidades de contração rápida e menos fatigáveis expressam cadeia pesada de miosina IIa, e unidades com fibras de contração rápida e mais fatigáveis, cadeia pesada de miosina IIb ou IIx. Existe um alto grau de correspondência entre os dois esquemas de classificação das fibras musculares.

A atividade física pode alterar as propriedades das unidades motoras

Alterações dos níveis habituais de atividade física podem influenciar as três propriedades contráteis das unidades motoras (velocidade de contração, força máxima e fatigamento). Uma diminuição da atividade muscular, como a que ocorre com o envelhecimento, período de confinamento à cama, imobilização de membro ou voo espacial, reduz a capacidade máxima das três propriedades. Os efeitos das atividades físicas aumentadas dependem da intensidade e duração da atividade. Breves momentos de contrações de alta intensidade realizadas poucas vezes por semana podem aumentar a velocidade de contração e a força da unidade motora, enquanto períodos prolongados de contração de baixa intensidade podem aumentar a resistência à fadiga da unidade motora. Os programas de atividade física que envolvem tais diferenças com frequência são descritos como treinamento de força e de resistência respectivamente.

Mudanças nas propriedades contráteis das unidades motoras envolvem adaptações nas especializações estrutu-

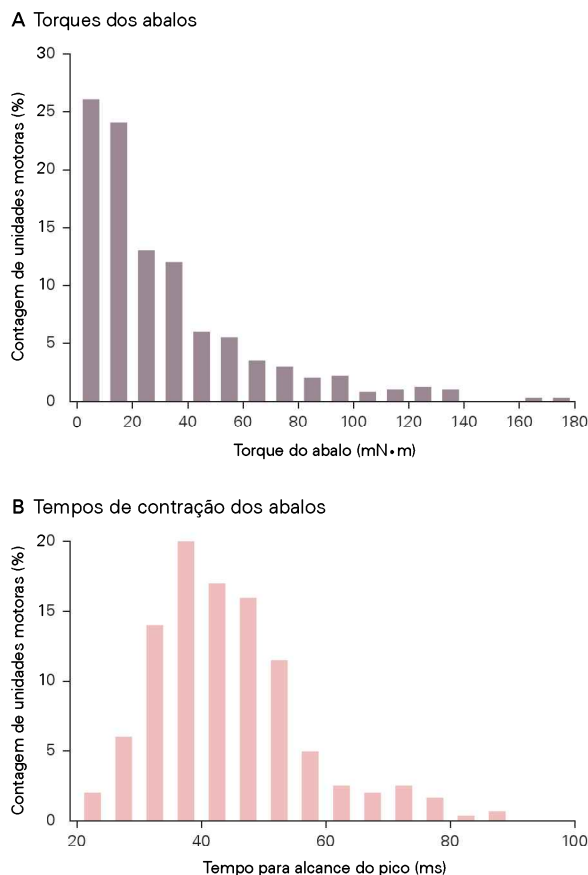



Figura 34-3 Distribuições das propriedades das unidades motoras. (Reproduzida, com permissão, de Van Cutsem et al., 1997.)

A. Distribuição dos torques dos abalos para 528 unidades motoras do músculo tibial anterior.

B. Distribuição dos tempos de contração dos abalos para 528 unidades motoras do músculo tibial anterior.

rais e nas propriedades bioquímicas das fibras musculares. A melhoria da velocidade de contração causada pelo treinamento de força, por exemplo, está associada ao aumento da velocidade máxima de encurtamento de uma fibra muscular causada pelas capacidades aumentadas das moléculas de miosina na fibra. De forma similar, o aumento da força máxima está associado ao tamanho aumentado e à capacidade de força intrínseca das fibras musculares, produzidos por um aumento do número e da densidade das proteínas contráteis.

Em contrapartida, alterações na resistência de uma fibra muscular à fadiga podem ser causadas por muitas adaptações diferentes, como mudanças na densidade de capilares, no número de mitocôndrias, no acoplamento excitação-contração e na capacidade metabólica das fibras musculares. Um exercício de resistência pode promover a biogênese das mitocôndrias e o aumento da capacidade oxidativa de uma fibra muscular, aumentando, portanto, a resistência à fadiga. Embora as capacidades adaptativas das fibras musculares declinem com a idade, os músculos permanecem responsivos ao exercício mesmo aos 90 anos.

Apesar da eficácia do treinamento de força e de resistência na alteração das propriedades contráteis das fibras musculares, esses programas de treinamento têm pouco efeito sobre a composição das fibras de um músculo. Embora várias semanas de exercício possam mudar a proporção de fibras dos tipos IIa e IIx, não existe alteração na proporção de fibras do tipo I. Todos os tipos de fibras se adaptam em resposta ao exercício, embora sob graus variados, dependendo do tipo de exercício. Por exemplo, o treinamento de força dos músculos da perna por 2 a 3 meses pode aumentar de 0 a 20% a área de secção transversal das fibras do tipo I e de 20 a 60% a proporção das fibras do tipo II; aumenta, ainda, aproximadamente, em 10% a proporção de fibras IIa e diminui em uma quantidade similar a proporção de fibras do tipo IIx. O treinamento de resistência, por sua vez, pode aumentar a atividade enzimática das vias metabólicas oxidativas sem levar a mudanças notáveis nas proporções dos tipos de fibras, mas as proporções relativas dos tipos de fibras IIa e IIx mudam conforme a duração de cada sessão de exercício. Ao contrário, sob várias semanas de confinamento a uma cama ou de imobilização de um membro, as proporções dos tipos de fibras de um músculo não mudam, mas diminui o tamanho e a capacidade intrínseca de força das fibras musculares.

Embora a atividade física tenha pouca influência na proporção de fibras do tipo I em um músculo, intervenções mais substanciais podem ter algum efeito. Um voo espacial, por exemplo, expõe os músculos a uma diminuição de gravidade prolongada, reduzindo a proporção de fibras do tipo I nos músculos da perna. Poucas semanas de estimulação elétrica contínua a baixas frequências resultam em um acentuado aumento da proporção de fibras do tipo I e em uma substancial diminuição do tamanho da fibra. De maneira similar, a alteração cirúrgica de um nervo que inerva um músculo esquelético altera o padrão de ativação; o músculo passa a exibir propriedades similares ao músculo que era originalmente inervado pelo nervo transplantado. A conexão de um nervo que originalmente inervava um músculo da perna de contração rápida com um músculo da perna de contração lenta, por exemplo, fará com que o músculo lento fique mais similar a um músculo rápido.

A força muscular é controlada pelo recrutamento e pela frequência de descarga das unidades motoras

A força exercida por um músculo durante uma contração depende do número de unidades motoras ativadas e da frequência de disparo de potenciais de ação dos neurônios motores ativos. A força é aumentada durante a contração muscular pela ativação de unidades motoras adicionais, as quais são recrutadas progressivamente da unidade de menor força para a de maior força (Figura 34-4). O limiar de recrutamento de uma unidade motora é a força durante a contração em que a unidade motora está ativada. A força muscular diminui gradualmente com o término da atividade das unidades motoras na ordem inversa, a partir da de maior para a de menor força.

A ordem na qual as unidades motoras são recrutadas está muito correlacionada com os diferentes índices de tamanho das unidades motoras, que inclui o tamanho do corpo celular do neurônio motor, o diâmetro e a velocidade

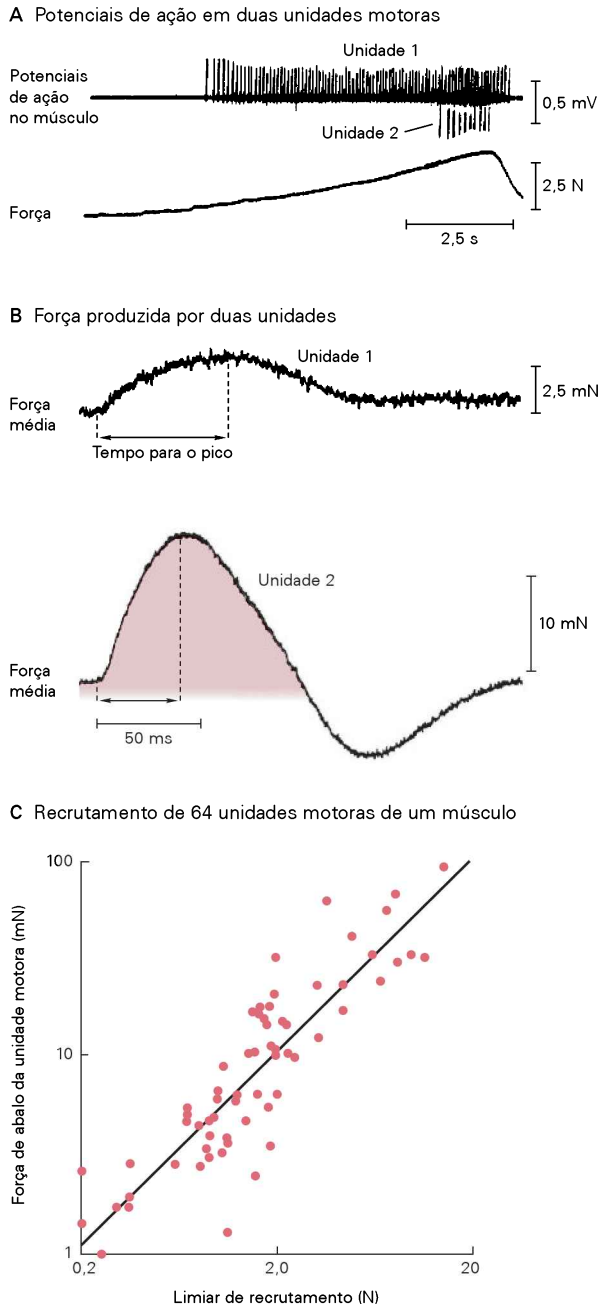



Figura 34-4 As unidades motoras que exercem menos força são recrutadas antes das que exercem mais força. (Adaptada, com permissão, de Desmedt e Godaux, 1977, e de Milner-Brown, Stein e Yemm, 1973.)

A. Potenciais de ação em duas unidades motoras foram registrados simultaneamente com um único eletrodo intramuscular enquanto o sujeito aumentou de modo gradual a força muscular. A unidade motora 1 começou os disparos de potenciais de ação próximo ao início da contração voluntária, e sua frequência de disparos aumentou durante a contração. A unidade motora 2 iniciou os disparos de potenciais de ação próximo ao final da contração.

B. A força de abalo média das unidades motoras 1 e 2 é obtida pela taxa de variação média durante a contração voluntária.

C. O gráfico mostra os valores da força de 64 unidades motoras recrutadas no músculo da mão de um indivíduo (limiar de recrutamento) durante uma contração voluntária em relação às forças de abalo das unidades motoras.

de condução dos axônios e a quantidade de força que as fibras musculares podem exercer. Como o limiar de recrutamento de uma unidade motora depende da resistência de membrana do neurônio motor, a qual é inversamente relacionada à sua superfície, uma dada corrente sináptica produzirá maiores mudanças no potencial de membrana dos neurônios motores de menor diâmetro. Em consequência, aumentos nas aferências excitatórias de um núcleo de neurônios motores levarão a níveis de despolarização maiores até se alcançar o limiar na ordem crescente do tamanho do neurônio motor. O neurônio motor menor é recrutado primeiro, e o neurônio motor maior, por último (Figura 34-5). Esse efeito é conhecido como o princípio do tamanho para o recrutamento do neurônio motor, enunciado primeiramente por Elwood Henneman em 1957.

O princípio do tamanho tem duas importantes consequências para o controle do movimento pelo sistema nervoso. Primeiro, a sequência de recrutamento dos neurônios motores é determinada pelos mecanismos espinais, e não por regiões superiores do sistema nervoso. Isso significa que o encéfalo não pode ativar seletivamente unidades motoras específicas. Segundo, as unidades motoras são ativadas por ordem decrescente de resistência à fadiga, de maneira que as unidades motoras menos fatigáveis disponíveis produzem a força inicial necessária para uma tarefa específica.

Como foi sugerido por Edgar Adrian em 1920, a força muscular da última unidade motora recrutada de um núcleo motor varia entre os músculos. Em alguns músculos da mão, todas as unidades motoras terão sido recrutadas quando a força alcançar aproximadamente 60% do máximo durante uma contração muscular lenta. No bíceps braquial, deltoide e tibial anterior, o recrutamento continua até aproximadamente 85% da força máxima. Contudo, como o limiar de recrutamento das unidades motoras diminui com a velocidade de contração, durante uma contração rápida a maioria das unidades motoras de um músculo é recrutada com uma carga de aproximadamente 33% do máximo. A força muscular pode ainda ser aumentada além do limite superior do recrutamento das unidades motoras com a variação da frequência de potenciais de ação nos neurônios motores. Abaixo do limite superior do recrutamento, é possível aumentar o número de unidades motoras e também variar a frequência de disparos (Figura 34-6). De fato, abaixo do limite superior de recrutamento, a variação na frequência de disparos pode ter uma maior influência sobre a força muscular.

As propriedades das aferências e eferências dos neurônios motores são modificadas pelas vias descendentes do tronco encefálico

A frequência de disparos dos neurônios motores depende da magnitude das despolarizações geradas pelas aferências excitatórias e das propriedades intrínsecas da membrana dos neurônios motores da medula espinal. Essas propriedades podem ser profundamente modificadas por sinais de entrada provenientes de neurônios monoaminérgicos do tronco encefálico. Na ausência desses sinais de entrada, os dendritos dos neurônios motores transmitem corrente sináptica passivamente ao corpo celular, resultando em

Figura 34-5 A resposta de um neurônio motor às aferências sinápticas depende do seu tamanho. Dois neurônios motores de diferentes tamanhos possuem o mesmo potencial de membrana de repouso (V_r) e recebem a mesma corrente sináptica excitatória (I_{sin}) de um interneurônio espinal. Como tem uma área de superfície menor, o neurônio motor pequeno possui um número menor de canais iônicos e, portanto, maior resistência (R_{alta}). De acordo com a Lei de Ohm ($V=RI$), a I_{sin} no neurônio pequeno produz um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) grande que alcança o limiar, resultando no disparo de um potencial de ação. O neurônio motor pequeno possui um axônio de menor diâmetro que conduz o potencial de ação com baixa velocidade (V_{lenta}) para poucas fibras musculares. Ao contrário, o neurônio motor grande possui uma área de superfície maior, que resulta em uma baixa resistência transmembrana (R_{baixa}) e um PEPS menor que não alcança o limiar em resposta à I_{sin}.

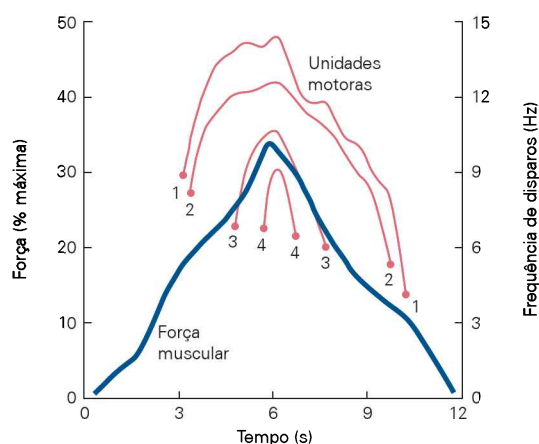
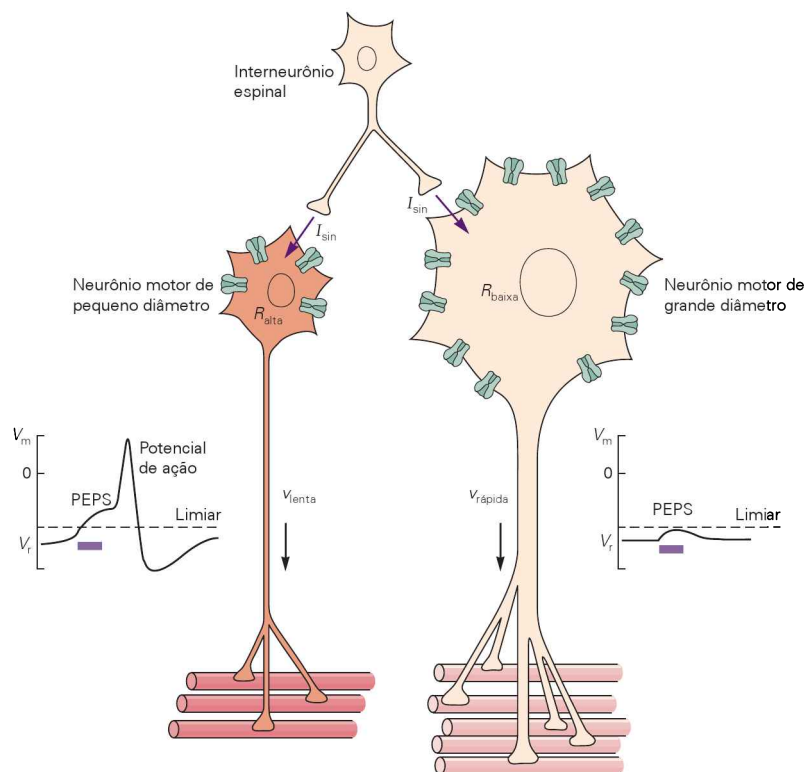



Figura 34-6 A força muscular pode ser ajustada pela variação do número de unidades motoras ativas e de suas frequências de disparos. Um aumento gradual e então uma diminuição da força (**linha azul**) exercida pelos músculos extensores do joelho envolveu a ativação simultânea de quatro, entre muitas, unidades motoras. A força muscular mudou, variando tanto o número de unidades motoras que estavam ativas como as frequências nas quais os neurônios motores dispararam potenciais de ação. A unidade motora 1 foi ativada quando uma força muscular alcançou 20% do máximo. Inicialmente, o neurônio motor disparou potenciais de ação a uma frequência de 9 Hz. À medida que a força aumentou, a frequência de disparo aumentou até 15 Hz, quando tanto a força como a frequência de disparos diminuíram e a unidade motora foi inativada com 14% da força máxima. As unidades motoras 2, 3 e 4 foram ativadas com valores maiores de força, mas a frequência de disparos foi modulada de forma similar. (Reproduzida, com permissão, de Person e Kudina, 1972.)

uma despolarização mais moderada, que cessa de imediato quando cessam os sinais de entrada. Sob essas condições, a relação entre a corrente produzida por sinais de entrada e a frequência de disparos se mantém em grande parte linear.

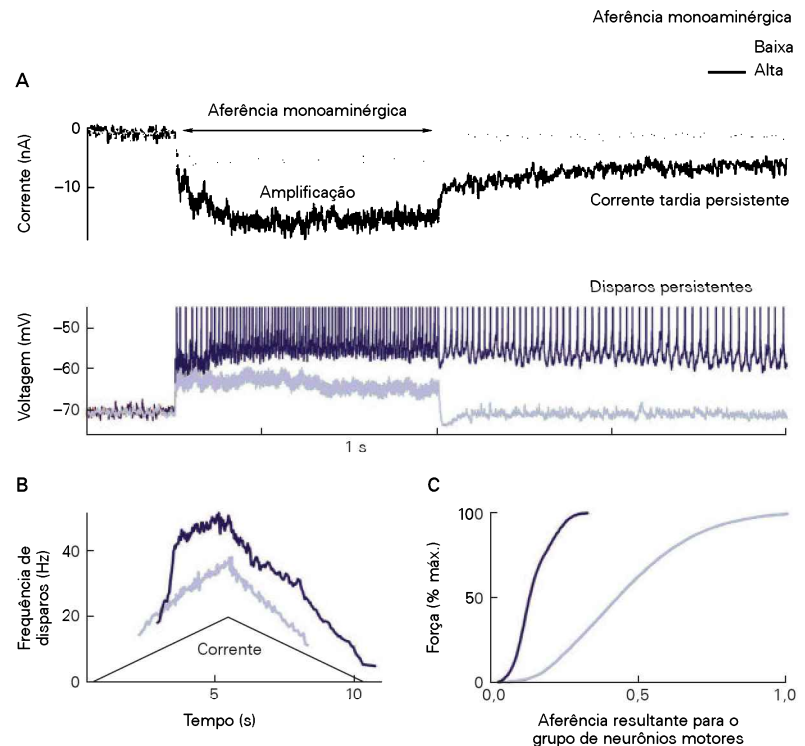
Entretanto, a relação entre sinais de entrada e de saída deixa de ser linear quando as monoaminas serotonina e noradrenalina ativam os canais de Ca^{2+} tipo L dos dendritos dos neurônios motores. As correntes de entrada de Ca^{2+} resultantes podem aumentar de 5 a 10 vezes as correntes sinápticas (Figura 34-7). Em um neurônio motor ativo, essa corrente aumentada pode manter uma frequência de disparos elevada após uma breve aferência despolarizante, comportamento conhecido como *disparos autossustentados*. Uma subsequente aferência inibitória breve com baixa velocidade retorna a frequência de disparos ao seu valor original.

Como as propriedades dos neurônios motores são bastante influenciadas por monoaminas, a excitabilidade do grupo de neurônios motores que inerva um único músculo está sob o controle do tronco encefálico. Aferência monoaminérgica moderada aos neurônios motores das unidades motoras de contração lenta promove disparo autossustentado. Provavelmente, essa é a fonte da força sustentada exercida por unidades motoras lentas para a manutenção da postura. Durante o sono, quando os impulsos monoaminérgicos são limitados, a excitabilidade diminui, o que ajuda a manter um estado motor relaxado. As aferências monoaminérgicas vindas do tronco encefálico podem ajustar o ganho do grupo de unidades motoras para se adequar às demandas das diferentes tarefas. Essa flexibilidade não compromete o princípio do tamanho do recrutamento ordenado, porque o limiar para ativação das correntes persis-

Figura 34-7 Efeitos das aferências monoaminérgicas sobre os neurônios motores. (Dados de C.J. Heckman.)

A. Correntes e potenciais de membrana nos neurônios motores espinais de gatos adultos profundamente anestesiados (nível baixo de impulsos monoaminérgicos) ou descerebrados (nível moderado de impulsos monoaminérgicos). Quando a aferência monoaminérgica está ausente ou baixa, uma aferência excitatória breve produz uma corrente sináptica igualmente breve durante a fixação de voltagem (**registro superior**). Essa corrente não é suficiente para levar o potencial de membrana da célula ao limiar de disparo de potenciais de ação (**registro inferior**). Durante níveis altos de impulsos monoaminérgicos, a mesma aferência excitatória breve ativa uma corrente de entrada persistente nos dendritos, que amplifica a corrente sináptica e gera uma corrente tardia de longa duração (**registro superior**). Essa corrente de entrada persistente causa uma frequência de disparos alta enquanto ocorrem os sinais de entrada, e a corrente tardia sustenta os disparos mesmo após esses sinais cessarem (**registro inferior**). Uma breve inibição fará a célula retornar ao estado de repouso.

B. Com níveis altos de aferência monoaminérgica, a corrente de entrada persistente produz uma frequência de disparos muito maior para uma determinada quantidade de corrente.

C. Quando se considera todo o grupo de neurônios motores que inervam um músculo, o aumento, induzido por monoaminas, da frequência de disparos do neurônio motor produz uma força muito maior para uma determinada quantidade de corrente que chega, e a força máxima é alcançada com menos sinais de entrada para o grupo de neurônios motores.

tentes de entrada é mais baixo nos neurônios motores das unidades motoras mais lentas, as primeiras a serem recrutadas, mesmo na ausência de monoaminas.

A força muscular depende da estrutura do músculo

A força muscular depende não apenas do nível de atividade da unidade motora, mas também do arranjo das fibras no músculo. Como o movimento envolve variação controlada da força muscular, o sistema nervoso deve considerar a estrutura muscular para realizar movimentos específicos.

Os sarcômeros contêm as proteínas contráteis

Cada músculo contém milhares de fibras que variam de 1 a 500 mm de comprimento e de 10 a 60 μm de diâmetro. Variações nas dimensões das fibras refletem diferenças na quantidade de proteínas contráteis. Apesar dessa variação quantitativa, a organização das proteínas contráteis é similar em todas as fibras musculares. As proteínas estão arranjadas em conjuntos repetitivos dispostos em série de filamentos finos e grossos; cada conjunto é dito um *sarcômero* (Figura 34-8). O comprimento fisiológico de um sarcômero, que é delimitado por discos Z, varia de 1,5 a 3,5 μm. Os sarcômeros estão arranjados em série para formar uma *miofibrila,* e estas, por sua vez, estão alinhadas em paralelo para formar uma fibra muscular.

A força que cada sarcômero pode gerar surge da interação dos filamentos grossos e finos. O filamento grosso consiste em poucas centenas de moléculas de miosina organizadas em uma sequência estruturada. Cada molécula de miosina compreende domínios pareados torcidos um sobre o outro que terminam em duas cabeças globulares. As moléculas de miosina das duas metades de um filamento grosso apontam para direções opostas e são progressivamente deslocadas de maneira que as cabeças, que se estendem para fora do filamento, protundem de todo o filamento grosso (Figura 34-8C). A fim de maximizar a interação entre as cabeças globulares e os filamentos finos, seis filamentos finos circundam cada filamento grosso.

Os componentes primários dos filamentos finos são duas cadeias helicoidais de actina F fibrosa, cada uma contendo cerca de 200 monômeros de actinas. Sobrepostas sobre a actina F estão a tropomiosina e a troponina, proteínas que controlam a interação entre a actina e a miosina. A tropomiosina consiste em dois filamentos torcidos que se

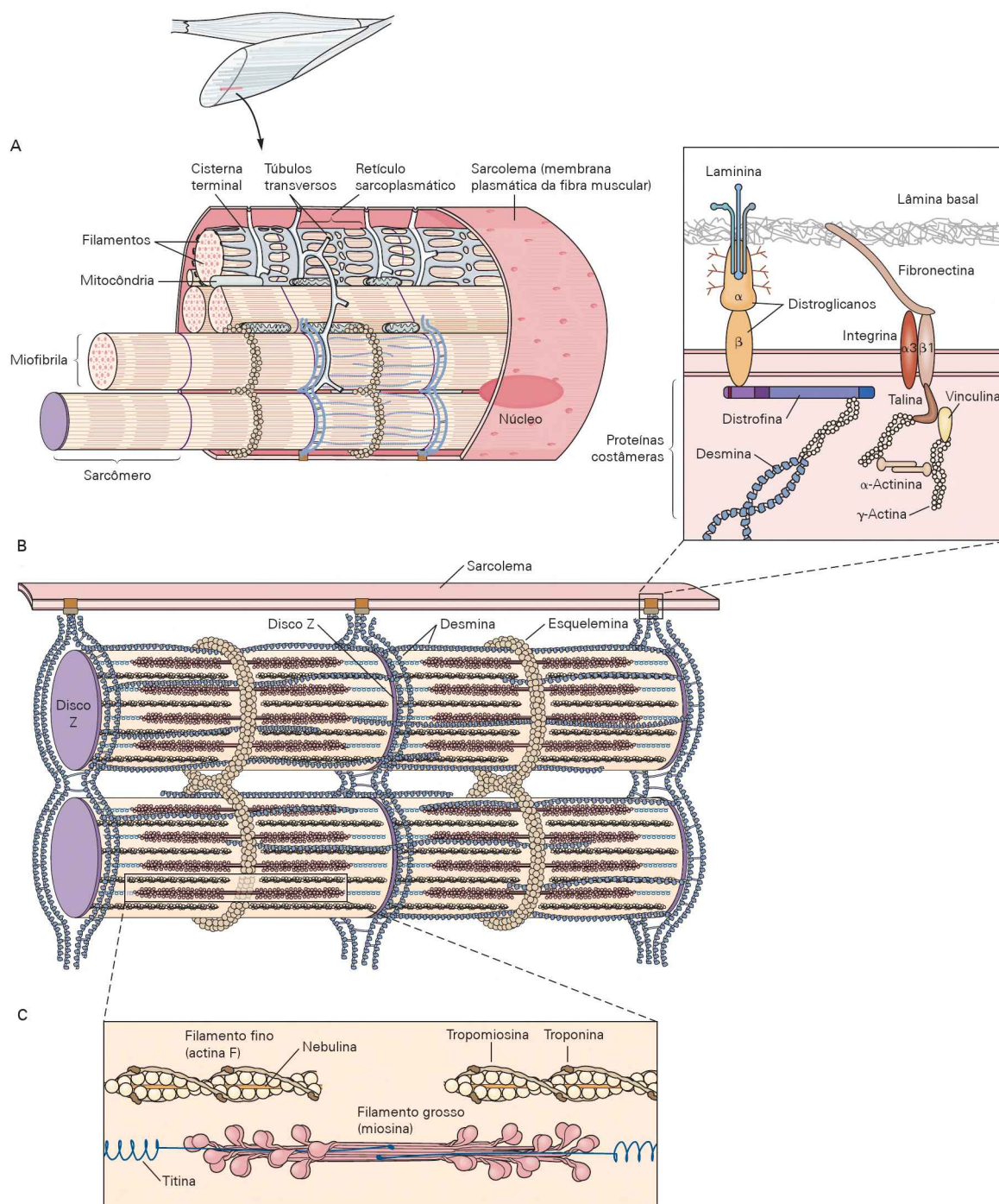



Figura 34-8 **O sarcômero é a unidade funcional básica do músculo.** (Adaptada, com permissão, de Bloom e Fawcett, 1975, e de Patel e Lieber, 1997.)

A. Esta secção de uma fibra muscular mostra sua organização anatômica. Várias miofibrilas se dispõem reunidas em paralelo em uma fibra, e cada miofibrila está constituída de sarcômeros alinhados em série, em contato por suas extremidades e separados por discos Z (ver parte B). As miofibrilas estão circundadas por um sistema de ativação que inclui os túbulos transversos, a cisterna terminal e o retículo sarcoplasmático.

B. Os sarcômeros estão conectados entre si e à membrana da fibra muscular por uma rede de citoesqueleto. O citoesqueleto influencia o comprimento dos filamentos contráteis grossos e finos, mantém o alinhamento desses filamentos dentro de um sarcômero, conecta miofibrilas adjacentes e transmite a força para a matriz extracelular de tecido conectivo por meio das proteínas costâmeras. Em consequência dessa organização, a força exercida pelos elementos contráteis em um sarcômero pode ser transmitida ao longo e através dos sarcômeros (por meio da desmina e de esqueleminas), dentro e entre os sarcômeros (por meio da nebulina e da titina) e às costâmeras. O disco Z é o ponto central para muitas dessas conexões.

C. Os filamentos grossos e finos consistem em várias proteínas contráteis. O filamento fino inclui um polímero de actina e, ao longo deste, as proteínas reguladoras tropomiosina e troponina. O filamento grosso é um arranjo de moléculas de miosina; cada molécula inclui um ramo longo com duas cabeças globulares que se projetam para fora do eixo central do filamento.

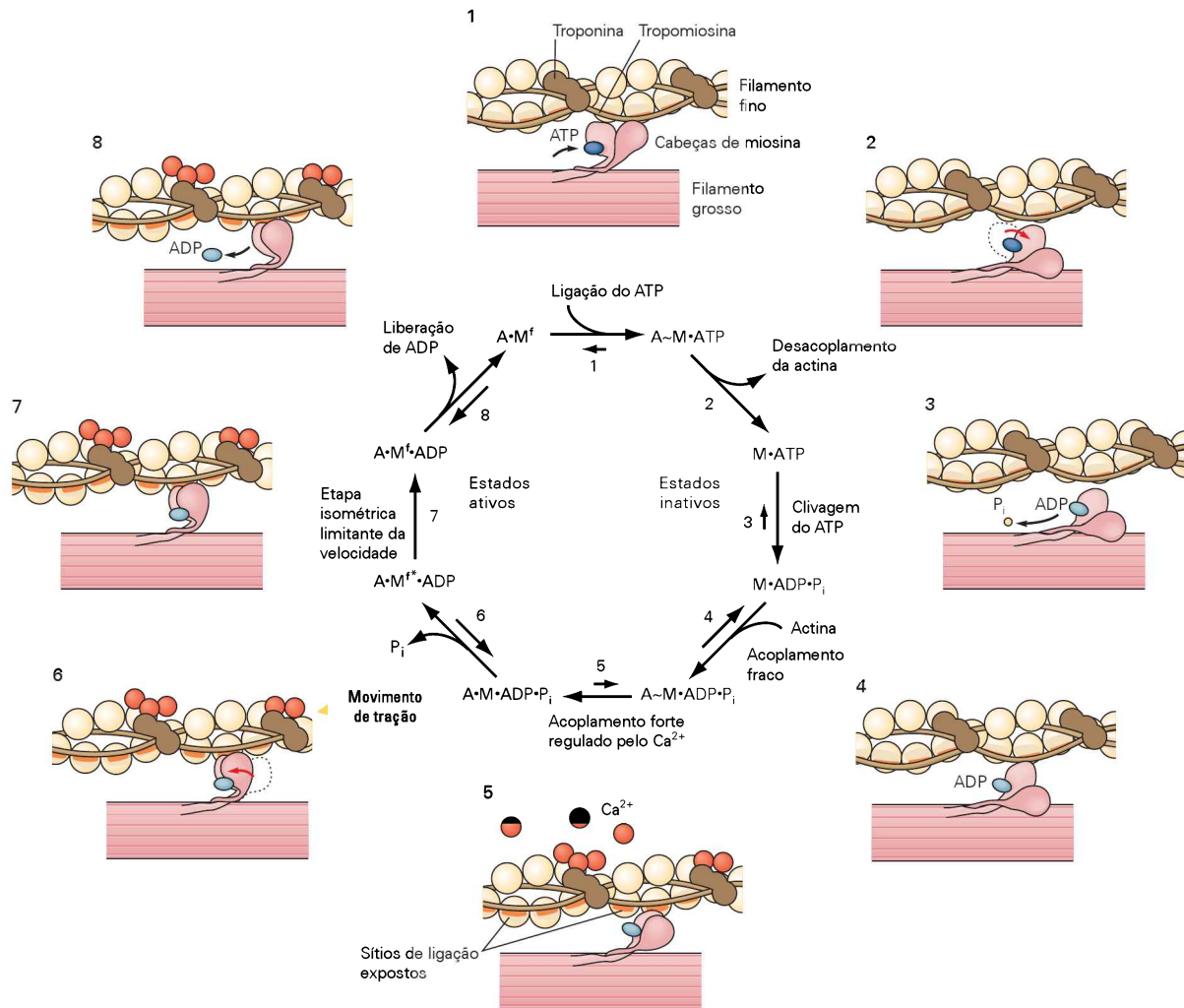



Figura 34-9 O ciclo das pontes transversas. Vários estados inativos são sucedidos por vários estados ativos disparados por Ca^{2+}. O ciclo inicia na **etapa 1** (parte superior) com a ligação do trifosfato de adenosina (ATP) à cabeça da miosina. A cabeça de miosina desconecta-se da actina (**etapa 2**); o ATP é hidrolisado a fosfato (P_i) e ADP (**etapa 3**), e a miosina liga-se fracamente à actina (**etapa 4**). A ligação de Ca^{2+} à troponina faz com que a tropomiosina se desloque sobre a actina e permita que as duas cabeças de miosina se aproximem (**etapa 5**). Isso resulta na liberação de P_i e na extensão do pescoço da miosina, a fase de deslocamento da miosina sobre a actina no ciclo das pontes transversas (**etapa 6**). Cada ponte exerce uma força de aproximadamente 2 pN durante uma mudança estrutural (**etapa 7**) e a liberação do difosfato de adenosina (ADP) (**etapa 8**). (•, ligação forte; ~, ligação fraca; **M**^{f}, força da ponte transversa da miosina; **M**^{f}*, estado ativado da miosina.) (Adaptada, com permissão, de Gordon, Regnier e Homsher, 2001.)

dispõem no sulco da hélice de actina F; a troponina é um pequeno complexo molecular acoplado à tropomiosina em espaçamentos regulares (Figura 34-8C).

Os filamentos finos estão ancorados nos discos Z em cada extremidade do sarcômero, enquanto os filamentos grossos ocupam a porção média do sarcômero (Figura 34-8B). Essa organização resulta no aspecto de bandas claras e escuras do músculo estriado (Figura 34-8A). A banda clara contém apenas filamentos finos, enquanto a banda escura contém os filamentos finos e os grossos. Quando um músculo está ativado, a largura da banda clara diminui, mas a largura da banda escura não muda, sugerindo que os filamentos finos e grossos deslizam um em relação ao outro durante uma contração. Isso resultou na *hipótese do deslizamento dos filamentos* da contração muscular proposta por A. F. Huxley e H. E. Huxley na década de 1950.

O deslizamento dos filamentos grossos e finos é disparado pela liberação de Ca^{2+} dentro do sarcoplasma de uma fibra muscular em resposta a um potencial de ação na membrana da fibra, o sarcolema. A variação da concentração de Ca^{2+} no sarcoplasma controla a interação entre os filamentos grossos e finos. Sob condições de repouso, a concentração de Ca^{2+} no sarcoplasma é mantida baixa pelo bombeamento ativo de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, que consiste em uma rede de túbulos longitudinais e cisternas de retículo endoplasmático liso (Figura 34-8A). O cálcio é estocado nas cisternas terminais, localizadas junto às invaginações intracelulares do sarcolema, conhecidas como túbulos transversos. Os túbulos transversos, a cis-

terna terminal e o retículo sarcoplasmático constituem um sistema de ativação que transforma um potencial de ação em deslizamento dos filamentos.

Um potencial de ação propaga-se ao longo do sarcolema, invade os túbulos transversos e causa a rápida liberação de Ca^{2+} da cisterna terminal para o sarcoplasma. Uma vez no sarcoplasma, o Ca^{2+} difunde-se entre os filamentos e liga-se de forma reversível à troponina, o que resulta no deslocamento do complexo troponina-tropomiosina e ativa o deslizamento dos filamentos grossos e finos. Como um único potencial de ação é insuficiente para liberar Ca^{2+} em quantidade suficiente para se ligar a todos os sítios disponíveis de troponina no músculo esquelético, a força de contração aumenta de acordo com a frequência de potenciais de ação.

O deslizamento dos filamentos depende do trabalho mecânico realizado pelas cabeças globulares de miosina, que utiliza energia química contida no trifosfato de adenosina (ATP). As ações das cabeças de miosina são reguladas pelo *ciclo das pontes transversas*, uma sucessão de eventos que envolvem desacoplamento, ativação e acoplamento (Figura 34-9). Em cada ciclo, uma cabeça globular sofre um deslocamento de 5 a 10 nm. A atividade contrátil continua enquanto o Ca^{2+} e o ATP estiverem presentes no citoplasma em concentrações suficientes.

Os elementos não contráteis fornecem o suporte estrutural essencial

Os elementos estruturais da fibra muscular mantêm o alinhamento das proteínas contráteis dentro da fibra e facilitam a transmissão de força dos sarcômeros ao esqueleto. Um conjunto de proteínas (nebulina, titina) mantém a orientação dos filamentos finos e grossos dentro do sarcômero, enquanto outras proteínas (desmina e esqueleminas) mantêm o alinhamento lateral das miofibrilas (Figura 34-8B). Essas proteínas contribuem para a elasticidade do músculo e mantêm o alinhamento apropriado das estruturas celulares quando o músculo está sob ação de uma carga.

Embora alguma força gerada pelas pontes transversas seja transmitida ao longo dos sarcômeros em série, parte da força também se transmite lateralmente dos filamentos finos para uma matriz extracelular que circunda cada fibra muscular, por meio de um grupo de proteínas transmembrana e associadas à membrana chamadas *proteínas costâmeras* (Figura 34-8B). A transmissão lateral de força segue dois caminhos por meio das costâmeras, um pelo complexo de glicoproteína associada à distrofina e outro pela vinculina e por membros da família das integrinas. Mutações de genes que codificam os componentes do complexo distrofina-glicoproteína causam distrofia muscular em humanos.

A força contrátil depende da ativação, do comprimento e da velocidade de contração da fibra muscular

A força que uma fibra muscular pode exercer depende do número de pontes transversas formadas e da força produzida por cada uma dessas pontes. Os dois fatores são influenciados pela concentração de Ca^{2+} no sarcoplasma, pela extensão de sobreposição entre os filamentos grossos e finos e pela velocidade com a qual os filamentos grossos e finos deslizam um sobre o outro. O influxo de Ca^{2+} que ativa a formação das pontes transversas é transitório por causa da atividade de bombeamento contínuo que determina o retorno rápido de Ca^{2+} ao retículo sarcoplasmático. A liberação e a recaptação de Ca^{2+} em resposta a um único potencial de ação ocorre tão rapidamente que apenas algumas das pontes transversas possíveis são formadas. Isso explica por que a pico de força de um abalo é menor do que a força máxima possível da fibra muscular (ver Figura 34-2A). A força máxima pode ser alcançada somente com uma série de potenciais de ação que mantêm a concentração de Ca^{2+} no sarcoplasma, maximizando, assim, a formação das pontes transversas.

Embora o Ca^{2+} ative a formação de pontes transversas, estas podem ser formadas apenas quando os filamentos grossos e finos estiverem sobrepostos. A sobreposição varia de acordo com o deslizamento dos filamentos um sobre o outro (Figura 34-10A). Com comprimento intermediário do sarcômero (L_o), a sobreposição entre actina e miosina é ótima, e a força relativa, máxima. Com comprimentos maiores do sarcômero, a sobreposição entre actina e miosina fica reduzida e, com isso, a força que pode ser desenvolvida. Diminuições no comprimento do sarcômero ocasionam a sobreposição dos filamentos finos, reduzindo o número de sítios disponíveis para o acoplamento com as cabeças da miosina. Ainda que muitos músculos operem sob uma faixa limitada de comprimentos dos sarcômeros (aproximadamente 94 ± 13% L_o, média ± desvio-padrão), existe entre os músculos considerável variabilidade no comprimento dos sarcômeros durante o movimento.

Como as estruturas que conectam as proteínas contráteis ao esqueleto também influenciam a força que um músculo pode exercer, a força muscular aumenta com o comprimento dentro de uma faixa operacional. Tal propriedade permite ao músculo funcionar como uma mola e resistir a mudanças no comprimento. A rigidez muscular, que se reflete na inclinação da curva da relação entre força e comprimento muscular (N/m), depende da estrutura do músculo. Um músculo mais rígido, assim como uma mola mais forte, será mais resistente a mudanças no comprimento.

Uma vez ativadas, as pontes transversas realizam o trabalho que determina o deslizamento entre os filamentos finos e grossos. Devido à elasticidade dos filamentos de comprimento intermediário e da matriz extracelular, os sarcômeros podem encurtar mesmo quando o comprimento da fibra muscular for mantido fixo. A direção e a taxa de mudança do comprimento do sarcômero dependem da quantidade da força em relação à magnitude da carga contra a qual o sarcômero atua. O comprimento do sarcômero diminui quando a força excede a carga (*contração com encurtamento muscular* ou *contração concêntrica*), mas aumenta quando a força é menor do que a carga (*contração com alongamento muscular* ou *contração excêntrica*). A força máxima que uma fibra muscular pode exercer diminui à medida que a velocidade de encurtamento aumenta, mas é incrementada com o aumento da velocidade de alongamento (Figura 34-10B).

A taxa máxima de encurtamento de uma fibra muscular é limitada pela taxa máxima de formação de pontes transversas da fibra. A variação na força da fibra à medida que a velocidade de contração muda é causada em grande parte pelas diferenças na força média exercida por cada

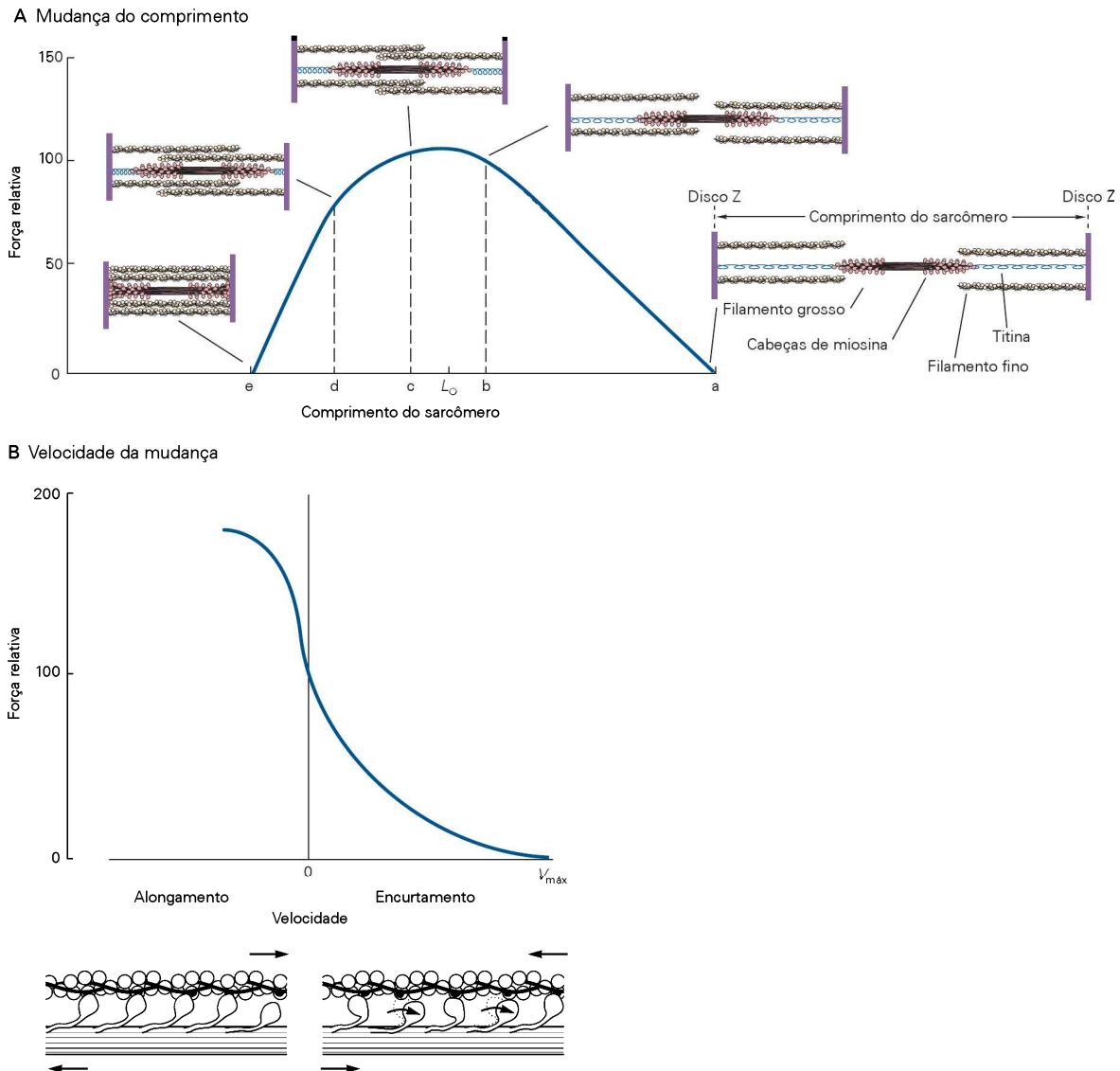



Figura 34-10 A força contrátil varia com a mudança do comprimento do sarcômero e com a velocidade.

A. Mudança no comprimento. Com comprimento intermediário do sarcômero (L_o) a sobreposição entre actina e miosina é ótima, e a força relativa, máxima. Quando o sarcômero está estirado além do comprimento no qual os filamentos grossos e finos se sobrepõem (comprimento **a**), as pontes transversas não podem se formar e, com isso, nenhuma força é exercida. À medida que o comprimento do sarcômero diminui e aumenta a sobreposição dos filamentos grossos e finos (entre os comprimentos **a** e **b**), a força aumenta porque aumenta o número de pontes transversas. Com reduções ainda maiores no comprimento (entre os comprimentos **c** e **e**), a extrema sobreposição entre os filamentos finos oculta os possíveis sítios de acoplamento, e a força diminui.

B. Velocidade da mudança de comprimento. A força contrátil varia conforme a taxa de variação do comprimento do sarcômero. Com relação à força que um sarcômero pode exercer durante uma contração isométrica (velocidade zero), o pico de força declina à medida que a velocidade de encurtamento aumenta. Na velocidade máxima de encurtamento ($V_{máx}$), a força muscular atinge o seu valor mínimo. Ao contrário, quando o sarcômero é alongado enquanto está sendo ativado, o pico de força aumenta a valores mais altos do que durante uma contração isométrica. Em virtude do encurtamento, as cabeças de miosina gastam mais tempo próximas ao final de seu movimento de tração, quando produzem menos força contrátil, e levam mais tempo no desacoplamento, reposicionamento e reacoplamento, em cujas fases do ciclo não há produção de força. Quando o músculo é ativamente alongado, as cabeças de miosina gastam mais tempo estiradas, fora do seu ângulo de acoplamento e ficam menos tempo desacopladas porque as cabeças não necessitam ser reposicionadas após terem sido separadas da actina nessa situação.

ponte transversa. Por exemplo, a diminuição da força durante uma contração concêntrica é atribuível à redução do deslocamento da ponte transversa em cada movimento de tração das pontes e, também, à falha no encaixe de algumas cabeças de miosina nos sítios de acoplamento. No entanto, o aumento da força durante uma contração excêntrica reflete o estiramento de sarcômeros que não estão completamente ativados e de um reacoplamento mais rápido das pontes transversas logo após elas terem sido desacopladas.

A taxa de ciclos das pontes transversas depende não apenas da velocidade de contração, mas também da atividade muscular prévia. Por exemplo, após uma breve contração isométrica a taxa de ciclos aumenta. Quando um músculo é estirado durante uma contração isométrica, tal como ocorre durante um distúrbio postural, a rigidez muscular aumenta e, com isso, o músculo fica mais eficiente em resistir à mudança de comprimento. Essa propriedade é conhecida como *rigidez de curto alcance*. Ao contrário, a taxa de ciclos das pontes transversas diminui após contrações concêntricas, e o músculo não exibe rigidez de curto alcance.

O torque muscular depende da geometria do músculo esquelético

A anatomia de um músculo tem efeito preponderante sobre sua capacidade de força, de extensão do movimento e da velocidade de encurtamento. As características anatômicas que influenciam a função muscular incluem o arranjo dos sarcômeros em cada fibra muscular, a organização das fibras musculares em um músculo e a localização do músculo no esqueleto. Essas características variam bastante entre os músculos (Figura 34-11).

No âmbito de uma única fibra muscular, o número de sarcômeros em série e em paralelo varia. O número de sarcômeros em série determina o comprimento da miofibrila e, portanto, o comprimento da fibra muscular. Como um sarcômero pode encurtar certo comprimento com uma determinada velocidade máxima, tanto a amplitude do movimento como a velocidade máxima de encurtamento de uma fibra muscular são proporcionais ao número de sarcômeros em série. A força que uma miofibrila exerce é igual à força média do sarcômero e não é influenciada pelo número de sarcômeros em série. A capacidade de força de uma fibra, contudo, depende do número de sarcômeros em paralelo e consequentemente do diâmetro ou da área de secção transversal da fibra.

No âmbito do músculo, os atributos funcionais das fibras são modificados pela orientação dos fascículos em relação ao eixo longitudinal (linha de tração) do músculo e pelo comprimento da fibra em relação ao comprimento do músculo. Na maioria dos músculos, os fascículos não estão em paralelo à linha de tração, mas se posicionam em leque ou num arranjo como o de penas (peniforme) (Figura 34-11). A orientação relativa, ou ângulo do arranjo oblíquo das fibras, varia de 0 grau (bíceps braquial, sartório) a aproximadamente 30 graus (sóleo). Como cabem mais fibras por volume com a disposição oblíqua das fibras, os músculos com maiores ângulos de fibras peniformes possuem mais miofibrilas em paralelo e, assim, maior área de secção transversal. Considerando a relação linear entre a secção transversal e a força máxima ($\sim$0,25 N $\times$ mm^{-2}), esses músculos são capazes de gerar maior força máxima. Entretanto, as fibras dos músculos peniformes geralmente são curtas e possuem menor velocidade máxima de encurtamento do que as dos músculos fusiformes (não peniformes).

As consequências funcionais de tal organização anatômica podem ser vistas por meio da comparação das propriedades contráteis de dois músculos com diferentes quantidades de fibras e de comprimento das fibras. Se os dois músculos possuem comprimentos idênticos de fibras, mas um possui o dobro de fibras, a amplitude do movimento dos dois músculos será similar, porque essa função depende do comprimento da fibra, mas a capacidade de força máxima variará em proporção direta ao número de fibras musculares. Se os dois músculos tiverem o mesmo número de fibras, mas as fibras de um músculo tiverem o dobro do comprimento, os músculos com fibras mais longas terão maior amplitude de movimento e maior velocidade máxima de encurtamento, mesmo que os dois músculos possuam capacidades de forças similares. Por esse efeito, o músculo com fibras mais compridas é capaz de exercer mais força e gerar maior potência (o produto de força e ve-

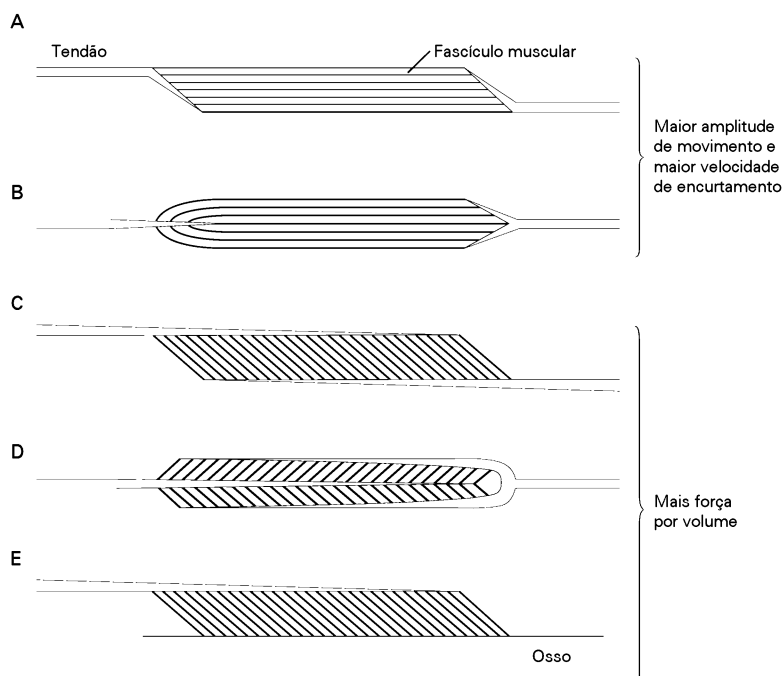



Figura 34-11 Cinco arranjos comuns de tendões e músculos. (Reproduzida, com permissão, de Alexander e Ker, 1990.)

A Número diferente de fibras

B Diferentes comprimentos de fibras

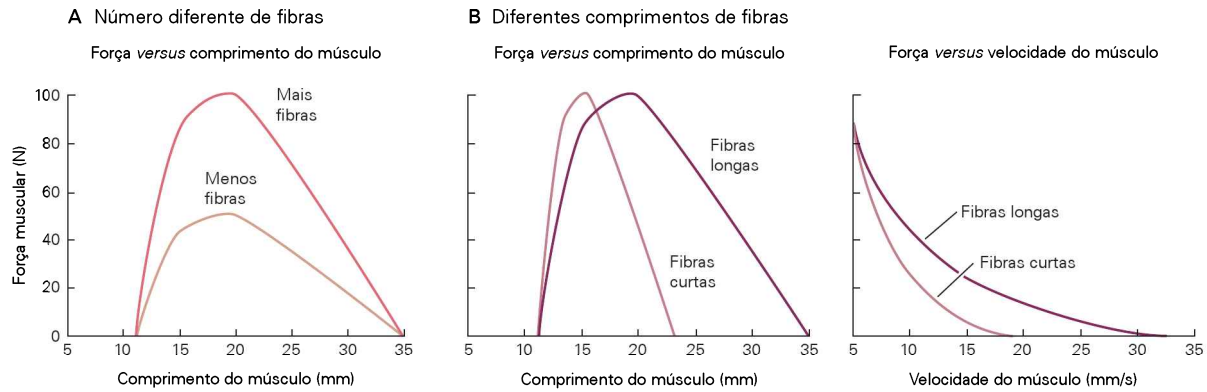



Figura 34-12 As dimensões do músculo influenciam o pico de força e a velocidade máxima de encurtamento. (Reproduzida, com permissão, de Lieber e Fridén, 2000.)

A. Força muscular em vários comprimentos musculares, considerando dois músculos com comprimentos de fibras similares, mas com número diferente de fibras musculares (área de secção transversal diferente). O músculo com o dobro de fibras exerce maior força.

B. Força muscular em vários comprimentos musculares, considerando dois músculos com a mesma área de secção transversal, mas com diferentes comprimentos de fibras. O músculo com fibras mais longas (o dobro em relação às do outro músculo) tem uma amplitude de movimento maior (gráfico da esquerda). Esse também possui uma velocidade máxima de encurtamento maior e exerce maior força para cada velocidade absoluta (gráfico da direita).

locidade) a uma determinada velocidade absoluta de encurtamento (Figura 34-12).

Os comprimentos das fibras musculares e as áreas de secção transversal variam substancialmente por todo o corpo humano, o que sugere que as propriedades contráteis diferem notavelmente entre os músculos. Na perna, por exemplo, o comprimento das fibras varia de 20 mm (sóleo) a 460 mm (sartório), e a área de secção transversal, de 200 mm^2 (sartório) a 5.800 mm^2 (sóleo). Músculos acoplados funcionalmente tendem a ter combinações complementares dessas propriedades. Por exemplo, os músculos caracterizados por ângulos grandes de penações, áreas de secção transversal grandes e fibras curtas (quadríceps femoral) com frequência estão associados funcionalmente com aqueles músculos que possuem áreas de secção transversal menores e fibras mais longas (isquiotibiais).

O movimento é a rotação de segmentos adjacentes do corpo com controle dos músculos. Isso significa que a capacidade de um músculo contribuir para um movimento também depende da localização do músculo em relação à articulação em que está inserido. A força rotatória exercida por um músculo sobre uma articulação é referida como *torque do músculo*, calculado como o produto da força muscular e do *momento de alavanca*, a distância perpendicular mais curta da linha de tração do músculo ao centro da articulação (Figura 34-13).

O momento da alavanca normalmente muda à medida que uma articulação rota pelo percurso de seu movimento; saber o quanto muda depende de onde o músculo está ligado ao esqueleto em relação à articulação. Se a força exercida por um músculo permanece relativamente constante por todo o percurso do movimento da articulação, o torque muscular variará em proporção direta à mudança do momento de alavanca. Para muitos músculos, o momento de alavanca é máximo na metade do percurso de movimento, que normalmente corresponde à posição da força máxima muscular e, em consequência, do torque muscular maior.

Diferentes movimentos requerem estratégias de ativação distintas

O corpo humano possui aproximadamente 600 músculos, cada qual com um perfil de torque distinto em uma ou mais articulações. Para realizar um movimento desejado o sistema nervoso deve ativar uma combinação apropriada de músculos com intensidade e ritmo adequados de atividade. A ativação deve ser apropriada às propriedades con-

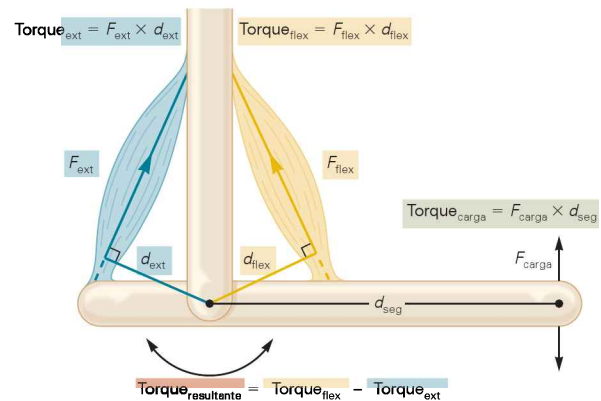



Figura 34-13 O torque do músculo varia durante o percurso do movimento da articulação. Um músculo exerce um torque em uma articulação, que é o produto de sua força contrátil (F) e de seu momento de alavanca (d) na articulação. O momento da alavanca é a distância perpendicular mais curta da linha de tração do músculo ao centro de rotação da articulação. Como o momento de alavanca muda quando a articulação rota, o torque do músculo varia com o deslocamento angular em torno da articulação. O torque resultante sobre uma articulação, o qual determina a ação mecânica, é a diferença nos torques exercidos pelos músculos antagonistas, tais como extensores (ext) e flexores (flex). De forma similar, uma força aplicada ao membro (F_{carga}) exercerá um torque sobre a articulação, o qual dependerá da F_{carga} e de sua distância da articulação ($d_{segmento}$).

tráteis, à geometria muscular esquelética de muitos músculos e, também, às interações mecânicas entre os segmentos corporais. Em função dessas demandas, as estratégias de ativação diferem de acordo com os detalhes do movimento.

A velocidade de contração pode variar em magnitude e direção

A taxa de movimento depende da velocidade de contração de um músculo. A única maneira de variar a velocidade de contração consiste em alterar o número de unidades motoras recrutadas ou a frequência de disparos das unidades. A velocidade de contração pode variar tanto na magnitude como na direção (ver Figura 34-10B). Para controlar a velocidade de uma contração, o sistema nervoso deve dimensionar a magnitude do torque muscular resultante em relação ao torque da carga, o que inclui tanto o peso do segmento corporal como o peso de qualquer carga aplicada externamente ao corpo.

Quando o torque do músculo excede o torque da carga, o músculo encurta enquanto realiza uma contração concêntrica. Quando o torque do músculo for menor que o torque da carga, o músculo se alonga enquanto realiza uma contração excêntrica. No exemplo mostrado na Figura 34-13, a carga é erguida com uma contração concêntrica do flexor e é abaixada com uma contração excêntrica. Ambos os tipos de contrações são comuns nas atividades diárias.

Contrações concêntricas e excêntricas não resultam simplesmente de ajuste da atividade da unidade motora, de forma que o torque resultante do músculo é maior ou menor do que o torque da carga. Quando a tarefa envolve o levantamento de uma carga com uma trajetória prevista, a ativação das unidades motoras deve estar organizada de maneira que os tempos de aumentos da força somados correspondam à trajetória desejada durante a contração concêntrica, enquanto a contração excêntrica requer que os tempos de decaimentos da força somados correspondam à diminuição desejada na força. O sistema nervoso realiza isso variando os comandos descendentes e as retroalimentações sensoriais durante as duas contrações. Devido a essas diferenças, algumas pessoas, como os mais idosos e os que realizam exercícios de reabilitação após procedimentos de ortopedia, mostram maior dificuldade em realizar as contrações excêntricas.

A quantidade de atividade da unidade motora em relação à carga também influencia a velocidade de contração. Esse efeito depende tanto do número de unidades motoras recrutadas como da frequência máxima de disparo de potenciais de ação das unidades motoras. Por exemplo, a taxa máxima de aumento do torque do músculo durante uma contração abaixo da máxima aumenta após várias semanas de treinamento físico e está associada a um acentuado aumento das frequências de disparos iniciais das unidades motoras ativadas. O treinamento físico aumenta a frequência de disparos de trens de potenciais de ação, efeito que pode ser simulado com a rápida injeção de corrente em um neurônio motor. Alterações na velocidade máxima de encurtamento de um músculo após uma mudança no nível habitual de atividade física resultam, ao menos em parte, de fatores que influenciam a capacidade de disparo em alta frequência dos potenciais de ação das unidades motoras.

Os movimentos envolvem a coordenação de muitos músculos

Para realizar uma trajetória prevista, o sistema nervoso deve ativar não apenas os músculos que produzem o movimento desejado, mas também os que previnem as ações indesejadas. Por exemplo, os músculos flexores do cotovelo são utilizados para rotação do antebraço em torno da articulação do cotovelo. Entretanto, se os músculos que cruzam o pulso não forem ativados conjuntamente para estabilizar a articulação do pulso, a rotação do antebraço fará com que a mão se desloque de forma instável na articulação.

Na situação mais simples, os músculos abrangem uma única articulação e fazem com que os segmentos corporais acelerem em torno de um único eixo de rotação (Figura 34-14A). Como os músculos podem apenas exercer uma força de tração, o movimento em um único eixo de rotação requer, ao menos, dois músculos ou grupos de músculos. Dessa forma, o movimento flexão-extensão em torno da articulação do joelho envolve os músculos isquiotibiais para que exerçam força direcionada à flexão, e o quadríceps para exercer força direcionada à extensão.

Entretanto, muitos músculos conectam-se ao esqueleto levemente descentralizados e podem causar movimentos em mais de um eixo de rotação. Se um desses movimentos não for necessário, o sistema nervoso deve ativar outros músculos para controlar a ação indesejada. Por exemplo, a ativação do músculo flexor radial do pulso pode causar a flexão e a abdução do pulso. Se a ação intencional é apenas a flexão do pulso, então a ação de abdução deve ser antagonizada por outro músculo, como o flexor ulnar, que causa a flexão e a adução do pulso. Dependendo da geometria das superfícies de articulação e dos sítios de ligação, os vários músculos que abrangem uma articulação são capazes de produzir movimentos em torno de um a três eixos de rotação. Além disso, algumas estruturas são deslocadas linearmente (p. ex., deslizamento da escápula sobre o tronco), contribuindo para os graus de liberdade de uma articulação.

Essa organização aumenta a flexibilidade do sistema motor esquelético, pois o mesmo movimento pode ser realizado com a ativação de diferentes combinações de músculos. Entretanto, a flexibilidade adicional vem acompanhada de um custo pela variação correspondente das ações indesejadas que devem ser controladas. A solução utilizada pelo sistema nervoso é organizar relações entre os músculos selecionados a fim de produzir ações específicas. Um equilíbrio especial nas ativações musculares que muda ao longo do tempo é conhecido como *sinergismo muscular*, em que o movimento é produzido por meio da ativação coordenada dessas sinergias. Por exemplo, os registros eletromiográficos sugerem que muitos dos movimentos humanos, como segurar objetos com a mão, alcançar e apontar em diferentes direções, caminhar e correr com diferentes acelerações, são todos controlados por aproximadamente cinco sinergias musculares.

O número de músculos que participam de um movimento também varia com a velocidade do movimento. Por exemplo, o levantamento lento de carga, mostrado na Figura 34-13, requer apenas que o torque do músculo exceda

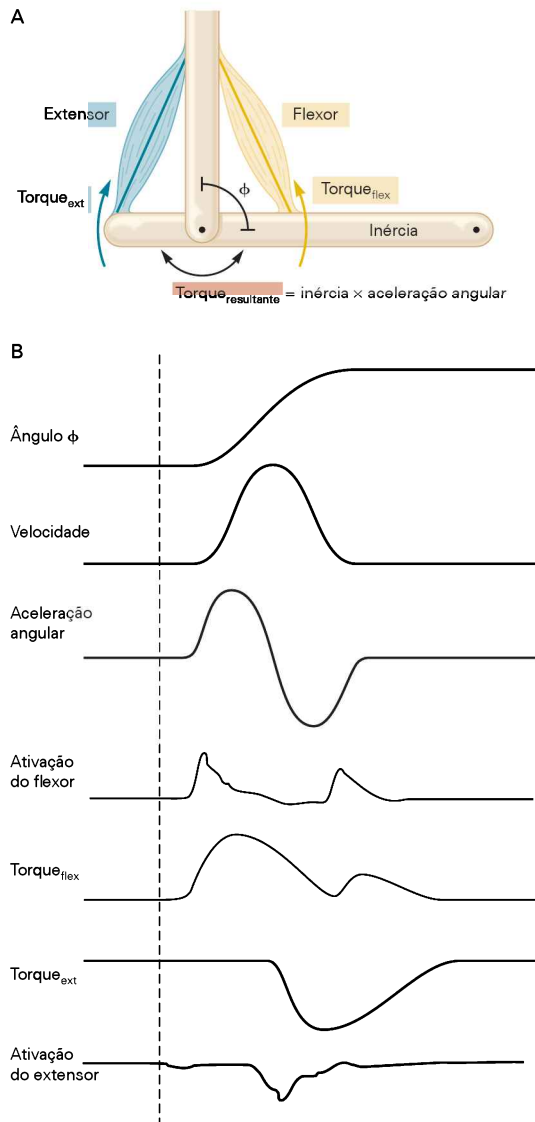



Figura 34-14 O torque muscular deve superar a inércia quando o movimento se inicia e/ou quando cessa.

A. De acordo com a lei do movimento de Newton (força = massa × aceleração), a força é necessária para mudar a velocidade de uma massa. O músculo exerce um torque a fim de acelerar a massa inercial do segmento esquelético em torno de uma articulação. Para um movimento angular, a lei de Newton determina que torque = inércia rotacional × aceleração angular.

B. A velocidade angular do movimento de um membro de uma posição a outra tem um perfil de curva com formato de sino, que reflete a lei do movimento de Newton. A aceleração em uma direção é seguida de aceleração na direção oposta – os músculos flexores e extensores são ativados em sequência. Os registros mostram os perfis de ativação e os torques musculares associados a um movimento de flexão do cotovelo. Como a força contrátil decai de forma relativamente lenta, o músculo flexor é ativado uma segunda vez para se opor à aceleração prolongada gerada pelo músculo extensor e parar o membro exatamente no alvo.

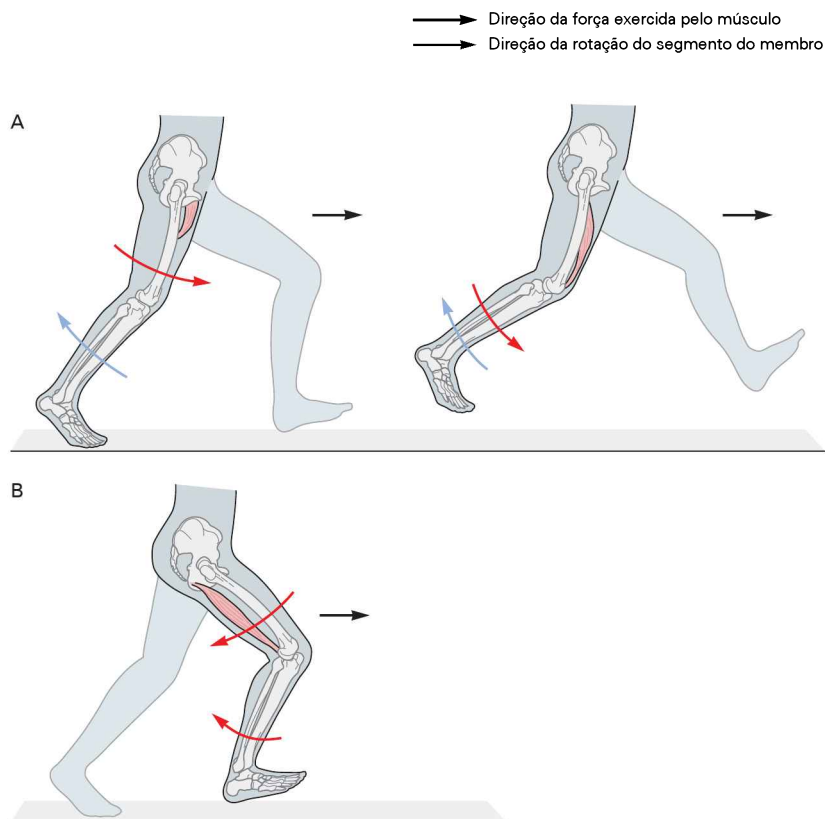
levemente o torque da carga e, dessa forma, apenas o músculo flexor é ativado. Utiliza-se tal estratégia para levantar um haltere de mão com os músculos flexores do cotovelo. Para realizar esse movimento com rapidez e parar de forma abrupta, tanto os músculos flexores como os extensores devem ser ativados. O músculo flexor é ativado primeiro para acelerar o membro na direção da flexão, seguido da ativação do músculo extensor para acelerar o membro na direção da extensão e, finalmente, uma atividade intensa e rápida do músculo flexor para reduzir o momento angular do membro e do peso do haltere na direção da flexão, de maneira que o movimento chegue ao ângulo de articulação desejado (Figura 34-14B). A quantidade de atividade extensora aumenta com a velocidade do movimento.

Aumentos da velocidade do movimento introduzem outro fator que o sistema nervoso deve controlar: acelerações indesejadas em outros segmentos corporais. Como os segmentos corporais são interligados, o movimento de um segmento pode induzir o de outro. No início da fase de impulso na corrida, por exemplo, os músculos flexores do quadril são ativados e aceleram a coxa para a frente (Figura 34-15A). O movimento da coxa faz com que a perna rote para trás pela articulação do joelho. Para controlar o deslocamento da perna para trás, os músculos do quadríceps são ativados a fim de acelerar a perna para a frente. À medida que a perna rota para trás, os músculos do quadríceps realizam uma contração excêntrica que passa a ser concêntrica a fim de rotar a perna para frente no meio da fase de impulso.

Os músculos que abrangem mais de uma articulação podem ser utilizados para controlar as interações decorrentes do movimento entre os segmentos corporais. No final da fase de impulso na corrida, a ativação dos isquiotibiais (flexores do joelho) causa a aceleração da coxa e da perna para trás (Figura 34-15B). Se um músculo extensor do quadril fosse utilizado para aceleração da coxa para trás em vez dos músculos isquiotibiais, a perna seria projetada para frente, requerendo a ativação de um músculo flexor do joelho a fim de controlar o movimento indesejado para que o pé possa tocar o chão. O uso de músculos isquiotibiais de duas articulações é uma estratégia mais econômica, mas que pode expor tais músculos a grande estresse durante movimentos rápidos, como na corrida de velocidade. O controle das interações dependentes do movimento com frequência envolve contrações excêntricas, as quais maximizam a rigidez muscular e a habilidade do músculo em resistir a mudanças de comprimento.

Para a maioria dos movimentos, o sistema nervoso deve estabelecer conexões rígidas entre alguns segmentos corporais por duas razões. Primeiro, obedecendo a lei de Newton da ação e reação, uma força de reação deve fornecer a base para a aceleração de um segmento corporal. Por exemplo, no movimento de alcance realizado por uma pessoa em pé, a base de sustentação deve prover uma força de reação contra os pés. As ações musculares que produzem o movimento do braço exercem forças transmitidas através do corpo aos pés e opostas à base de sustentação. Diferentes substratos provêm intensidades diferentes de força de reação, assim como o gelo e a areia que alteram substancialmente as capacidades de movimento. Segundo, condições incertas são muitas vezes ajustadas pela rigidez das articulações por meio da ativação simultânea dos músculos que produzem força em direções opostas. A coativação de

Figura 34-15 Um único músculo pode influenciar o movimento que envolve muitas articulações.

A. Músculos que cruzam uma articulação podem acelerar um segmento corporal adjacente. Por exemplo, no início da fase de impulso durante a corrida, os músculos flexores do quadril são ativados a fim de movimentarem a coxa para a frente (**seta vermelha**). Tal ação causa a rotação da perna para trás (**seta lilás**) e a flexão da articulação do joelho. Com vistas ao controle da flexão do joelho durante a primeira parte da fase de impulso, os músculos extensores do joelho estão ativados e sofrem uma contração excêntrica a fim de acelerarem a perna para a frente (**seta vermelha**) enquanto esta continua a rotar para trás (**seta lilás**).
B. Muitos músculos cruzam mais de uma articulação a fim de exercerem efeito em mais de um segmento corporal. Por exemplo, os músculos isquiotibiais aceleram o quadril na direção da extensão e o joelho na direção da flexão (**setas vermelhas**). Ao final da fase de impulso durante a corrida, os músculos isquiotibiais são ativados e sofrem contrações excêntricas a fim de controlarem a rotação para a frente da perna (flexão do quadril e extensão do joelho). Tal estratégia é mais econômica do que ativar isoladamente músculos das articulações do quadril e do joelho a fim de controlar a rotação para a frente da perna.

músculos antagonistas ocorre com frequência quando uma superfície de apoio está instável, quando o corpo sofre um desequilíbrio inesperado ou, ainda, quando se ergue uma carga pesada. Como a coativação aumenta o custo energético da realização de uma tarefa, uma característica dos movimentos que requerem habilidade é a capacidade de realizar uma tarefa com ativação mínima de músculos que envolvem articulações associadas.

O trabalho muscular depende do padrão de ativação

Os músculos dos membros de adultos jovens e saudáveis estão ativados 10 a 20% do tempo durante as horas da vigília. Durante grande parte desse período, os músculos realizam contrações com manutenção do comprimento (*isométricas*) para manter várias posturas corporais estáticas. Durante o movimento, ao contrário, o comprimento muscular tem que variar para que o músculo possa realizar trabalho e mover segmentos corporais. Um músculo realiza trabalho positivo e gera potência durante uma contração concêntrica, enquanto realiza trabalho negativo e absorve potência durante uma contração excêntrica. A capacidade do músculo de realizar trabalho positivo determina o desempenho, como, por exemplo, a altura máxima que pode ser alcançada em um salto.

O sistema nervoso aumenta a capacidade de trabalho do músculo determinando um período breve de trabalho negativo antes do positivo. Essa sequência de ativação, o *ciclo encurtamento-estiramento*, ocorre em muitos movimentos. Quando uma pessoa salta com os dois pés, por exemplo, a fase de apoio envolve um estiramento inicial, seguido de encurtamento dos músculos extensores do tornozelo e do joelho (Figura 34-16A). As forças exercidas sobre o tendão de Aquiles e o tendão patelar aumentam durante o estiramento e alcançam o máximo no começo da fase de encurtamento. Em consequência, os músculos podem realizar mais trabalho positivo e produzir mais potência durante a contração com encurtamento (Figura 34-16B).

Embora o trabalho negativo envolva o aumento do comprimento muscular, o comprimento dos fascículos musculares permanece, em geral, relativamente constante, o que indica que as estruturas do tecido conectivo sofrem estiramento antes da contração concêntrica. Assim, a capacidade do músculo de realizar mais trabalho positivo provém da energia da tensão, que pode ser estocada no tendão durante a fase de estiramento e liberada na fase subsequente de encurtamento. A capacidade do músculo de se beneficiar dessa estratégia depende de suas características morfológicas e é maior nos músculos com tendões longos.

Visão geral

O movimento envolve a interação coordenada do sistema nervoso e do músculo. A unidade funcional básica do controle motor é a unidade motora, a qual consiste em um neurônio motor e em fibras musculares que ele inerva. A força exercida pelo músculo depende em parte do número e das propriedades das unidades motoras ativadas. Essas propriedades incluem velocidade de contração, força máxima e resistência à fadiga, que podem ser alteradas, todas, pela atividade física. A frequência de disparo de cada neu-

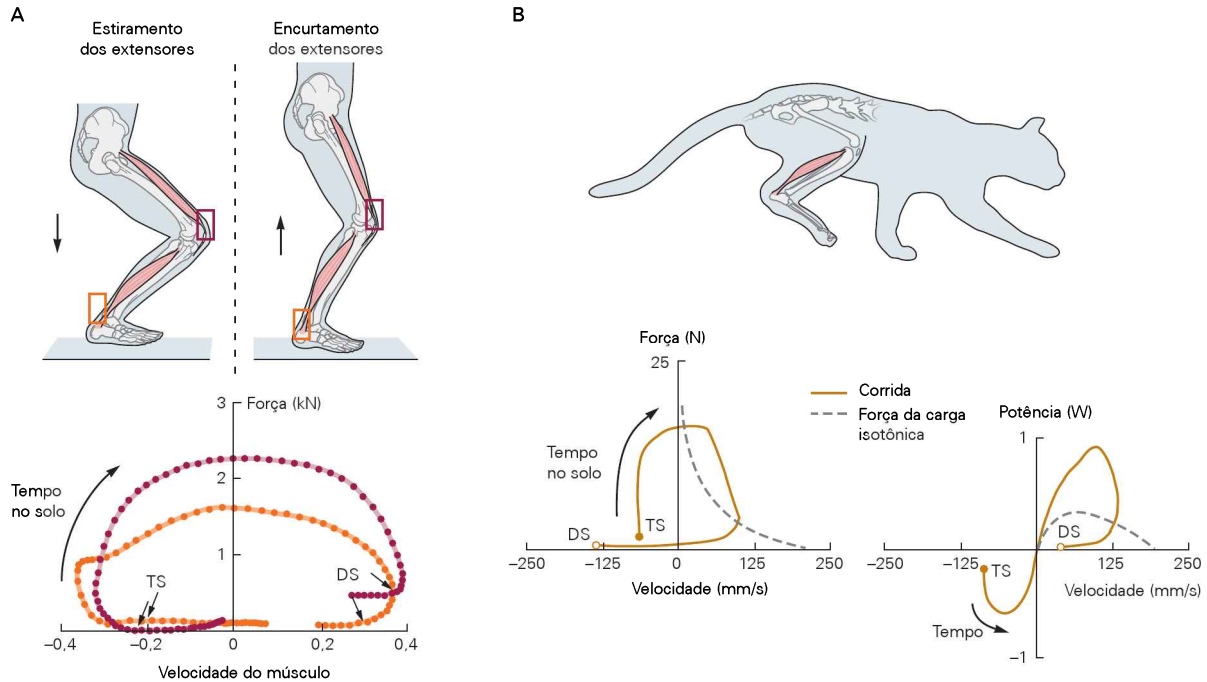



Figura 34-16 Uma fase inicial de trabalho negativo aumenta o subsequente desempenho do trabalho positivo realizado pelo músculo. (Reproduzido, com permissão, de Finni, Komi e Lepola, 2000, e de Gregor et al., 1988.)

A. A força dos tendões de Aquiles e patelar variam durante a fase de apoio de um salto com as duas pernas. Os pés tocam o solo na aterrissagem (TS) e o deixam no salto (DS). Na primeira metade do movimento, aproximadamente, os músculos quadríceps e tríceps sural alongam-se, realizando um trabalho negativo (velocidade negativa). Os músculos realizam trabalho positivo quando encurtam (velocidade positiva).

B. A força exercida pelo músculo sóleo do gato que corre à velocidade moderada varia desde o instante em que a pata toca o solo (TS) até que o deixe (DS). A força exercida pelo músculo durante a contração concêntrica é maior do que o pico de força medido quando o músculo se contrai de forma máxima contra várias cargas constantes (força da carga isotônica). A velocidade negativa reflete uma contração excêntrica do músculo sóleo. A potência produzida pelo músculo sóleo do gato durante a corrida é maior do que a produzida em um experimento do músculo isolado (**linha tracejada**). A fase de potência negativa corresponde à contração excêntrica exatamente após a pata tocar o solo (TS), quando o músculo realiza trabalho negativo.

rônio motor ativo também é um fator determinante da força muscular. As unidades motoras ficam ativadas seguindo uma ordem estereotipada correlacionada com o tamanho do neurônio motor.

A força muscular não depende apenas das características da atividade da unidade motora, mas também do arranjo das fibras musculares. O sarcômero é o menor elemento do músculo que possui um conjunto completo de proteínas contráteis. Um acoplamento transitório entre as proteínas contráteis miosina e actina, conhecido como ciclo das pontes transversas, permite que o músculo exerça força. A organização dos sarcômeros no músculo varia consideravelmente e tem um importante efeito nas propriedades contráteis do músculo.

Para um dado arranjo de sarcômeros, a força que um músculo pode exercer depende da ativação das pontes transversas pelo Ca^{2+}, do grau de sobreposição entre os filamentos finos e grossos e da velocidade de deslizamento dos filamentos. A capacidade funcional de um músculo depende do torque que este pode exercer, o que sofre influência tanto das propriedades contráteis como da localização das inserções musculares ao esqueleto em relação à articulação controlada pelo músculo.

Para realizar um movimento, o sistema nervoso ativa diversos músculos e controla o torque exercido sobre as articulações envolvidas. O sistema nervoso varia a magnitude e a direção de um movimento alterando o nível de atividade da unidade motora e, portanto, o torque muscular em relação à carga que atua sobre o corpo. Contudo, aumentos da velocidade do movimento incrementam as interações dependentes do movimento entre os segmentos corporais, produzindo acelerações indesejadas que devem ser controladas pelo sistema nervoso. Além disso, o sistema nervoso deve coordenar a atividade de múltiplos músculos para prover uma conexão mecânica entre os segmentos corporais em movimento e a informação necessária do meio externo. Os padrões de atividade muscular variam consideravelmente entre os movimentos e via de regra incluem estratégias que aumentam a capacidade de trabalho dos músculos.

Roger M. Enoka
Keir G. Pearson

Leituras selecionadas

Dounskaia N. 2010. Control of human limb movements: the leading joint hypothesis and its practical applications. Exerc Sport Sci Rev 38:201–208.

Duchateau J, Semmler JG, Enoka RM. 2006. Training adaptations in the behavior of human motor units. J Appl Physiol 101:1766–1775.

Enoka RM. 2008. *Neuromechanics of Human Movement.* Champaign, IL: Human Kinetics.

Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. 2007. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. Clin Exp Pharmacol Physiol 34:1091–1096.

Fitts RH. 2003. Effects of regular exercise training on skeletal muscle contractile function. Am J Phys Med Rehabil 82:320–331.

Gordon AM, Regnier M, Homsher E. 2001. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls." News Physiol Sci 16:49–55.

Huxley AF. 2000. Mechanics and models of the myosin motor. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 355:433–440.

Kernell D. 2006. *The Motoneurone and Its Muscle Fibres.* New York: Oxford Univ. Press.

Latash ML. 2010. Motor synergies and the equilibrium-point hypothesis. Motor Control 14:294–322.

Lieber RL, Ward SR. 2011. Skeletal muscle design to meet functional demands. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 366:1466–1476.

Monti RJ, Roy RR, Edgerton VR. 2001. Role of motor unit structure in defining function. Muscle Nerve 24:848–866.

Referências

Alexander RM, Ker RF. 1990. The architecture of leg muscles. In: JM Winters, SL-Y Woo (eds). *Multiple Muscle Systems: Biomechanics and Movement Organization*, pp. 568–577. New York: Springer-Verlag.

Bloch RJ, Gonzalez-Serratos H. 2003. Lateral force transmission across costameres in skeletal muscle. Exerc Sport Sci Rev 31:73–78.

Bloom W, Fawcett DW. 1975. *A Textbook of Histology,* 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders.

Botterman BR, Iwamoto GA, Gonyea WJ. 1986. Gradation of isometric tension by different activation rates in motor units of cat flexor carpi radialis muscle. J Neurophysiol 56:494–506

Burkholder TJ, Lieber RL. 2001. Sarcomere length operating range of vertebrate muscles during movement. J Exp Biol 204:1529–1536.

Cavagna GA, Citterio G. 1974. Effect of stretching on the elastic characteristics of the contractile component of the frog striated muscle. J Physiol 239:1–14.

Desmedt JE, Godaux E. 1977. Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. J Physiol 264:673–693.

Duchateau J, Enoka RM. 2008. Neural control of shortening and lengthening contractions: influence of task constraints. J Physiol 586:5853–5864.

Duchateau J, Semmler JG, Enoka RM. 2006. Training adaptations in motor unit behavior. J Appl Physiol 101:1766–1775.

Enoka RM. 2008. *Neuromechanics of Human Movement.* Chapter 6: Muscle and motor units, p. 218. Champaign, IL: Human Kinetics.

Enoka RM. 2012. Muscle fatigue - from motor units to clinical symptoms. J Biomech 45:427–433.

Enoka RM, Fuglevand AJ. 2001. Motor unit physiology: some unresolved issues. Muscle Nerve 24:4–17.

Farina D, Holobar A, Merletti R, Enoka RM. 2004. Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram. Clin Neurophysiol 121:1616–1623.

Finni T, Komi PV, Lepola V. 2000. In vivo human triceps surae and quadriceps muscle function in a squat jump and counter movement jump. Eur J Appl Physiol 83:416–426.

Fuglevand AJ, Macefield VG, Bigland-Ritchie B. 1999. Force-frequency and fatigue properties of motor units in muscles that control digits of the human hand. J Neurophysiol 81:1718–1729.

Fukunaga T, Kawakami Y, Kubo K, Kanehisa H. 2002. Muscle and tendon interactions during human movement. Exerc Sport Sci Rev 30:106–110.

Gardiner PF. 2006. Changes in α-motoneuron properties with altered physical activity levels. Exerc Sport Sci Rev 34:54–58.

Gordon AM, Regnier M, Homsher R. 2001. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls." News Physiol Sci 16:49–55.

Gregor RJ, Roy RR, Whiting WC, Lovely RG, Hodgson JA, Edgerton VR. 1988. Mechanical output of the cat soleus during treadmill locomotion: *in vivo* vs *in situ* characteristics. J Biomech 21:721–732.

Hamilton MT, Booth FW. 2000. Skeletal muscle adaptation to exercise: a century of progress. J Appl Physiol 88:327–331.

Heckman CJ, Mottram CJ, Quinlan K, Theiss R, Schuster J. 2009. Motoneuron excitability: the importance of neuromodulatory inputs. Clin Neurophysiol 120:2040–2054.

Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. J Neurophysiol 28:560–580.

Huxley AF, Simmons RM. 1971. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature 233:533–538.

Lieber RL, Fridén J. 2000. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. Muscle Nerve 23:1647–1666.

Liddell EGT, Sherrington CS. 1925. Recruitment and some other factors of reflex inhibition. Proc R Soc Lond B Biol Sci 97:488–518.

Lombardi V, Piazzesi G. 1990. The contractile response during lengthening of stimulated frog muscle fibres. J Physiol 431:141–171.

Macefield VG, Fuglevand AJ, Bigland-Ritchie B. 1996. Contractile properties of single motor units in human toe extensors assessed by intraneural motor axon stimulation. J Neurophysiol 75:2509–2519.

Milner-Brown HS, Stein RB, Yemm R. 1973. The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contraction. J Physiol 230:359–370.

Nichols TR. 2002. The contribution of muscles and reflexes to the regulation of joint and limb mechanics. Clin Orthop Related Res 402 Suppl:S43-50.

Patel TJ, Lieber RL. 1997. Force transmission in skeletal muscle: from actomyosin to external tendons. Exerc Sport Sci Rev 25:321–363.

Person RS, Kudina LP. 1972. Discharge frequency and discharge pattern of human motor units during voluntary contraction of muscle. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 32:471–483.

Rassier DE, MacIntosh BR, Herzog W. 1999. Length dependence of active force production in skeletal muscle. J Appl Physiol 86:1445–1457.

Roberts TJ. 2002. The integrated function of muscles and tendons during locomotion. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 133:1987–1099.

Sherrington CS. 1925. Remarks on some aspects of reflex inhibition. Proc R Soc Lond B Biol Sci 97:519–545.

Van Cutsem M, Duchateau J, Hainaut K. 1998. Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. J Physiol 513:295–305.

Van Cutsem M, Feiereisen P, Duchateau J, Hainaut K. 1997. Mechanical properties and behaviour of motor units in the tibialis anterior during voluntary contractions. Can J Appl Physiol 22:585–597.

Ward SR, Eng CM, Smallwood LH, Lieber RL. 2009. Are current measurements of lower extremity muscle architecture accurate? Clin Orthop Relat Res 467:1074–1081.

35

Reflexos espinais

DURANTE OS MOVIMENTOS com um objetivo determinado, o sistema nervoso central utiliza informação de diversos receptores sensoriais para assegurar que o padrão de atividade motora cumpra o propósito. Sem as informações sensoriais, os movimentos tendem a ser imprecisos, e as tarefas que requerem coordenação minuciosa das mãos, como abotoar uma camisa, ficam impossibilitadas.

Charles Sherrington foi um dos primeiros a reconhecer a importância da informação sensorial na regulação dos movimentos. Em 1906, ele propôs que os reflexos simples – movimentos estereotipados causados pela ativação dos receptores da pele ou do músculo – são as unidades básicas do movimento. Ele pressupôs, também, que sequências complexas de movimentos pudessem ser produzidas pela combinação de reflexos simples. Essa visão orientou a fisiologia do sistema motor por grande parte do século XX.

A noção de que os reflexos são movimentos automáticos e estereotipados em resposta à estimulação de receptores periféricos surgiu primeiro de estudos em laboratório sobre reflexos em animais com lesões do sistema nervoso central. Quando os pesquisadores começaram a avaliar os reflexos em animais intactos realizando comportamentos normais, a concepção acerca dos reflexos mudou. Sabe-se, atualmente, que os reflexos são flexíveis e, sob condições normais, podem se adaptar a uma tarefa. A concepção que prevalece hoje é a de que os reflexos são integrados por comandos motores gerados centralmente para a realização de movimentos complexos adaptativos.

Neste capítulo, são abordados os princípios subjacentes à organização e à função dos reflexos, com foco nos reflexos espinais. Os estímulos sensoriais para os reflexos espinais surgem de receptores nos músculos, nas articu-

lações e na pele, e os circuitos neurais responsáveis pela resposta motora estão inteiramente contidos na medula espinal.

Os reflexos são adaptáveis às tarefas motoras específicas

Um bom exemplo da adaptabilidade dos reflexos é como certos reflexos mudam em resposta ao estiramento dos músculos do pulso. Quando uma pessoa está se ajoelhando ou ficando em pé, os músculos que estavam estirados se contraem, mas os músculos dos demais membros também se contraem para prevenir a perda do equilíbrio. O interessante é que a resposta reflexa do extensor do cotovelo do braço *contralateral* depende de como o braço está sendo usado. Se o braço estiver sendo usado para estabilizar o corpo, como ao segurar a borda de uma mesa, uma intensa resposta excitatória do músculo extensor do cotovelo ocorrerá para resistir à inclinação do corpo para a frente. Por outro lado, se o braço segurar um objeto instável como uma xícara de chá, ocorrerá a inibição reflexa dos extensores do cotovelo para prevenir o movimento da xícara (Figura 35-1A).

Outro exemplo de adaptabilidade é o reflexo dos músculos flexores do dedo indicador e do polegar. Se um sujeito bate ritmicamente a ponta do indicador de encontro à ponta do polegar, a flexão do polegar fica contida, e uma resposta reflexa de latência curta é produzida para *ambos* os músculos flexores do indicador e do polegar, de maneira que o reflexo no músculo flexor do indicador produz um movimento de flexão maior para compensar a flexão reduzida do polegar, o que assegura o desempenho pretendido (Figura 35-1B). Se o sujeito estiver simplesmente fazendo movimentos rítmicos de flexão do polegar, uma resposta reflexa é produzida apenas no músculo flexor do polegar.

Um terceiro exemplo de adaptabilidade é o condicionamento do reflexo de flexão ou de retirada do membro. O reflexo de retirada pode ser associado a um tom auditivo por condicionamento clássico (ver Capítulo 65). Um sujeito é solicitado a colocar a superfície palmar do dedo indicador sobre um eletrodo. Um choque moderado é, então, pareado com um tom audível. Conforme esperado, após apenas uns poucos pareamentos dos estímulos, o tom isoladamente causará o reflexo de retirada. O que exatamente foi condicionado? Foi a contração de um grupo específico de músculos ou o *ato* comportamental de retirada do dedo do estímulo nocivo?

Essa questão pode ser respondida após o condicionamento ter sido concluído, com os sujeitos colocando a mão virada de modo que, desta vez, a superfície dorsal do dedo esteja em contato com o eletrodo. A maioria retirará o dedo do eletrodo quando ouvir o tom, mesmo que, para isso, sejam os músculos antagonistas que agora se contraiam. Portanto, a resposta condicionada não é meramente um conjunto estereotipado de contrações musculares, mas a produção de um comportamento apropriado.

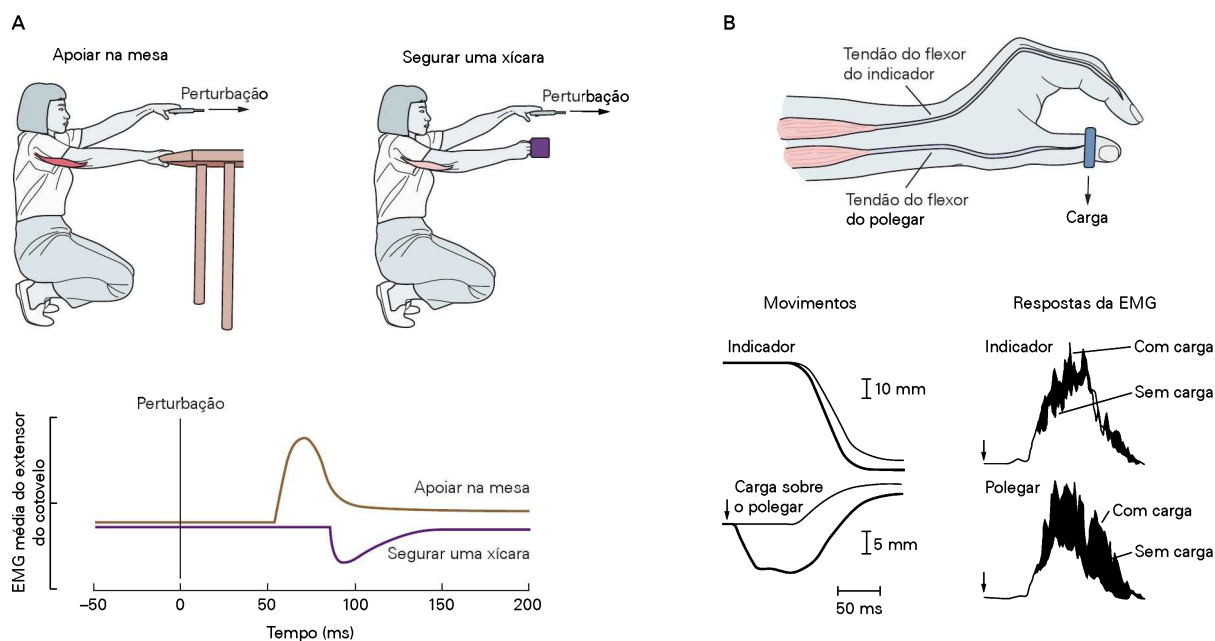



Figura 35-1 As respostas reflexas em geral são complexas e podem mudar dependendo da tarefa.

A. A perturbação de um braço causa uma resposta reflexa excitatória no músculo extensor do cotovelo contralateral quando o membro contralateral está sendo usado para agarrar a borda da mesa e evitar que o corpo se incline para a frente. O mesmo estímulo produz uma resposta inibitória no músculo quando a mão está segurando uma xícara cheia. (Adaptada, com permissão, de Marsden et al., 1981.)

B. A execução de uma sequência rítmica de tocar a ponta do indicador com a ponta do polegar impõe uma carga ao polegar, que resulta em uma resposta reflexa no músculo do dedo indicador e do polegar. O movimento adicional do indicador assegura que o movimento desejado permaneça acurado. A área azul nos registros do eletromiograma (EMG) indica a resposta reflexa. (Adaptada, com permissão, de Cole et al., 1984.)

Três importantes princípios são ilustrados por esses exemplos. Primeiro, a sinalização neural nas vias reflexas está ajustada de acordo com a tarefa motora. O estado das vias reflexas para qualquer tarefa é referido como *condição funcional*. Como exatamente uma condição funcional se estabelece para a maioria das tarefas motoras ainda é desconhecido, e esclarecer os mecanismos subjacentes é um dos desafios na pesquisa contemporânea sobre os sistemas motores. Segundo, a aferência sensorial de uma fonte localizada em geral produz respostas reflexas coordenadas em vários músculos simultaneamente, alguns dos quais podem estar distantes do estímulo. Terceiro, centros supraspinais assumem um papel importante na modulação e na adaptação dos reflexos espinais, até mesmo para inverter os movimentos quando necessário.

Para compreender a base neural dos reflexos e como eles podem ser modificados para determinadas tarefas, deve-se primeiro ter um profundo conhecimento de como as vias reflexas estão organizadas na medula espinal. Embora sob condições normais os comandos centrais descendentes determinem diretamente a configuração dos reflexos espinais, muitas características qualitativas desses reflexos são mantidas após a transecção completa da medula espinal, uma condição que isola os circuitos espinais do encéfalo.

Os reflexos espinais produzem padrões coordenados de contração muscular

Os reflexos cutâneos produzem movimentos complexos que exercem funções de proteção e posturais

Um exemplo familiar de reflexo espinal é o reflexo flexor de retirada, no qual ocorre a retirada rápida de um membro do estímulo doloroso. O reflexo flexor de retirada é um reflexo de proteção, no qual um estímulo sobre uma área delimitada provoca a contração de todos os músculos flexores daquele membro de forma coordenada. Sabe-se que ele é um reflexo espinal porque persiste após a completa transecção da medula espinal.

O sinal sensorial ativa vias reflexas polissinápticas divergentes. Uma via excita os neurônios motores que inervam os músculos flexores do membro estimulado, enquanto outra inibe os neurônios motores que inervam os músculos extensores do membro (Figura 35-2A). A excitação de um grupo de músculos e a inibição de seus antagonistas, que atuam na direção oposta, é o que Sherrington chamou de *inervação recíproca*, um princípio básico de organização motora que será discutido neste capítulo.

O reflexo pode produzir um efeito oposto no membro contralateral, ou seja, excitação dos neurônios motores extensores e inibição dos neurônios motores flexores. Esse *reflexo de extensão cruzada* serve para reforçar a sustentação postural durante a retirada de um pé do estímulo doloroso. A ativação dos músculos extensores na perna contralateral se opõe à carga aumentada causada pelo levantamento do membro estimulado. O reflexo flexor de retirada é, portanto, um ato motor completo, ainda que simples.

Embora os reflexos de flexão sejam relativamente estereotipados, tanto a extensão da resposta como a força da contração muscular dependem da intensidade do estímulo. Tocar a parte do fogão que esteja levemente quente pode produzir uma resposta de retirada moderadamente rápida envolvendo apenas o pulso e o cotovelo, mas tocar um fogão muito quente invariavelmente levará a uma contração mais enérgica envolvendo todas as articulações, o que leva a uma retirada rápida de todo o membro. A duração do reflexo normalmente aumenta com a intensidade do estímulo, e as contrações produzidas em um reflexo flexor de retirada sempre perduram mais que o estímulo.

Devido à similaridade do reflexo flexor de retirada com o passo na marcha, esse reflexo já foi considerado importante na geração das contrações dos músculos flexores durante a marcha. Sabe-se, atualmente, que um componente fundamental para o sistema de controle neural da locomoção é um conjunto de circuitos espinais intrínsecos que não requerem estímulos sensoriais (ver Capítulo 36). De qualquer forma, nos mamíferos, os circuitos espinais intrínsecos que controlam a locomoção compartilham muitos dos interneurônios que estão envolvidos nos reflexos de flexão.

O reflexo de estiramento opõe-se ao alongamento do músculo

Talvez o reflexo espinal mais importante, e certamente o mais estudado, seja o *reflexo de estiramento*, uma resposta a um alongamento muscular. Os reflexos de estiramento eram considerados, originalmente, como uma propriedade intrínseca dos músculos. Contudo, no início do último século, Liddell e Sherrington mostraram que esses reflexos poderiam ser anulados com a secção da raiz ventral ou dorsal, determinando, assim, que requerem aferência sensorial do músculo para a medula espinal e uma via de retorno ao músculo (Figura 35-2B).

Sabe-se, atualmente, que o receptor que detecta a mudança de comprimento é o fuso muscular (Quadro 35-1) e que o axônio do tipo Ia desse receptor faz conexões excitatórias diretas com os neurônios motores. (A classificação e a nomenclatura das fibras sensoriais do músculo são discutidas no Quadro 35-2.) O axônio aferente também se conecta a interneurônios que inibem os neurônios motores que inervam os músculos antagonistas, outro exemplo de inervação recíproca. Essa inibição previne contrações musculares que poderiam impor resistência aos movimentos produzidos pelos reflexos de estiramento.

Sherrington desenvolveu um modelo experimental para investigar os circuitos espinais, que são muito valiosos para o estudo dos reflexos de estiramento. Ele realizou seus experimentos em gatos, nos quais o tronco encefálico foi cirurgicamente transeccionado no mesencéfalo, entre os colículos superiores e inferiores. Esse procedimento é referido como *preparação de descerebração*. O efeito desse procedimento é desconectar o prosencéfalo da medula espinal, bloqueando, assim, a sensação de dor e interrompendo, também, a modulação dos reflexos pelos centros superiores encefálicos. Um animal descerebrado geralmente tem reflexos de estiramento mais evidentes e estereotipados, o que torna mais fácil examinar os fatores que controlam a expressão dos reflexos.

Figura 35-2 Os reflexos espinais envolvem contrações coordenadas de numerosos músculos dos membros.

A. As vias polissinápticas da medula espinal medeiam os reflexos de flexão e de extensão cruzada. Uma via excitatória ativa os neurônios motores que inervam os músculos flexores ipsilaterais, os quais fazem a retirada do membro dos estímulos nocivos. Outra via excita simultaneamente os neurônios motores que inervam os músculos extensores contralaterais, proporcionando a sustentação durante a retirada do membro. Interneurônios inibitórios asseguram que os neurônios motores que suprem os músculos antagonistas estejam inativos durante a resposta reflexa. (Adaptada, com permissão, de Schmidt, 1983.)

B. Vias monossinápticas que medeiam os reflexos de estiramento. Axônios aferentes dos fusos musculares fazem sinapses excitatórias em dois grupos de neurônios motores: os neurônios motores alfa, que inervam o mesmo músculo (homônimos) do qual se originou a aferência, e os neurônios motores que inervam os músculos sinérgicos. Os axônios aferentes também atuam por meio de interneurônios para inibir os neurônios motores que inervam os músculos antagonistas. Quando um músculo é estirado por uma percussão com um martelo de reflexos, a frequência de disparos aumenta na fibra aferente do fuso muscular. Isso leva à contração do mesmo músculo e de seus sinérgicos e ao relaxamento dos antagonistas. O reflexo tende a se opor, portanto, ao estiramento, aumentando as propriedades elásticas dos músculos. Os registros à direita demonstram a natureza reflexa das contrações produzidas pelo estiramento muscular em um gato descerebrado. Quando um músculo extensor é estirado, ele normalmente gera uma força grande, que fica muito reduzida após a lesão das vias aferentes sensoriais da raiz dorsal (**linha tracejada**). (Adaptada, com permissão, de Liddell e Sherrington, 1924.)

Sem o controle dos centros encefálicos superiores, as vias descendentes do tronco encefálico facilitam de forma mais intensa os circuitos neuronais envolvidos nos reflexos de estiramento dos músculos extensores. Isso resulta em um aumento notável do tônus muscular extensor que, algumas vezes, é suficiente para manter o animal em pé. Em função do equilíbrio existente entre facilitação e inibição, o reflexo de estiramento nos animais normais é consideravelmente mais fraco e variável em intensidade do que nos animais descerebrados.

Os circuitos espinais locais contribuem para a coordenação das respostas reflexas

O reflexo de estiramento envolve uma via monossináptica

O circuito espinal responsável pelo reflexo de estiramento foi uma das primeiras vias reflexas a ser examinada em detalhe. A base fisiológica desse reflexo foi estabelecida por meio de medidas da latência das respostas nas raízes ventrais à estimulação elétrica das raízes dorsais. Quando

os axônios sensoriais Ia que inervam as fibras intrafusais foram seletivamente ativados, a latência do reflexo pela medula espinal foi menor que 1 ms. Isso demonstrou que as fibras Ia fazem conexões sinápticas diretas com os neurônios motores alfa, considerando que o retardo de tempo em uma única sinapse é de 0,5 a 0,9 ms (Figura 35-4B).

O padrão de conexões sinápticas das fibras Ia com os neurônios motores pode ser mostrado diretamente por registro intracelular. As fibras intrafusais Ia excitam não apenas os neurônios motores do mesmo músculo (*homônimos*) como também os neurônios motores que inervam outros músculos (*heterônimos*) com ação mecânica similar. As fibras Ia também formam conexões com os *interneurônios inibitórios Ia* que fazem sinapse inibitória com os neurônios motores alfa dos músculos antagonistas. Essa via inibitória dissináptica é a base da inervação recíproca: quando um músculo contrair, seu antagonista deve relaxar.

Quadro 35-1 Fusos musculares

Os fusos musculares são pequenos receptores sensoriais encapsulados que possuem formato de fuso (fusiforme) e estão localizados internamente no músculo, entre as fibras musculares. Sua principal função é sinalizar as mudanças no comprimento do músculo no qual se encontram. As mudanças no comprimento muscular estão muito associadas aos ângulos das articulações com as quais os músculos estão envolvidos. Dessa forma, os fusos musculares são utilizados pelo sistema nervoso central para sinalizar as posições relativas dos segmentos corporais.

Cada fuso possui três principais componentes: (1) um grupo de fibras musculares especializadas *intrafusais*, cujas porções centrais não são contráteis; (2) fibras sensoriais que terminam nas regiões centrais não contráteis das fibras intrafusais; e (3) axônios motores que terminam nas porções polares contráteis das fibras intrafusais (Figura 35-3A).

Quando as fibras intrafusais são estiradas, o que é referido comumente como "fuso com carga", as terminações das fibras sensoriais também são estiradas e aumentam sua taxa de disparos. Como os fusos musculares estão dispostos em paralelo às fibras musculares *extrafusais*, que constituem o músculo propriamente dito, as fibras intrafusais mudam seu comprimento de acordo com as mudanças de todo o músculo. Então, quando um músculo tem um estiramento, a atividade das terminações sensoriais dos fusos musculares aumenta. Quando o músculo encurta, o fuso fica sem carga e sua atividade diminui.

As fibras musculares intrafusais são inervadas por neurônios motores *gama*, que possuem axônios mielinizados de pequeno diâmetro, diferente das fibras musculares extrafusais, que são inervadas por neurônios motores *alfa*, os quais possuem axônios mielinizados de grande diâmetro. A ativação dos neurônios motores gama causa encurtamento das regiões polares das fibras intrafusais, o que resulta no estiramento da região central dessas fibras. Isso leva a um aumento da frequência de disparos das terminações sensoriais ou a um aumento da probabilidade de que as terminações sensoriais disparem em resposta ao estiramento do músculo. Dessa forma, os neurônios motores gama ajustam a sensibilidade dos fusos musculares. A contração das fibras musculares intrafusais não contribui significativamente para a força da contração muscular.

A estrutura e o comportamento funcional dos fusos musculares são consideravelmente mais complexos do que esta simples descrição sugere. Quando um músculo é estirado, a mudança no comprimento tem duas fases: uma fase dinâmica, o período em que o comprimento está variando, e uma fase estática, ou estado estável, quando o músculo estabilizou-se em um novo comprimento. As especializações estruturais de cada componente dos fusos musculares permitem que as fibras aferentes do fuso sinalizem os aspectos de cada fase separadamente.

Existem dois tipos de fibras musculares intrafusais: as fibras de saco nuclear e as fibras de cadeia nuclear. As fibras de saco nuclear podem ser divididas em dinâmicas e estáticas. Um fuso característico possui duas ou três fibras de saco nuclear e um número variável de fibras de cadeia nuclear, em geral cinco. Além disso, as fibras intrafusais recebem dois tipos de terminações sensoriais. Um único axônio Ia (diâmetro grande) enrola-se em espiral ao redor da região central de todas as fibras musculares intrafusais e é chamado de terminação sensorial primária (Figura 35-3B). Um número variável de axônios do tipo II (diâmetro médio) está localizado adjacente às regiões centrais das fibras de saco nuclear estáticas e das fibras de cadeia nuclear e é chamado de terminação sensorial secundária.

Os neurônios motores gama também podem ser divididos em duas classes: neurônios motores gama dinâmicos, que inervam as fibras de saco nuclear dinâmicas, e neurônios motores gama estáticos, que inervam as fibras de saco nuclear estáticas e as fibras de cadeia nuclear.

Esse dualismo de estruturas reflete-se em dupla função. A descarga tônica das terminações sensoriais tanto primárias como secundárias sinaliza o comprimento estável do músculo. As terminações sensoriais primárias são, além disso, muito sensíveis à velocidade de estiramento, o que as torna capazes de fornecer informações sobre a velocidade dos movimentos. Como as terminações primárias são muito sensíveis a pequenas mudanças, elas fornecem rapidamente informações sobre mudanças repentinas e inesperadas no comprimento, o que pode ser usado para gerar reações rápidas para correção.

Aumentos da frequência de disparos dos neurônios motores gama dinâmicos resultam em aumentos da sensibilidade dinâmica das terminações sensoriais primárias, mas não têm efeito sobre as terminações sensoriais secundárias. Aumentos da frequência de disparos dos neurônios motores gama estáticos aumentam a atividade tônica das terminações sensoriais tanto primárias como secundárias, diminuem a sensibilidade dinâmica das terminações primárias (Figura 35-3C) e podem prevenir o silenciamento das terminações primárias quando um músculo é liberado do estiramento. Assim, o sistema nervoso central pode ajustar de forma independente a sensibilidade dinâmica e estática das diferentes terminações sensoriais dos fusos musculares.

Continua

Quadro 35-1 *Continuação*

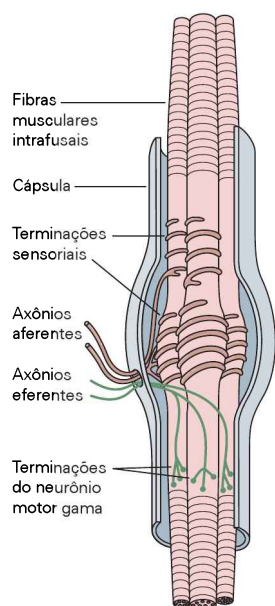
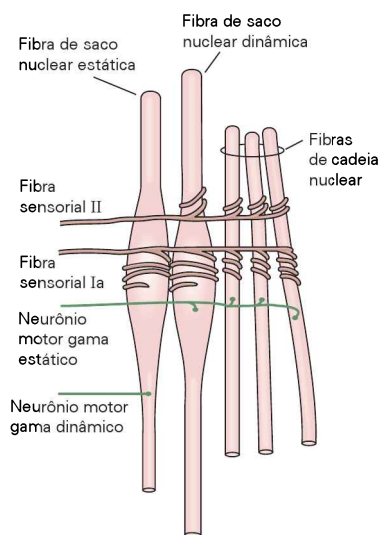
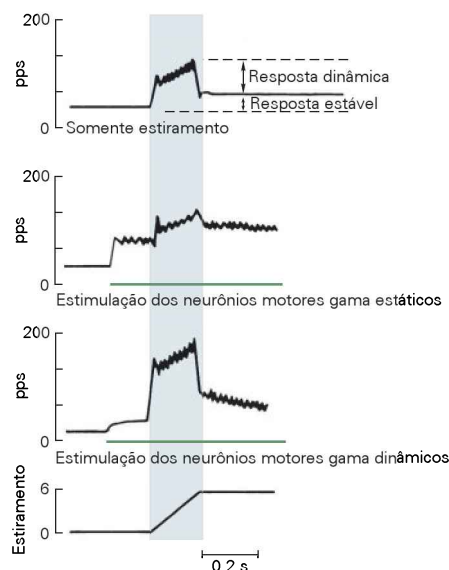



Figura 35-3 O fuso muscular detecta mudanças no comprimento muscular.

A. Os principais componentes dos fusos musculares são as fibras intrafusais, as terminações sensoriais aferentes e as terminações motoras eferentes. As fibras intrafusais são fibras musculares especializadas com regiões centrais que não são contráteis. Os neurônios motores gama inervam as regiões polares contráteis das fibras intrafusais. A contração de ambas as regiões polares estira a região central. As terminações sensoriais que envolvem em espiral a região central das fibras intrafusais respondem ao estiramento dessas fibras. (Adaptada, com permissão, de Hulliger, 1984.)

B. O fuso muscular contém três tipos de fibras intrafusais: de saco nuclear dinâmica, de saco nuclear estática e de cadeia nuclear. Um único axônio sensorial Ia inerva os três tipos de fibras, constituindo as terminações sensoriais primárias. Os axônios sensoriais do tipo II inervam as fibras de cadeia nuclear e de saco nuclear estática, constituindo uma terminação sensorial secundária. Dois tipos de neurônios motores inervam as diferentes fibras intrafusais. Os neurônios motores gama dinâmicos inervam apenas as fibras de saco nuclear dinâmicas; os neurônios motores gama estáticos inervam várias combinações de fibras de cadeia e de saco nuclear estáticas. (Adaptada, com permissão, de Boyd, 1980.)

C. A estimulação seletiva dos dois tipos de neurônios motores gama tem efeitos distintos sobre o disparo das fibras Ia do fuso. Sem a estimulação gama, a fibra Ia mostra uma resposta dinâmica pequena ao estiramento muscular e um aumento modesto de disparos no estado estável. Quando um neurônio motor gama estático é estimulado, a resposta estável da fibra Ia aumenta, mas ocorre uma diminuição na resposta dinâmica. Quando um neurônio motor gama dinâmico é estimulado, a resposta dinâmica da fibra Ia é significativamente aumentada, mas a resposta estável retorna gradualmente a seu nível original. (Adaptada, com permissão, de Brown e Matthews, 1966.)

Os interneurônios inibitórios Ia coordenam os músculos em torno de uma articulação

A inervação recíproca é útil não apenas para os reflexos de estiramento como também para os movimentos voluntários. O relaxamento dos músculos antagonistas durante um movimento aumenta a velocidade e a eficiência, pois os músculos que atuam como motores primários (agonistas) não precisam trabalhar contra uma contração de músculos antagonistas.

Os interneurônios inibitórios Ia envolvidos no reflexo de estiramento também são usados para coordenar a contração muscular durante os movimentos voluntários. Esses interneurônios recebem aferências de colaterais de axônios descendentes dos neurônios do córtex motor que fazem conexões sinápticas excitatórias diretas com neurônios motores espinais. Esse aspecto organizacional simplifica o controle dos movimentos voluntários para que os centros superiores não tenham que enviar comandos separados aos músculos antagonistas.

Algumas vezes, é vantajosa a contração simultânea do motor primário e do antagonista. Tal *contração conjunta* tem o efeito de tornar mais rígida a articulação, o que é necessário quando é crítica a precisão e a estabilização da articulação. Um exemplo desse fenômeno é a contração conjunta dos músculos flexor e extensor do cotovelo antes de se agarrar uma bola. Os interneurônios inibitórios Ia recebem sinalização tanto excitatória como inibitória de todas as principais vias descendentes (Figura 35-5A). Alte-

Quadro 35-2 Classificação das fibras sensoriais do músculo

As fibras sensoriais são classificadas de acordo com seu diâmetro. Os axônios com diâmetro grande conduzem potenciais de ação mais rapidamente do que as fibras com diâmetro menor. Como cada classe de receptores sensoriais é inervada por fibras com faixas específicas de diâmetros, esse método de classificação distingue em parte as fibras que se originam de diferentes tipos de órgãos receptores. Os principais grupos de fibras sensoriais dos músculos estão listados na Tabela 35-1.

A organização das vias reflexas da medula espinal foi estabelecida basicamente por estimulação elétrica das fibras sensoriais, tendo sido obtido o registro das respostas evocadas das diferentes classes de neurônios da medula espinal. Esse método de ativação possui três vantagens em relação à estimulação natural. A duração do sinal aferente pode ser precisamente estabelecida; as respostas evocadas dos neurônios motores, e de outros neurônios, pelas diferentes classes de fibras sensoriais pode ser avaliada pelo nível de intensidade do estímulo elétrico; e certos tipos de receptores podem ser seletivamente ativados.

A intensidade do estímulo elétrico necessária para ativar uma fibra sensorial é medida em relação à intensidade necessária para ativar as fibras aferentes com o maior diâmetro, pois essas fibras possuem o limiar mais baixo de ativação elétrica. O limiar das fibras do tipo I em geral está 1 a 2 vezes acima do limiar dos aferentes maiores (com as fibras Ia possuindo, em média, um limiar levemente mais baixo que o das fibras Ib). Para a maioria das fibras do tipo II, o limiar é 2 a 5 vezes maior que o das fibras do tipo I, enquanto as fibras do tipo III e IV possuem limiares entre 10 e 50 vezes maiores que os das fibras aferentes maiores.

Tabela 35-1 Classificação das fibras sensoriais musculares

Tipo	Axônio	Receptor	Sensível a
Ia	12-20 μm mielinizado	Terminação primária do fuso	Comprimento muscular e velocidade de variação do comprimento
Ib	12-20 μm mielinizado	Órgão tendinoso de Golgi	Tensão muscular
II	6-12 μm mielinizado	Terminação secundária do fuso	Comprimento muscular (baixa sensibilidade à velocidade)
II	6-12 μm mielinizado	Terminações fora do fuso muscular	Pressão profunda
III	2-6 μm mielinizado	Terminações nervosas livres	Dor, estímulos químicos e temperatura (importante para as respostas fisiológicas ao exercício)
IV	0,5-2 μm não mielinizado	Terminações nervosas livres	Dor, estímulos químicos e temperatura

rando o equilíbrio das aferências excitatórias e inibitórias sobre esses interneurônios, os centros supraspinais podem reduzir a inibição recíproca dos músculos e permitir a contração conjunta, controlando, assim, a quantidade relativa de rigidez da articulação para alcançar os requisitos dos atos motores.

A atividade dos neurônios motores espinais também é regulada por outra classe importante de interneurônios inibitórios, as *células de Renshaw*. As células de Renshaw são excitadas por colaterais dos axônios dos neurônios motores e fazem conexões sinápticas inibitórias com várias populações de neurônios motores, inclusive com os neurônios motores que as excitam e com os interneurônios inibitórios Ia (Figura 35-5B). As conexões com os neurônios motores constituem um sistema de retroalimentação negativa que pode ajudar na estabilidade da frequência de disparos dos neurônios motores, enquanto as conexões com os interneurônios inibitórios Ia podem regular a intensidade da inibição dos neurônios motores antagonistas. Além disso, as células de Renshaw também recebem aferência sináptica importante das vias descendentes e a distribuem, por sinapses inibitórias, aos grupos de neurônios motores e interneurônios Ia associados a uma tarefa. Portanto, as células de Renshaw provavelmente contribuam para estabelecer o padrão de sinalização nas vias sensoriais Ia divergentes de acordo com a tarefa motora.

A divergência nas vias reflexas amplifica as aferências sensoriais e coordena as contrações musculares

Em todas as vias reflexas da medula espinal, os neurônios sensoriais formam conexões divergentes com um grande número de neurônios-alvo através de extensas ramificações axonais. O reflexo flexor de retirada, por exemplo, envolve extensa divergência dentro da medula espinal. A estimulação de um pequeno número de axônios sensoriais oriundos de uma pequena área da pele é suficiente para causar contrações de músculos amplamente distribuídos, produzindo, assim, um padrão motor coordenado.

Lorne Mendell e Elwood Henneman utilizaram uma técnica computacional para obter uma estimativa da média dos estímulos que disparam potenciais de ação (*spike-triggered averaging*) para determinar a extensão na qual os potenciais de ação de fibras Ia isoladas são transmitidos a uma população de neurônios espinais. Eles observaram que cada axônio Ia faz sinapse excitatória com todos os

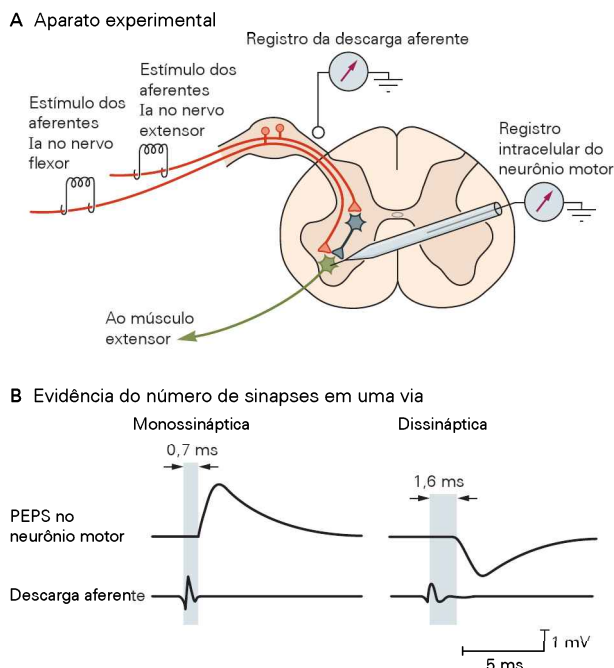



Figura 35-4 O número de sinapses em uma via reflexa pode ser inferido a partir de registros intracelulares.

A. Um eletrodo de registro intracelular é inserido no corpo celular de um neurônio motor espinal que inerva um músculo extensor. A estimulação das fibras sensoriais Ia de músculos flexores ou extensores produz uma salva de potenciais de ação na raiz dorsal. **B. Esquerda**: Quando as fibras Ia de um músculo extensor são estimuladas, a latência entre o registro da descarga aferente e o potencial excitatório pós-sináptico no neurônio motor é de apenas 0,7 ms. Como esse tempo é aproximadamente igual à duração da transmissão de sinal por uma única sinapse, pode-se inferir que a ação excitatória da via do reflexo de estiramento é monossináptica. **Direita**: Quando as fibras Ia de um músculo flexor antagonista são estimuladas, a latência entre o registro da descarga aferente e o potencial inibitório pós-sináptico no neurônio motor é de 1,6 ms. Como esse tempo é aproximadamente equivalente ao dobro do tempo da transmissão de sinal por uma única sinapse, pode-se inferir que a ação inibitória da via do reflexo de estiramento é dissináptica.

neurônios motores homônimos que inervam o músculo gastrocnêmio medial de gato. Essa ampla divergência amplifica de forma eficiente a sinalização de cada fibra Ia, levando a uma intensa atividade excitatória no músculo do qual esses estímulos se originaram (*excitação autógena*).

Os axônios Ia das vias reflexas também fornecem aferências excitatórias a muitos dos neurônios motores que inervam músculos sinérgicos (até 60% dos neurônios motores de alguns músculos sinérgicos). Apesar de extensamente espalhadas, essas conexões sinápticas não são tão fortes quanto as conexões com os neurônios motores homônimos. A força dessas conexões varia de forma complexa entre os músculos de acordo com a similaridade das ações mecânicas dos músculos sinérgicos. Já foi observado anteriormente que, no controle dos movimentos voluntários, as vias descendentes utilizam o circuito de inibição recíproca dos antagonistas para o reflexo de estiramento.

Um princípio similar de convergência é observado na ativação dos neurônios motores que inervam os músculos sinérgicos. As vias do reflexo de estiramento fornecem, assim, um mecanismo importante pelo qual as contrações dos diferentes músculos podem estar associadas nas ações tanto voluntárias como reflexas.

A convergência dos sinais de entrada nos interneurônios Ib aumenta a flexibilidade das respostas reflexas

Até aqui as vias reflexas foram consideradas como se cada uma envolvesse apenas um tipo de fibra sensorial. Contudo, uma enorme diversidade de informação converge sobre os interneurônios da medula espinal.

O *interneurônio inibitório Ib* é um dos interneurônios mais bem estudados que recebe extensa aferência convergente. Sua principal aferência vem dos órgãos tendinosos de Golgi, os receptores sensoriais que sinalizam a tensão em um músculo (Quadro 35-3), e ele estabelece conexões inibitórias com os neurônios motores homônimos. Pode ser deduzido dessa conexão que a estimulação do órgão tendinoso ou de suas fibras aferentes Ib em animais passivos produz inibição dissináptica dos neurônios motores homônimos (*inibição autógena*). Entretanto, a estimulação dos aferentes Ib nos animais ativos nem sempre inibe os neurônios motores homônimos. Será visto, na próxima seção, que, na verdade, a estimulação dos órgãos tendinosos pode, sob certas condições, excitar os neurônios motores homônimos.

Um motivo para que as ações reflexas dos axônios sensoriais dos órgãos tendinosos sejam complexas em situações naturais é que os interneurônios inibitórios Ib também recebem aferência dos fusos musculares, dos receptores cutâneos e das articulações (Figura 35-7A). Eles recebem, ainda, aferências tanto excitatórias como inibitórias de várias vias descendentes.

Aos órgãos tendinosos de Golgi primeiro foi atribuída a função protetora, para prevenir lesão muscular, pois se supunha que eles sempre inibissem os neurônios motores homônimos e que disparassem apenas quando a tensão muscular fosse alta. Contudo, sabe-se atualmente que esses receptores sinalizam mudanças mínimas na tensão muscular, provendo, assim, o sistema nervoso com informação precisa sobre o estado de uma contração muscular.

A convergência da aferência sensorial dos órgãos tendinosos, dos receptores cutâneos e dos receptores das articulações sobre os interneurônios que inibem os neurônios motores permite um controle espinal preciso da força muscular em atividades como apanhar um objeto delicado. Aferência adicional dos receptores cutâneos pode facilitar a atividade dos interneurônios inibitórios Ib quando a mão alcança um objeto, o que reduz o nível de contração muscular e permite um movimento de agarrar suave.

Finalmente, assim como as fibras Ia dos fusos musculares, as fibras Ib dos órgãos tendinosos formam amplas conexões sinápticas com neurônios motores que inervam músculos de diferentes articulações. Portanto, as conexões das fibras aferentes dos órgãos tendinosos com os interneurônios inibitórios Ib integram redes reflexas espinais que regulam os movimentos dos membros inteiros.

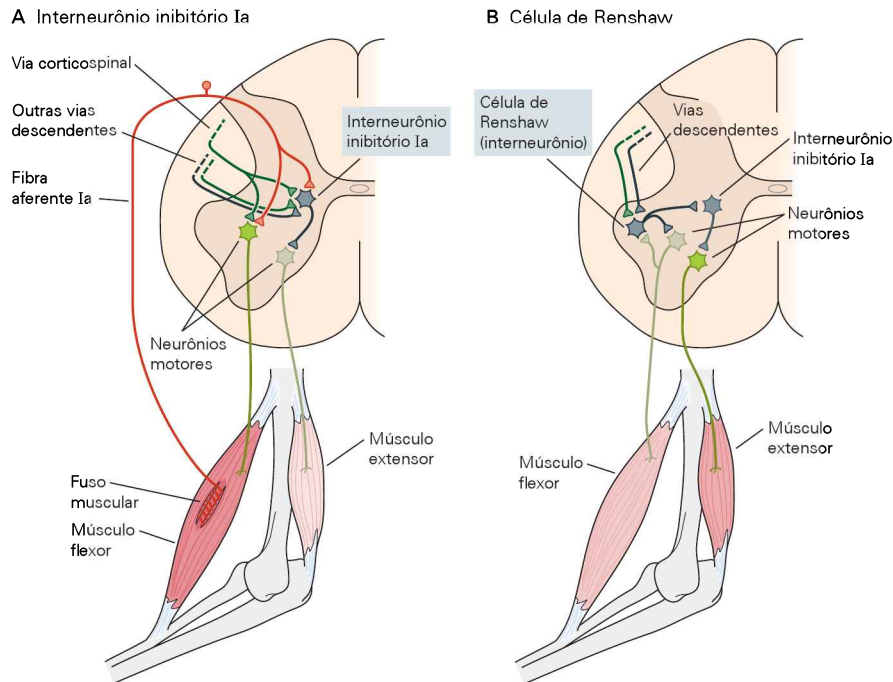



Figura 35-5 Os interneurônios espinais inibitórios coordenam as ações reflexas.

A. O interneurônio inibitório Ia regula a contração dos músculos antagonistas, integrando os circuitos do reflexo de estiramento por meio de contatos divergentes com os neurônios motores. Além disso, o interneurônio recebe aferências excitatórias e inibitórias de vias corticospinais, entre outras vias descendentes. Uma alteração no equilíbrio dessas sinalizações supraspinais permite que o interneurônio coordene as contrações conjuntas com os músculos antagonistas de uma articulação.

B. As células de Renshaw são interneurônios espinais que produzem inibição recorrente dos neurônios motores. Esses interneurônios são excitados por colaterais dos neurônios motores e inibem esses mesmos neurônios. Esse sistema de retroalimentação negativa regula a excitabilidade do neurônio motor e estabiliza as taxas de disparos. As células de Renshaw também enviam colaterais aos neurônios motores sinérgicos (não mostrados) e aos interneurônios inibitórios Ia que fazem sinapse com neurônios motores antagonistas. Dessa forma, os sinais descendentes que modulam a excitabilidade das células de Renshaw ajustam a excitabilidade de todos os neurônios motores envolvidos em uma articulação.

Os comandos motores centrais e os processos cognitivos podem alterar a transmissão sináptica nas vias reflexas espinais

A sinalização e a força da transmissão sináptica nas vias reflexas espinais podem ser alteradas durante os atos comportamentais. Por exemplo, nos seres humanos, a intensidade do reflexo monossináptico diminui à medida que se passa da posição de repouso em pé para a marcha e para a corrida. Isso ocorre porque naturalmente a rigidez aumenta à medida que a força muscular aumenta e porque, com a rigidez, os reflexos não são necessários.

Outro exemplo de uma mudança na sinalização ocorre com a atividade dos axônios sensoriais Ib durante a marcha. Como foi visto, nos animais passivos, as fibras Ib dos músculos extensores possuem um efeito inibitório sobre neurônios motores homônimos. Durante a locomoção, essas fibras produzem um efeito excitatório sobre os mesmos neurônios motores, pois a transmissão na via inibitória dissináptica está deprimida (Figura 35-7B). Esse fenômeno é chamado de *reflexo inverso dependente de estado*.

A transmissão das vias reflexas espinais pode ser modificada em associação com as funções cognitivas superiores. Exemplo disso são os aumentos do reflexo tendinoso do músculo sóleo de seres humanos enquanto se imagina uma pressão na superfície plantar. Outro exemplo é a modulação do reflexo de Hoffmann nos músculos do braço e da perna enquanto os sujeitos observam movimentos de agarrar e de caminhar respectivamente. Esses últimos exemplos indicam que o sistema de neurônios-espelho identificado na rede do córtex pré-motor (ver Capítulo 38) influencia os sistemas neuronais da medula espinal. Além disso, os registros intracelulares de macacos realizando comportamentos normais demonstram que a intenção de fazer um movimento modifica a atividade dos interneurônios da medula espinal e altera a transmissão nas vias reflexas espinais.

Os neurônios centrais podem regular a intensidade dos reflexos espinais em três locais na via reflexa

Como observado anteriormente, a intensidade de um reflexo pode variar, mesmo que o estímulo sensorial permaneça constante. Essa variabilidade na intensidade do reflexo é possível em função de a transmissão sináptica nas vias reflexas espinais poder ser modificada em três locais possíveis: nos neurônios motores alfa, nos interneurônios de todos os circuitos reflexos, exceto os das vias monossinápticas com fibras aferentes Ia, e nas terminações pré-sinápticas das fibras aferentes (Figura 35-8A).

Quadro 35-3 Órgãos tendinosos de Golgi

Os órgãos tendinosos de Golgi são estruturas encapsuladas delgadas com cerca de 1 mm de comprimento e 0,1 mm de diâmetro, localizadas na junção entre as fibras musculares esqueléticas e o tendão. Cada cápsula contém várias fibras de colágeno trançadas dispostas em série com um grupo de fibras musculares.

Cada órgão tendinoso é inervado por um único axônio Ib que se ramifica em terminações muito delicadas dentro da cápsula; essas terminações se entrelaçam com as fibras de colágeno (Figura 35-6A).

O estiramento do órgão tendinoso estica as fibras de colágeno, comprimindo, assim, as terminações nervosas Ib e desencadeando disparos. Como as terminações sensoriais estão em estreito contato com as fibras de colágeno, mesmo os menores estiramentos dos tendões podem comprimir essas terminações.

Enquanto os fusos musculares são mais sensíveis às mudanças no comprimento de um músculo, os órgãos tendinosos são mais sensíveis às mudanças na tensão muscular. A contração das fibras musculares conectadas ao feixe de fibras de colágeno contendo o receptor é um estímulo muito potente para um órgão tendinoso. Os órgãos tendinosos são, então, facilmente ativados durante movimentos normais. Isso tem sido demonstrado por registros de axônios Ib humanos durante movimentos voluntários dos dedos e durante a locomoção normal de gatos.

Os estudos de preparações com animais anestesiados têm mostrado que o nível médio de atividade da população de órgãos tendinosos de um músculo é um bom indicador da força de um músculo que contrai (Figura 35-6B). Essa relação direta entre a frequência de disparos e a força é consistente com a evidência de que os órgãos tendinosos medem continuamente a força durante uma contração muscular.

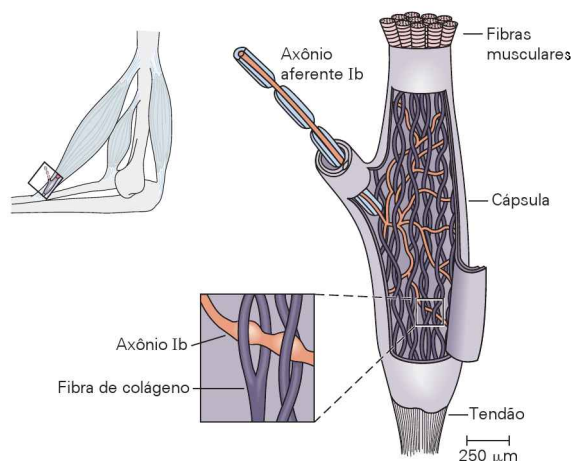



Figura 35-6A Quando o órgão tendinoso de Golgi é estirado (normalmente devido à contração do músculo), o axônio aferente Ib é comprimido pelas fibras de colágeno (ver detalhe), o que aumenta sua frequência de disparos. (Adaptada, com permissão, de Schmidt, 1983; figura do detalhe adaptada, com permissão, de Swett e Schoultz, 1975.)

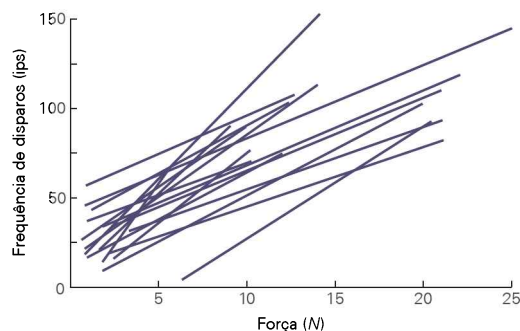



Figura 35-6B A frequência de disparos de uma população de órgãos tendinosos de Golgi sinaliza a força de um músculo. As linhas de regressão linear mostram a relação entre a frequência de disparos dos órgãos de Golgi e a força do músculo sóleo de gato. (Adaptada, com permissão, de Crago et al., 1982.)

Todos os três locais recebem sinais de entrada de neurônios dos centros motores do tronco encefálico e do córtex cerebral, como também de outras regiões da medula espinal. As sinalizações desses neurônios superiores regulam a intensidade dos reflexos por modificações do nível de atividade basal (tônico) em qualquer dos três locais da via reflexa espinal. Por exemplo, um aumento da aferência excitatória tônica aos neurônios motores alfa leva o potencial de membrana dessas células para próximo do limiar, de forma que mesmo a mais leve aferência reflexa ativará mais facilmente os neurônios motores (Figura 35-8B). Outro mecanismo para modular a intensidade dos reflexos é alterar as propriedades fisiológicas dos neurônios motores e talvez dos interneurônios. A atividade dos sistemas monoaminérgicos descendentes pode alterar as propriedades dos neurônios motores, de maneira que esses neurônios disparam a uma frequência mais alta em resposta aos mesmos sinais de entrada sinápticos ou então permanecem ativos após um breve sinal de entrada excitatório (ver Capítulo 34).

A intensidade do reflexo pode ser alterada rapidamente para se adaptar às necessidades de tarefas específicas. Os registros intracelulares sugerem que a inibição pré-sináptica das fibras Ia dos fusos musculares seja especialmente importante para produzir essas alterações. Por exemplo, durante a locomoção, o nível de inibição pré-sináptica é modulado de forma rítmica; essa ação supostamente modula a intensidade dos reflexos durante as diferentes fases do ciclo da marcha (ver Capítulo 36).

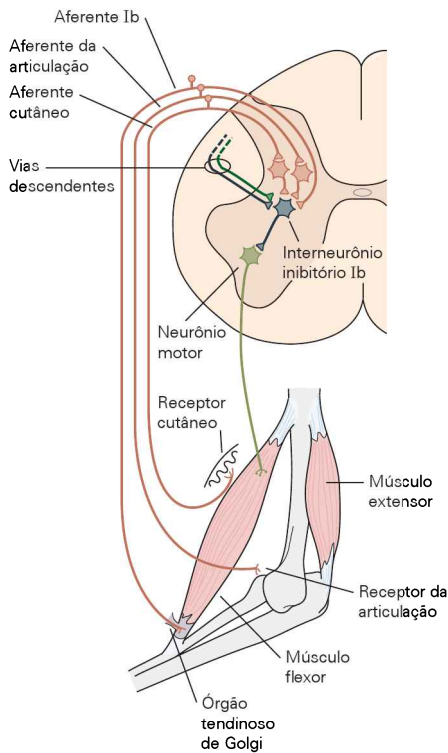
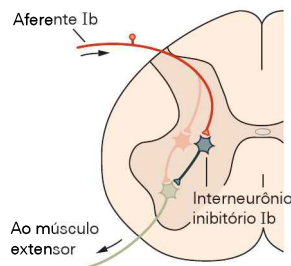
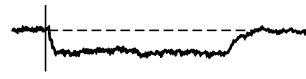
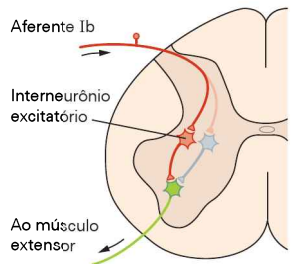



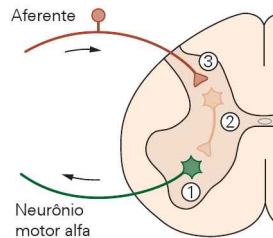
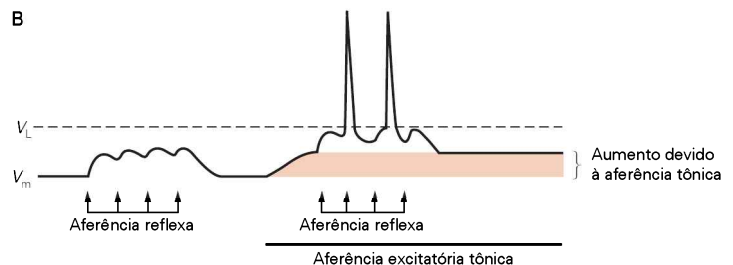
Figura 35-7 Ações reflexas das fibras aferentes Ib dos órgão tendinosos de Golgi.

A. O interneurônio inibitório Ib recebe aferência dos órgãos tendinosos de Golgi, dos fusos musculares (não mostrado), de receptores das articulações e cutâneos e de vias descendentes.

B. A ação das fibras sensoriais Ib sobre os neurônios motores extensores inverte de inibição para excitação quando se inicia a locomoção. Quando o animal está em repouso, a estimulação das fibras Ib a partir da contração do músculo extensor do tornozelo inibe os neurônios motores desse músculo pelos interneurônios inibitórios Ib, como mostrado pelo registro da hiperpolarização. Durante a marcha, os interneurônios inibitórios Ib estão inibidos, enquanto os interneurônios excitatórios que recebem aferência das fibras sensoriais Ib estão facilitados pelos sistemas de comando da locomoção, liberando, assim, uma via excitatória Ib dos órgãos tendinosos de Golgi para os neurônios motores.

Figura 35-8 A intensidade de um reflexo espinal pode ser modulada por variações da transmissão sináptica nas vias reflexas.

A. Uma via reflexa pode ser modificada em três locais: neurônios motores alfa (**1**), interneurônios das vias polissinápticas (**2**) e terminações axonais aferentes (**3**). A liberação de transmissores das fibras aferentes primárias é regulada por inibição pré-sináptica (ver Figura 12-16).

B. Um aumento da aferência excitatória tônica (basal) a um neurônio motor despolariza o neurônio em um nível em a aferência reflexa que antes era ineficiente (**esquerda**) para iniciar um potencial de ação, agora é capaz de fazê-lo. A aferência reflexa está representada por uma série de potenciais pós-sinápticos excitatórios. (V_L, voltagem limiar; V_m, potencial de membrana.)

Os neurônios motores gama ajustam a sensibilidade dos fusos musculares

A atividade dos fusos musculares pode ser modulada pela variação do nível de atividade dos neurônios motores gama, que inervam as fibras musculares intrafusais dos fusos musculares (ver Quadro 35-1). Essa função dos neurônios motores gama, geralmente referida como sistema fusimotor, pode ser demonstrada por estimulação seletiva dos neurônios motores alfa ou gama sob condições experimentais.

Quando apenas neurônios motores alfa são estimulados, os disparos da fibra Ia do fuso muscular fazem uma pausa durante a contração do músculo, pois o músculo está encurtado, e o fuso fica, então, sem carga (relaxado). Contudo, se os neurônios motores gama são ativados ao mesmo tempo em que os neurônios motores alfa, não ocorre a pausa nos impulsos da fibra Ia. A contração das fibras intrafusais pelos neurônios motores gama mantém o fuso sob tensão e a frequência de disparos das fibras Ia dentro de uma faixa ótima para a sinalização de mudanças no comprimento muscular, não importando o comprimento vigente do músculo (Figura 35-9). Essa *coativação alfa-gama* estabiliza, assim, a sensibilidade dos fusos musculares e é usada em muitos movimentos voluntários.

Além dos axônios de neurônios motores gama, as fibras intrafusais também recebem algumas vezes colaterais de axônios dos neurônios motores alfa. Os axônios que inervam ambas as fibras intrafusais e extrafusais são referidos como axônios *beta*. Os colaterais dos axônios beta fornecem o equivalente a uma coativação alfa-gama. A inervação beta nos fusos existe tanto em gatos como em seres humanos, embora não tenha sido quantificada para a maioria dos músculos.

O acoplamento forçado da contração extrafusal e intrafusal pelo sistema fusimotor beta destaca a importância do sistema fusimotor independente (os neurônios motores gama). De fato, nos vertebrados inferiores, como nos

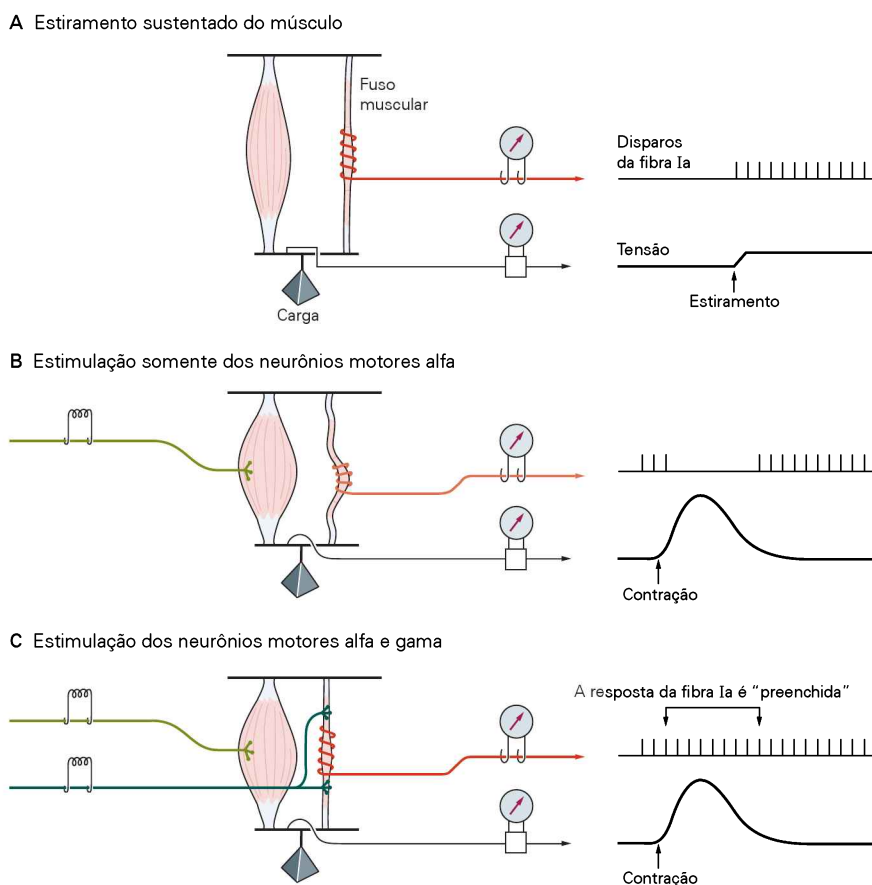



Figura 35-9 A ativação dos neurônios motores gama durante a contração muscular ativa mantém a sensibilidade do fuso muscular à variação de comprimento muscular. (Adaptada, com permissão, de Hunt e Kuffler, 1951.)

A. Tensão sustentada causa disparos estáveis na fibra sensorial Ia do fuso muscular (as duas fibras musculares são mostradas separadamente apenas para fins ilustrativos).

B. Uma pausa característica nos disparos da fibra Ia ocorre quando o neurônio motor alfa é estimulado, causando uma breve contração muscular. A fibra Ia para de disparar porque o fuso fica sem carga (relaxado) durante a contração.

C. Os neurônios motores gama inervam as regiões polares contráteis das fibras intrafusais dos fusos musculares (ver Figura 35-3A). Se um neurônio motor gama for estimulado simultaneamente ao neurônio motor alfa, o fuso não fica sem carga durante a contração. Dessa maneira, a pausa nos disparos da fibra sensorial Ia que ocorre quando somente o neurônio motor alfa é estimulado passa a ser "preenchida" pela resposta da fibra à estimulação do neurônio motor gama.

anfíbios, os eferentes beta são a única fonte de inervação intrafusal. Os mamíferos evoluíram para um mecanismo que libera os fusos musculares da dependência completa do comportamento de seus músculos de origem. Em princípio, essa independência permite maior flexibilidade no controle da sensibilidade do fuso para os diferentes tipos de tarefas motoras.

Essa conclusão apoia-se em registros dos aferentes sensoriais dos fusos durante vários movimentos naturais dos gatos. A quantidade e o tipo de atividade dos neurônios motores gama são ajustados para níveis estáveis, os quais variam de acordo com tarefas ou contextos específicos. Em geral, os níveis de atividade de ambos os neurônios motores gama estáticos e dinâmicos (ver Figura 35-3B) são estabelecidos em níveis progressivamente superiores à medida que aumentam a velocidade e as dificuldades dos movimentos. Condições imprevisíveis, como o gato ser agarrado ou manipulado, levam a aumentos acentuados da atividade dos neurônios motores gama dinâmicos e, portanto, à resposta aumentada do fuso durante o estiramento muscular. Quando um animal estiver realizando uma tarefa difícil, como caminhar ao longo de uma viga estreita, tanto a ativação gama estática como a dinâmica estarão em níveis elevados (Figura 35-10).

O sistema nervoso utiliza, então, o sistema fusimotor para o ajuste fino dos fusos musculares, de modo que os sinais conjuntos dos fusos forneçam informações mais apropriadas para uma tarefa. As condições das tarefas nas quais ocorre o controle independente dos neurônios motores alfa e gama nos seres humanos ainda não estão claramente elucidadas.

Os reflexos proprioceptivos assumem uma função importante na regulação dos movimentos voluntários e automáticos

Todos os movimentos ativam receptores nos músculos, nas articulações e na pele. Os sinais sensoriais gerados pelos próprios movimentos do corpo foram denominados *proprioceptivos* por Sherrington, que propôs que essa sinalização controla aspectos importantes dos movimentos normais. Um bom exemplo é o reflexo de Hering-Breuer, que regula a amplitude da inspiração. Os receptores de estiramento dos pulmões são ativados durante a inspiração e, por meio do reflexo de Hering-Breuer, esse sinal dispara a transição da inspiração à expiração, quando os pulmões estão expandidos.

Uma situação similar ocorre nos sistemas locomotores dos animais; os sinais sensoriais gerados próximo ao final da fase de apoio desencadeiam o início da fase de impulso (ver Capítulo 36). Os sinais proprioceptivos também podem contribuir para a regulação da atividade motora durante os movimentos voluntários, como mostrado em estudos recentes de indivíduos com neuropatia sensorial nos braços. Esses pacientes apresentam movimentos de alcance anormais, têm dificuldade no posicionamento preciso dos membros e, em consequência da ausência de propriocepção, mostram falhas para compensar as propriedades inerciais complexas do braço humano.

Portanto, uma função básica dos reflexos proprioceptivos na regulação dos movimentos voluntários é ajustar a resposta motora de acordo com o estado biomecânico, que está sempre variando, do corpo e dos membros. Esse ajuste assegura um padrão coordenado de atividade motora no transcorrer de um movimento e compensa a variabilidade intrínseca da eferência motora.

Os reflexos dos músculos dos membros são mediados por vias espinais e supraspinais

Os reflexos que envolvem os membros são mediados por múltiplas vias que atuam em paralelo por vias espinais e supraspinais. Considerando-se a resposta ao estiramento repentino do músculo flexor do polegar, essa resposta tem dois componentes. O primeiro, a resposta M1, é gerado pela conexão monossináptica de aferentes dos fusos musculares aos neurônios motores espinais. O segundo, a resposta M2, também é reflexo, pois sua latência é mais curta que o tempo de reação voluntária (Figura 35-11A).

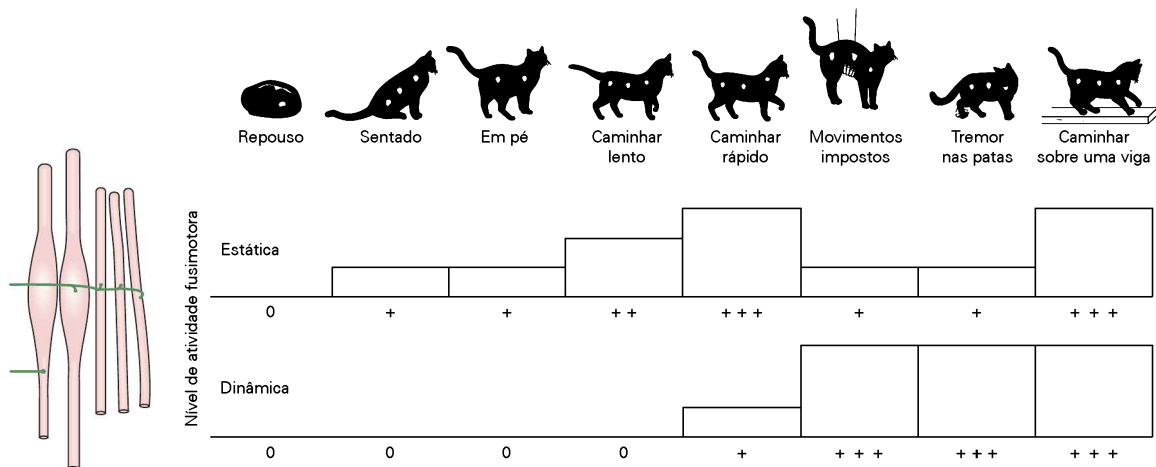



Figura 35-10 O nível de atividade do sistema fusimotor varia com o tipo de comportamento. Apenas os neurônios motores gama estáticos estão ativos durante atividades em que o comprimento muscular muda lenta e previsivelmente. Os neurônios motores gama dinâmicos são ativados durante comportamentos nos quais o comprimento muscular muda rápida e imprevisivelmente. (Adaptada, com permissão, de Prochazka et al., 1988.)

A resposta M2 tem sido observada em todos os músculos dos membros. Nos músculos distais, as respostas M2 são mediadas por vias que incluem o córtex motor, como mostrado em estudos de pacientes com síndrome de Klippel-Feil. Nessa condição incomum, os axônios descendentes de neurônios do córtex motor bifurcam-se e fazem conexões com neurônios motores homólogos de ambos os lados do corpo. Assim, sempre que os indivíduos realizarem movimentos voluntários dos dedos de uma mão, esses movimentos serão esboçados também, de forma especular, pelos dedos da outra mão (Figura 35-11B). De forma similar, quando o componente M2 é evocado pelo estiramento dos músculos de uma mão, uma resposta com a mesma latência também ocorre nos músculos correspondentes da outra mão, mesmo que nenhuma resposta M1 tenha ocorrido na outra mão. A via reflexa responsável pela resposta M2 deve, portanto, envolver o córtex motor (Figura 35-11B).

As respostas reflexas mediadas através do córtex motor e de outras estruturas supraspinais, *os reflexos de alça longa*, têm sido investigadas em vários músculos humanos e de outros animais. A conclusão geral é que os reflexos de alça longa através do córtex são de importância básica na regulação das contrações dos músculos distais, enquanto as vias reflexas subcorticais são principalmente responsáveis pela regulação das contrações dos músculos proximais.

Esse tipo de organização está relacionado com as demandas funcionais. Muitas tarefas envolvendo os músculos distais requerem regulação precisa por comandos voluntários. Com a transmissão dos sinais sensoriais para as regiões do córtex que estejam mais envolvidas com os movimentos voluntários, os comandos motores podem se adaptar rapidamente às necessidades que surgem de uma tarefa. As funções motoras mais automáticas, como a manutenção do equilíbrio e a geração de movimentos corpo-

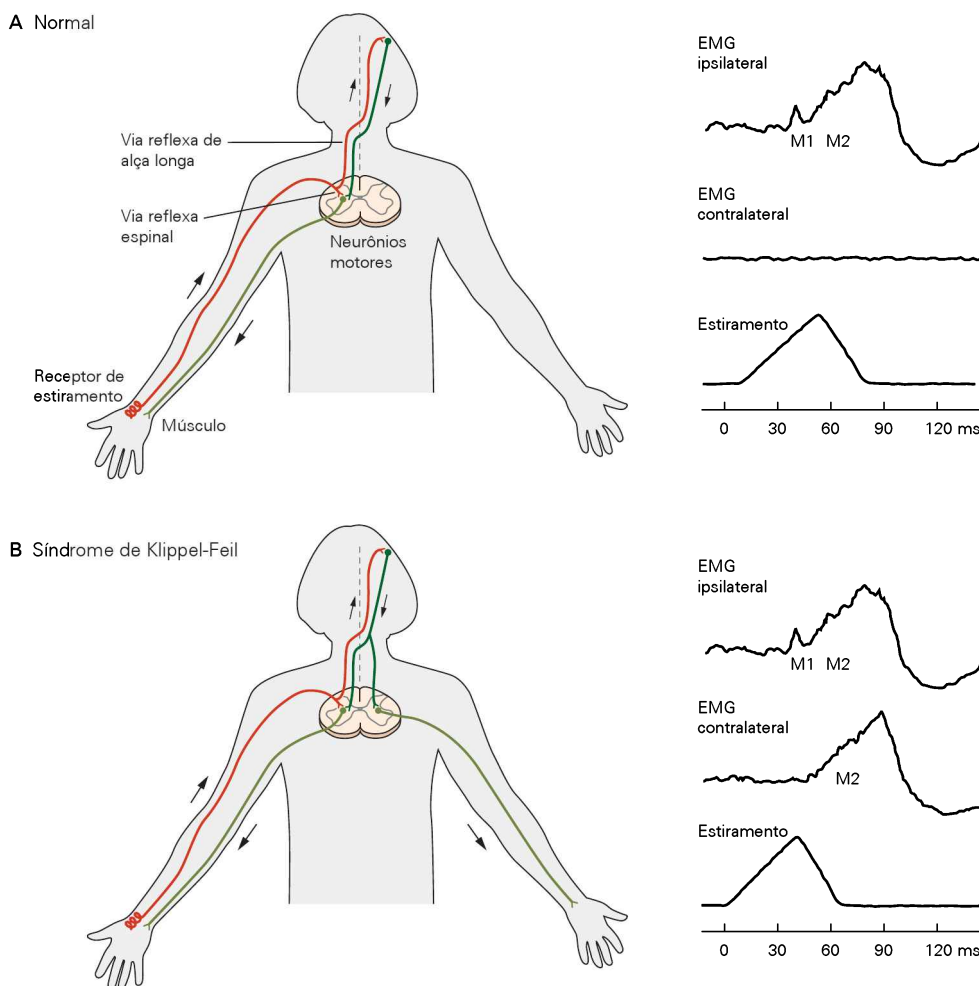



Figura 35-11 Os reflexos dos membros são mediados por vias reflexas espinais e vias de alça longa que envolvem o córtex motor. (Adaptada, com permissão, de Matthews, 1991.)

A. Em indivíduos normais, um estiramento breve de um músculo do polegar produz uma resposta que tem dois componentes. Uma resposta de latência curta (M1) do músculo estirado é controlada pela via do reflexo espinal, a conexão monossináptica entre os aferentes do fuso e os neurônios motores espinais. Essa resposta é seguida por uma resposta de latência longa (M2) controlada por uma via que atravessa o córtex motor.

B. Nos indivíduos com síndrome de Klippel-Feil, a resposta M2 é causada bilateralmente, pois os neurônios do córtex motor ativam os neurônios motores bilateralmente.

rais mais grosseiros, podem ser executadas de forma eficiente por vias subcorticais e espinais.

Estudos pioneiros de Edward Evarts na década de 1960 revelaram que a atividade de cerca de 50% dos neurônios do córtex motor é modificada em resposta ao aumento da carga nos músculos durante a sustentação voluntária da posição do pulso e durante os movimentos simples do pulso. Esse achado foi inicialmente interpretado como uma evidência de que reflexos corticais de alça longa estejam envolvidos em compensações para situações de variação da carga por meio da ação de controladores por retroalimentação negativa em tempo real. Entretanto, estudos subsequentes sobre movimentos com múltiplas articulações revelaram padrões de respostas complexas dos neurônios corticais, muitos dos quais não são consistentes com esse conceito. Além disso, o longo retardo na transmissão dos reflexos de alça longa torna esses reflexos inapropriados para um papel direto na compensação da carga, pois os possíveis retardos criariam instabilidades.

A função das aferências proprioceptivas ao córtex motor no controle voluntário do movimento permanece um quebra-cabeça. Uma noção contemporânea é a de que a aferência proprioceptiva esteja integrada em modelos internos para estimar o estado do sistema (ver Capítulo 33). Outra hipótese estabelece que as aferências proprioceptivas assumam um papel essencial nos circuitos corticais motores que funcionam como controladores retroalimentares otimizados, que usam apenas os sinais sensoriais que são necessários para alcançar um objetivo específico.

Os reflexos de estiramento reforçam os comandos centrais para os movimentos

As vias do reflexo de estiramento podem contribuir para a regulação dos neurônios motores durante os movimentos voluntários e a manutenção da postura, pois formam alças fechadas de retroalimentação. Por exemplo, o estiramento de um músculo aumenta a atividade dos aferentes sensoriais do fuso, levando à contração muscular e ao encurtamento do músculo. O encurtamento muscular, por sua vez, leva à diminuição da atividade das fibras aferentes do fuso, à redução da contração muscular e ao alongamento do músculo.

O circuito do reflexo de estiramento atua, portanto, continuamente – a resposta reflexa é a mudança de comprimento muscular, que se torna o sinal de entrada – para manter o músculo sempre próximo de um comprimento de referência ou desejado. O reflexo de estiramento é um sistema de retroalimentação negativo, ou *servomecanismo*, pois busca compensar ou reduzir desvios do valor de referência da variável que deve ser regulada.

Em 1963, Ragnar Granit propôs que o valor de referência nos movimentos voluntários seja estabelecido por sinalização descendente, que age tanto sobre neurônios motores alfa como gama. A frequência de disparos dos neurônios motores alfa é determinada para produzir o encurtamento muscular desejado, e a frequência de disparos dos neurônios motores gama é estabelecida para produzir um encurtamento simultâneo das fibras intrafusais do fuso muscular. Se o encurtamento do músculo for menor que o necessário para uma tarefa, como quando a carga é maior do que foi previsto, as fibras sensoriais aumentam sua frequência de disparo, pois as fibras intrafusais, que estavam contraindo, passam a ser estiradas (mais carga) em função do comprimento relativamente maior do músculo. Se o encurtamento for maior que o necessário, as fibras sensoriais diminuem sua frequência de disparo, pois as fibras intrafusais (descarregadas) estão relativamente frouxas (Figura 35-12A).

Em teoria, esse mecanismo poderia permitir ao sistema nervoso produzir um movimento sem ter que saber antecipadamente a carga real ou o peso a ser movimentado. Na prática, entretanto, as vias do reflexo de estiramento não possuem controle suficiente sobre os neurônios motores para superar cargas grandes inesperadas. Isso é óbvio considerando-se o que acontece ao se tentar erguer uma mala pesada que se acreditava estar vazia. A compensação automática para a carga maior que a prevista não ocorre. Em vez disso, deve-se fazer uma pausa breve para planejar um novo movimento com uma ativação muscular muito maior. Dessa forma, mais do que prover uma compensação para cargas grandes inesperadas, as vias reflexas de estiramento monossinápticas e de alça longa podem compensar pequenas mudanças na carga e irregularidades intrínsecas da contração muscular, com a contribuição relativa de cada via dependente do músculo e da tarefa.

As principais evidências de que os neurônios motores alfa e gama são coativados durante o movimento voluntário em humanos vêm de registros diretos da atividade dos fusos musculares. No final da década de 1960, Åke Vallbo e Karl-Erik Hagbarth desenvolveram a microneurografia, uma técnica de registro das fibras aferentes mais calibrosas nos nervos periféricos. Vallbo mostrou que, durante os movimentos lentos dos dedos, as fibras Ia de grande diâmetro dos fusos aumentam seus disparos durante a contração muscular, mesmo quando há encurtamento durante a contração (Figura 35-12B). Isso ocorre porque os neurônios motores gama, que possuem conexão sináptica direta com as fibras intrafusais, são coativados com os neurônios motores alfa.

Além disso, quando os sujeitos tentam fazer movimentos lentos com velocidade constante, os disparos das fibras Ia refletem pequenos desvios na velocidade da trajetória dos movimentos (em algumas vezes, o músculo encurta rapidamente e, em outras, mais lentamente). Quando a velocidade de flexão aumenta de modo transitório, a frequência de disparo das fibras diminui, pois o músculo está encurtando mais rapidamente e, portanto, exerce menos tensão sobre as fibras intrafusais. Quando a velocidade diminui, o disparo aumenta, pois o músculo encurta mais lentamente e, portanto, a tensão relativa das fibras intrafusais aumenta. Essa informação pode ser usada pelo sistema nervoso para compensar irregularidades na trajetória do movimento pela excitação dos neurônios motores alfa.

Lesões no sistema nervoso central produzem alterações características na resposta reflexa e no tônus muscular

Os reflexos de estiramento podem ser evocados em muitos músculos de todo o corpo, e esse procedimento é uma

Figura 35-12 Neurônios motores alfa e gama são coativados durante os movimentos voluntários.

A. A coativação de neurônios motores alfa e gama por um comando motor cortical permite a retroalimentação dos fusos musculares para reforçar a ativação dos neurônios motores alfa. Como qualquer distúrbio durante um movimento altera o comprimento do músculo e muda a atividade dos fusos musculares, a alteração da aferência do fuso ao neurônio motor alfa compensa o distúrbio.

B. A frequência de disparo da fibra sensorial Ia de um fuso aumenta durante a flexão lenta de um dedo. Esse aumento depende da coativação alfa-gama. Se os neurônios motores gama não estivessem ativos, os fusos ficariam frouxos e sua frequência de disparos diminuiria durante o encurtamento do músculo (ver Figura 35-9C). (Adaptada, com permissão, de Vallbo, 1981.)

rotina em exames clínicos de pacientes com distúrbios neurológicos. Esses testes de reflexos são realizados mediante percussão do tendão de um músculo com um martelo de reflexos.

Embora as respostas comumente sejam chamadas de reflexos tendinosos, o receptor que é estimulado, o fuso muscular, está localizado, de fato, no músculo, e não no tendão. Apenas as fibras sensoriais primárias do fuso participam do reflexo tendinoso, por serem seletivamente ativadas por um estiramento rápido do músculo, produzido pela percussão do tendão. Um análogo elétrico do reflexo tendinoso é o reflexo de Hoffmann (Quadro 35-4).

A avaliação das alterações do reflexo de estiramento pode auxiliar no diagnóstico de certas condições e na localização de lesões ou doenças do sistema nervoso central. Reflexos de estiramento ausentes ou hipoativos frequentemente indicam um distúrbio de um ou mais componentes da via reflexa periférica: axônios sensoriais ou motores, corpos celulares dos neurônios motores ou o próprio músculo. Entretanto, devido à excitabilidade dos neurônios motores depender da sinalização descendente excitatória ou inibitória, a ausência ou a hipoatividade dos reflexos de estiramento também pode ser resultante de lesões do sistema nervoso central. Reflexos de estiramento hiperativos, ao contrário, sempre indicam a existência de lesões no sistema nervoso central.

A interrupção das vias descendentes para a medula espinal frequentemente produz espasticidade

O tônus muscular, a força com a qual o músculo resiste ao alongamento, depende da elasticidade intrínseca do músculo, ou rigidez. Como um músculo possui elementos elásticos em série e em paralelo que resistem ao alongamento, ele comporta-se como uma mola. Contudo, também existe uma contribuição neural ao tônus muscular; a alça retroalimentar inerente à via do reflexo de estiramento atua para resistir ao alongamento do músculo. Os circuitos neurais locais responsáveis pelos reflexos de estiramento fornecem ao sistema nervoso central um mecanismo de ajuste do tônus muscular adequado às diferentes circunstâncias.

Como a intensidade dos reflexos de estiramento é controlada pelos centros superiores encefálicos, distúrbios do tônus muscular frequentemente estão associados a lesões do sistema motor, em especial aquelas que interferem nas vias motoras descendentes. Essas condições podem envolver tanto aumento anormal do tônus (*hipertonia*) como diminuição (*hipotonia*). A forma mais comum de hipertonia é a espasticidade, que se caracteriza por hiperatividade dos reflexos tendinosos e por um aumento da resistência ao estiramento rápido do músculo. Um estiramento aplicado lentamente em um paciente com espasticidade resulta em pouca resistência; contudo, à medida que a velocidade de estiramento aumenta, a resistência ao estiramento também aumenta progressivamente.

A espasticidade é, portanto, basicamente um fenômeno fásico. Uma contração reflexa ativa ocorre apenas durante um estiramento rápido; quando o músculo é mantido na posição alongada, a contração reflexa diminui. Em alguns pacientes, contudo, a hipertonia também mostra um componente tônico; ou seja, a contração reflexa continua mesmo após o músculo não estar mais sendo alongado.

A fisiopatologia da espasticidade ainda não está esclarecida. Pensava-se que a hiperatividade dos reflexos de estiramento na espasticidade fosse resultado da hiperatividade dos neurônios motores gama, mas experimentos têm levantado dúvidas sobre essa explicação. Embora os neurônios motores gama possam estar muito ativos em alguns casos, as mudanças na atividade geral de fundo dos neurônios motores alfa e interneurônios provavelmente sejam

Quadro 35-4 O reflexo de Hoffmann

As características das conexões monossinápticas das fibras sensoriais Ia com os neurônios motores espinais humanos podem ser estudadas por meio de uma técnica importante introduzida na década de 1950 e com base nos trabalhos de Paul Hoffmann. Essa técnica envolve a estimulação elétrica da fibra Ia em um nervo periférico e o registro da resposta reflexa no músculo homônimo. A resposta é conhecida como *reflexo de Hoffmann*, ou reflexo H (Figura 35-13A).

O reflexo H é facilmente obtido no músculo sóleo, um extensor do tornozelo. As fibras Ia do sóleo e de seus músculos sinérgicos são excitadas por um eletrodo colocado sobre o nervo tibial atrás do joelho. A resposta registrada do músculo sóleo depende da intensidade do estímulo. Sob estímulos de baixa intensidade, um reflexo H puro é evocado, pois o limiar de ativação das fibras Ia está abaixo do limiar dos axônios motores. O aumento da intensidade do estímulo excita os axônios motores que inervam o sóleo, produzindo duas respostas sucessivas.

A primeira resulta da ativação direta dos axônios motores, e a segunda é o reflexo H evocado pela estimulação das fibras Ia (Figura 35-13B). Esses dois componentes do eletromiograma evocado são chamados de onda M e onda H. A onda H ocorre mais tarde, pois resulta de sinalização que segue para a medula espinal e, por uma sinapse, segue de volta ao músculo. A onda M, ao contrário, resulta da estimulação direta do axônio motor que inerva o músculo.

Se a intensidade do estímulo for aumentada ainda mais, a onda M ficará maior, e a onda H diminuirá progressivamente (Figura 35-13C). O declínio na amplitude da onda H ocorre porque os potenciais de ação dos axônios motores se propagam em direção ao corpo celular (condução antidrômica) e cancelam de forma reflexa os potenciais de ação evocados dos mesmos axônios motores. Sob intensidades de estímulo muito altas, apenas a onda M persiste.

Um aspecto interessante do reflexo H é que sua magnitude depende da experiência motora. Por exemplo, o reflexo é pequeno em dançarinos de balé muito treinados e varia entre os diferentes tipos de atletas. Isso é uma forte indicação de que a modificação dos reflexos espinais é um processo importante na aprendizagem de habilidades motoras.

Diversos estudos realizados em seres humanos, macacos e ratos por Jonathan Wolpaw e colaboradores demonstraram que os reflexos H podem ser tanto aumentados como diminuídos por condicionamento operante. Os mecanismos subjacentes a essas mudanças são complexos e envolvem alterações em múltiplos locais, inclusive mudanças nas propriedades dos neurônios motores. Para a diminuição do reflexo por condicionamento é necessária a sinalização corticospinal.

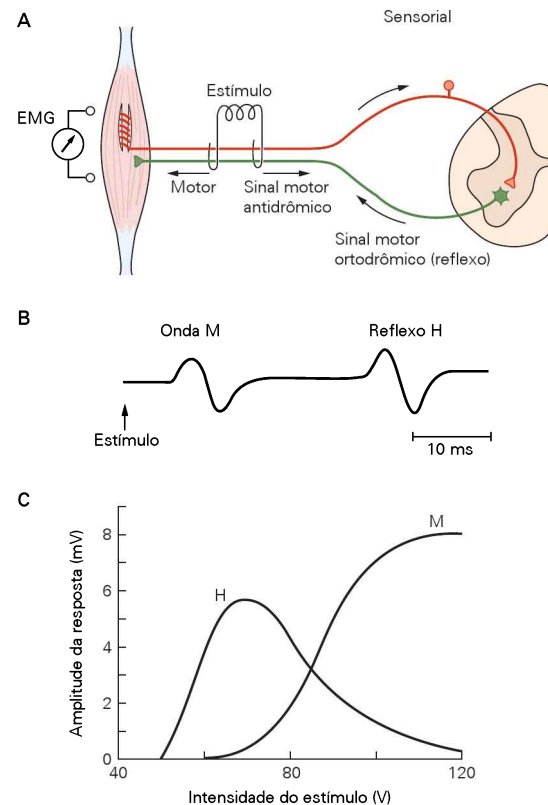



Figura 35-13 O reflexo de Hoffmann.

A. O reflexo de Hoffmann (reflexo H) é evocado por estimulação elétrica das fibras sensoriais Ia dos fusos musculares nos nervos mistos. As fibras sensoriais excitam neurônios motores alfa que, por sua vez, ativam o músculo. A ativação do músculo é detectada pela eletromiografia (EMG).

B. Sob estímulo de intensidade intermediária, os axônios motores dos nervos mistos também são excitados, além das fibras aferentes do fuso. A excitação dos neurônios motores produz uma onda M que precede a onda H (reflexo H) na EMG.

C. Sob estímulo de intensidade baixa, apenas uma onda H é produzida, pois apenas os aferentes do fuso são excitados. À medida que a intensidade do estímulo aumenta, a magnitude do reflexo H também aumenta, mas depois declina, pois a sinalização motora ortodrômica gerada reflexamente pelos aferentes do fuso é cancelada pelos sinais antidrômicos iniciados pelo estímulo elétrico nos mesmos axônios motores. Com estímulos de intensidade muito alta, apenas uma onda M é evocada. (Adaptada, com permissão, de Schieppati, 1987.)

mais importantes. Especialmente importantes podem ser as modificações nas propriedades dos neurônios motores que permitem disparos sustentados em resposta a sinais de entrada excitatórios breves (ver Capítulo 34).

Seja qual for o exato mecanismo que produz espasticidade, o efeito é uma facilitação intensa da transmissão sináptica das fibras sensoriais Ia na via reflexa monossináptica. De fato, isso pode indicar um mecanismo para tratamento. Um procedimento terapêutico comum é simular inibição pré-sináptica nas terminações das fibras Ia por meio da administração por via intratecal de baclofeno na medula espinal. O baclofeno é um agonista dos receptores de $GABA_B$ (receptores tipo B para o ácido γ-aminobutírico); a ligação do fármaco a esses receptores diminui o influxo

de Ca^{2+} nas terminações pré-sinápticas, reduzindo a liberação de neurotransmissor.

A transecção da medula espinal em seres humanos leva a um período de choque espinal seguido de hiper-reflexia

Lesões da medula espinal podem causar grandes mudanças na intensidade dos reflexos espinais. Nos Estados Unidos, a cada ano, cerca de 11 mil pessoas sofrem lesões na medula espinal. Mais da metade dessas lesões produzem incapacitação permanente, incluindo déficits das funções sensoriais e motoras e perda do controle voluntário da função vesical e intestinal. Atualmente, cerca de 250 mil pessoas nos Estados Unidos possuem alguma incapacidade permanente por lesão da medula espinal.

Quando a medula espinal é transeccionada por completo, no período imediatamente após a lesão em geral ocorre uma redução ou uma supressão completa de todos os reflexos espinais abaixo do nível da transecção. Essa condição é conhecida como *choque espinal*. No decorrer das semanas e dos meses, os reflexos espinais retornam gradualmente e geralmente de forma exacerbada. Por exemplo, um leve toque da pele do pé provoca uma retirada flexora intensa da perna.

Os mecanismos subjacentes ao choque espinal e à recuperação são muito mal compreendidos. O choque inicial tem sido atribuído ao resultado da retirada repentina da influência facilitadora tônica do encéfalo. Vários mecanismos podem contribuir para a recuperação, inclusive o brotamento de terminações sensoriais aferentes e a hipersensibilidade da desnervação devido ao aumento do número de receptores pós-sinápticos.

Uma questão interessante é quanto ao período de recuperação do choque espinal, muito menor nos animais do que nos seres humanos. Nos primatas não humanos, o período de recuperação raramente é maior que uma semana; nos gatos e cachorros, ele dura apenas umas poucas horas. O período de recuperação mais longo para seres humanos possivelmente reflete a maior influência dos centros supraspinais sobre os circuitos reflexos espinais, o que, por sua vez, reflete a grande complexidade da locomoção bipedal. De fato, como será visto no próximo capítulo, nos seres humanos com lesão da medula espinal, a recuperação dos padrões locomotores automáticos é pequena se comparada com a recuperação nos mamíferos quadrúpedes.

Visão geral

Os reflexos são respostas motoras involuntárias, coordenadas e desencadeadas por um estímulo aplicado a receptores periféricos. Alguns reflexos resultam em movimentos para evitar situações potencialmente perigosas, enquanto outros adaptam padrões motores de forma automática para alcançar ou manter uma meta comportamental. A resposta efetiva causada por um reflexo depende de mecanismos que estabelecem a intensidade e o padrão de respostas de acordo com a tarefa e o estado funcional ou comportamental. Sabe-se pouco sobre os detalhes desses mecanismos, exceto que a modificação da transmissão sináptica nas vias reflexas espinais pelas sinalizações descendentes do encéfalo é considerada um fator importante.

Muitos grupos de interneurônios nas vias reflexas espinais também estão envolvidos na produção de movimentos complexos, como a locomoção, e na transmissão de comandos voluntários do cérebro. Além disso, alguns componentes das respostas reflexas, em especial as que envolvem os membros, são mediados por centros supraspinais, como os núcleos do tronco encefálico, o cerebelo e o córtex motor. Os reflexos podem ser facilmente integrados em comandos motores gerados centralmente em função da convergência da sinalização sensorial em sistemas interneuronais espinais e supraspinais envolvidos na iniciação dos movimentos. A compreensão dos detalhes desses eventos integrativos é um dos maiores desafios da pesquisa contemporânea sobre a regulação reflexa do movimento.

Devido ao papel importante dos centros supraspinais nas vias reflexas espinais, lesão ou doença do sistema nervoso central comumente resulta em alterações significantes na intensidade dos reflexos espinais. O padrão das alterações fornece um auxílio importante no diagnóstico de pacientes com distúrbios neurológicos.

Keir G. Pearson
James E. Gordon

Leituras selecionadas

Baldissera F, Hultborn H, Illert M. 1981. Integration in spinal neuronal systems. In: JM Brookhart, VB Mountcastle, VB Brooks, SR Geiger (eds). *Handbook of Physiology: The Nervous System*, pp. 509–595. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Boyd IA. 1980. The isolated mammalian muscle spindle. Trends Neurosci 3:258–265.

Dietz V. 1992. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. Physiol Rev 72:33–61.

Fetz EE, Perlmutter SI, Orut Y. 2000. Functions of spinal interneurons during movement. Curr Opin Neurobiol 10:699–707.

Jankowska E. 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 38:335–378.

Matthews PBC. 1991. The human stretch reflex and the motor cortex. Trends Neurosci 14:87–90.

Prochazka A. 1996. Proprioceptive feedback and movement regulation. In: L Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 89–127. New York: American Physiological Society.

Scott SH. 2008. Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217–1224.

Windhorst U. 2007. Muscle proprioceptive feedback and spinal networks. Brain Res Bull 73:155–202.

Wolpaw JR. 2007. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. Acta Physiol (Oxf) 189:155–169.

Referências

Appenteng K, Prochazka A. 1984. Tendon organ firing during active muscle lengthening in normal cats. J Physiol (Lond) 353:81–92.

Brown MC, Matthews PBC. 1966. On the sub-division of the efferent fibres to muscle spindles into static and dynamic fusimotor fibres. In: BL Andrew (ed). *Control and Innervation of Skeletal Muscle*, pp. 18–31. Dundee, Scotland: University of St. Andrews.

Cole KJ, Gracco VL, Abbs JH. 1984. Autogenetic and nonautogenetic sensorimotor actions in the control of multiarticulate hand movements. Exp Brain Res 56:582–585.

Crago A, Houk JC, Rymer WZ. 1982. Sampling of total muscle force by tendon organs. J Neurophysiol 47:1069–1083.

Ghez C, Gordon J, Ghilardi MF. 1995. Impairments of reaching movements in patients without proprioception. II. Effects of visual information on accuracy. J Neurophysiol 73:361–372.
Gossard JP, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H. 1994. Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hind limb extensor muscles in the cat. Exp Brain Res 98:213–228.
Granit R. 1970. *Basis of Motor Control.* London: Academic.
Hagbarth KE, Kunesch EJ, Nordin M, Schmidt R, Wallin EU. 1986. Gamma loop contributing to maximal voluntary contractions in man. J Physiol (Lond) 380:575–591.
Hoffmann P. 1922. *Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln.* Berlin: Springer.
Hulliger M. 1984. The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 101:1–110.
Hunt CC, Kuffler SW. 1951. Stretch receptor discharges during muscle contraction. J Physiol (Lond) 113:298–315.
Liddell EGT, Sherrington C. 1924. Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes). Proc R Soc Lond B Biol Sci 96:212–242.
Marsden CD, Merton PA, Morton HB. 1981. Human postural responses. Brain 104:513–534.
Matthews PBC. 1972. *Muscle Receptors.* London: Edward Arnold.
Mendell LM, Henneman E. 1971. Terminals of single Ia fibers: location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. J Neurophysiol 34:171–187.
Pearson KG, Collins DF. 1993. Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in model gastrocnemius activity during locomotor activity. J Neurophysiol 70:1009–1017.
Prochazka A, Hulliger M, Trend P, Dürmüller N. 1988. Dynamic and static fusimotor set in various behavioural contexts. In: P Hnik, T Soukup, R Vejsada, J Zelena (eds). *Mechanoreceptors: Development, Structure and Function,* pp. 417–430. New York: Plenum.
Schieppati M. 1987. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. Prog Neurobiol 28:345–376.
Schmidt RF. 1983. Motor systems. In: RF Schmidt, G Thews (eds), MA Biederman-Thorson (transl). *Human Physiology,* pp. 81–110. Berlin: Springer.
Sherrington CS. 1906. *Integrative Actions of the Nervous System.* New Haven, CT: Yale Univ. Press.
Swett JE, Schoultz TW. 1975. Mechanical transduction in the Golgi tendon organ: a hypothesis. Arch Ital Biol 113:374–382.
Vallbo ÅB. 1981. Basic patterns of muscle spindle discharge in man. In: A Taylor, A Prochazka (eds). *Muscle Receptors and Movement,* pp. 263–275. London: Macmillan.
Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919–957.
Wickens DD. 1938. The transference of conditioned excitation and conditioned inhibition form one muscle group to the antagonist muscle group. J Exp Psychol 22:101–123.

36

Locomoção

A capacidade de movimentar-se é essencial para a sobrevivência dos animais. Embora muitas formas de locomoção tenham evoluído – natação, voo, rastejamento e marcha –, todas utilizam movimentos rítmicos e alternantes do corpo e dos apêndices. Esse ritmo faz a locomoção parecer repetitiva e estereotipada. De fato, ela é controlada de modo automático por um nível relativamente inferior do sistema nervoso central, sem a intervenção de centros superiores. Entretanto, a locomoção ocorre com frequência em ambientes que não são familiares ou sob condições imprevisíveis. Os movimentos locomotores devem, portanto, ser continuamente modificados, normalmente de forma sutil, para adaptar padrões que seriam estereotipados de movimentos ao ambiente em que o animal se move.

O estudo do controle neural da locomoção deve tratar de duas questões fundamentais. Primeira, como um grupo de neurônios gera os padrões motores rítmicos associados aos movimentos locomotores? Segunda, como a informação sensorial ajusta a locomoção diante de eventos antecipados ou inesperados do ambiente? Neste capítulo, são tratadas ambas as questões, examinando-se os mecanismos neurais que controlam a marcha.

Embora a maior parte das informações sobre o controle neural da marcha tenha sido obtida do estudo da marcha em gatos, importantes conhecimentos também têm sido obtidos de outros animais, assim como de outros comportamentos rítmicos além da locomoção. Portanto, também será considerada a questão mais geral sobre como a atividade motora rítmica pode ser gerada e sustentada por redes de neurônios.

Várias informações críticas dos mecanismos neurais que controlam a marcha dos quadrúpedes foram obtidas há cerca de um século, quando foi evidenciado que a remoção dos hemisférios cerebrais de cães não abole a marcha e os animais descerebrados ainda são capazes de caminhar espontaneamente. Um desses animais foi observado, inclusive, erguendo-se sobre as patas posteriores para apoiar as patas anteriores sobre um portão na hora da alimentação. Foi descoberto, a seguir, que o passo das patas traseiras poderia ser induzido em cães e gatos após transecção completa da medula espinal. Os movimentos da marcha nessas *preparações espinais* (Quadro 36-1) são similares à marcha normal. A estimulação elétrica não rítmica da medula espinal seccionada evoca o ciclo dos passos a uma frequência

relacionada à intensidade da corrente de estimulação. Outra observação inicial importante foi a constatação de que o movimento passivo de um membro pelo experimentador poderia desencadear os movimentos da marcha em cães e gatos espinais, sugerindo que os reflexos proprioceptivos sejam cruciais na regulação do movimento.

Finalmente, em 1911, Thomas Graham Brown descobriu que contrações rítmicas alternadas podiam ser evocadas em músculos desaferentados do membro posterior, imediatamente após a transecção da medula espinal. Ele propôs, então, o modelo "meio-centro", pelo qual flexores e extensores se inibem reciprocamente, dando origem aos passos alternados da marcha. Quatro conclusões podem ser obtidas desses resultados iniciais.

1. Os comandos supraspinais não são necessários para produzir os padrões motores básicos da marcha.
2. O ritmo básico da marcha é produzido por circuitos neuronais localizados inteiramente na medula espinal.
3. Os circuitos espinais podem ser modulados por sinais descendentes tônicos do encéfalo.
4. As redes espinais geradoras de padrão não necessitam de aferência sensorial, mas são, entretanto, fortemente reguladas por aferências dos proprioceptores dos membros.

Durante quase meio século após esses estudos iniciais, poucas investigações visaram estabelecer os mecanismos neurais da locomoção. Em vez disso, as pesquisas sobre os sistemas motores se detiveram na organização das vias reflexas espinais e nos mecanismos de integração sináptica na medula espinal (ver Capítulo 35). A pesquisa contemporânea sobre o controle neural da locomoção data da década de 1960 e inclui dois principais sucessos experimentais. Primeiro, os padrões rítmicos das atividades motoras foram provocados em animais espinais com a aplicação de substâncias adrenérgicas. Segundo, a locomoção sobre uma esteira foi evocada em gatos descerebrados por estimulação elétrica de uma pequena região do tronco encefálico.

Quase ao mesmo tempo, registros eletromiográficos realizados em vários músculos do membro posterior de gatos intactos, durante a locomoção sem restrição, revelaram a complexidade do padrão locomotor e levantaram a questão importante sobre como os reflexos espinais são integrados com circuitos espinais intrínsecos para produzir o padrão locomotor. Pouco tempo depois, pesquisas sobre a locomoção em gatos espinais demonstraram a similaridade dos padrões locomotores em preparações espinais e em animais intactos, estabelecendo mais concretamente, portanto, a ideia de que a execução motora da locomoção é produzida primariamente por um sistema neuronal na medula espinal.

Uma sequência complexa de contrações musculares é necessária para a marcha

Com o propósito de examinar os padrões de contração muscular durante a locomoção, o ciclo dos passos em gatos e seres humanos pode ser dividido em quatro fases distintas: flexão (F), primeira extensão (E_1), segunda extensão (E_2) e terceira extensão (E_3) (Figura 36-2A). As fases F e E_1 ocorrem quando o pé está afastado do chão (*impulso* ou *balanço*), enquanto as fases E_2 e E_3 ocorrem quando o pé está em contato com o chão (*apoio*).

O balanço inicia com a flexão do quadril, do joelho e do tornozelo (fase F). Aproximadamente no meio do balanço, o joelho e o tornozelo iniciam a extensão, enquanto o quadril continua em flexão (fase E_1). A extensão do joelho e do tornozelo durante E_1 move o pé à frente do corpo e prepara a perna para aceitar o peso em antecipação ao contato no início do apoio. Durante o início do apoio (fase E_2), as articulações do joelho e do tornozelo se flexionam, mesmo que os músculos extensores estejam fortemente contraídos. Ocorre uma contração com alongamento dos músculos extensores do joelho e do tornozelo porque o peso está sendo transferido para a perna. A complacência como uma mola desses músculos à medida que ocorre a transferência do peso permite que o corpo se desloque suavemente sobre o pé, e é crucial para estabelecer um passo eficiente. Durante o final do apoio (fase E_3), o quadril, o joelho e o tornozelo estendem-se para fornecer uma força de propulsão para mover o corpo para a frente.

Os movimentos rítmicos das pernas durante a marcha são produzidos por contrações de muitos músculos. Em geral, as contrações dos músculos flexores ocorrem durante a fase F, enquanto as contrações dos músculos extensores ocorrem durante uma ou mais fases E. Entretanto, o ritmo e o nível de atividade diferem entre os diferentes músculos (Figura 36-2B). Por exemplo, um músculo flexor do quadril (iliopsoas) contrai continuamente durante as fases F e E_1, enquanto um músculo flexor do joelho (semitendinoso) contrai brevemente no início das fases F e E_2. Outra complexidade é que alguns músculos contraem tanto no balanço como no apoio. Assim, o padrão motor para a marcha não é meramente uma alternância entre flexão e extensão em cada articulação, mas uma sequência complexa de contrações musculares, cada uma acontecendo no tempo preciso e na proporção correta para atingir uma tarefa específica na locomoção.

O padrão motor para a marcha está organizado na medula espinal

A transecção da medula espinal de quadrúpedes causa inicialmente paralisia completa dos membros posteriores. Entretanto, a transecção não abole de forma permanente a capacidade dos membros posteriores de realizar movimentos da marcha: os passos do membro posterior frequentemente recuperam-se de forma espontânea em um período de umas poucas semanas, em especial se a transecção é feita em animais jovens. A recuperação da marcha em gatos adultos pode ser facilitada com treino diário em uma esteira, evocado por estimulação cutânea inespecífica da região do períneo.

Os registros eletromiográficos dos músculos do membro posterior durante a marcha nos gatos espinais crônicos são muito similares aos registros do caminhar nos animais normais. Muitas das respostas reflexas que ocorrem nos animais normais também podem ser evocadas nos animais espinais. Os animais espinais não são, contudo, capazes de manter o equilíbrio sobre a esteira. O controle adequado do equilíbrio requer sinalizações descendentes de centros do tronco encefálico, como dos núcleos vestibulares.

Quadro 36-1 Preparações utilizadas para o estudo do controle neural da locomoção

A literatura do controle neural da marcha nos quadrúpedes pode ser confusa porque diferentes preparações experimentais são utilizadas nos diferentes estudos. Além de animais intactos, gatos espinais e descerebrados costumam ser utilizados nos estudos dos mecanismos neurais do ritmo locomotor. Além disso, cada uma dessas preparações pode ser utilizada para duas estratégias experimentais distintas, desaferentação e imobilização, dependendo do objetivo da investigação. E, finalmente, as preparações com ratos e camundongos neonatais têm demonstrado sua utilidade para a análise das propriedades dos neurônios na geração do ritmo locomotor.

Preparações espinais

Nas preparações espinais, a medula espinal é transeccionada no nível torácico inferior (Figura 36-1A), isolando, assim, os segmentos que controlam a musculatura dos membros posteriores do restante do sistema nervoso central. Isso permite pesquisar o papel dos circuitos espinais na geração dos padrões rítmicos locomotores.

Nas preparações espinais *agudas*, substâncias adrenérgicas como L-DOPA (L-di-hidroxifenilalanina) e nialamida são administradas imediatamente após a transecção. Essas substâncias elevam o nível de noradrenalina na medula espinal e resultam na geração de atividade locomotora espontânea em cerca de 30 minutos após a administração. Clonidina, outra substância adrenérgica, permite que a atividade locomotora possa ser gerada em preparações agudas de medula espinal, mas somente se a pele da região perineal também for estimulada.

Nas preparações espinais *crônicas*, os animais são estudados por semanas ou meses após a transecção. Sem o tratamento com qualquer substância, a atividade locomotora pode retornar em poucas semanas após a transecção da medula. A função locomotora retorna de modo espontâneo nos filhotes, mas, nos gatos adultos, normalmente é necessário um treinamento diário.

Preparações com descerebração

Nas preparações usando descerebração, o tronco encefálico é completamente transeccionado no mesencéfalo, desconectando os centros prosencefálicos rostrais, em especial o córtex cerebral, dos centros espinais, nos quais o padrão locomotor está sendo gerado. Como os centros do tronco encefálico permanecem conectados à medula espinal, essas preparações permitem pesquisar o papel do cerebelo e das estruturas do tronco encefálico no controle da locomoção.

Duas preparações descerebradas costumam ser usadas. Em uma delas, o ritmo locomotor é gerado espontaneamente, enquanto na outra o ritmo é evocado por estimulação elétrica da região locomotora mesencefálica. Essa diferença depende do nível da descerebração. Nas *preparações pré-mamilares*, nas quais ocorre a marcha espontânea, o tronco encefálico é transeccionado desde a margem rostral do colículo superior até o plano imediatamente rostral aos corpos mamilares. Quando a transecção é feita caudalmente aos corpos mamilares, a *preparação pós-mamilar* ou *mesencefálica*, não ocorre marcha espontânea, sendo necessária estimulação elétrica da região locomotora mesencefálica para evocar a marcha (Figura 36-1B).

Quando o animal é apoiado em uma esteira motorizada, ambas as preparações resultam na locomoção com um padrão coordenado de passos dos quatro membros e o ritmo das passadas se adéqua à velocidade da esteira. A atividade motora pode ser registrada durante as passadas, e os nervos sensoriais podem ser estimulados com eletrodos implantados para examinar os mecanismos reflexos que regulam os passos.

Preparações com desaferentação

A visão inicial do controle neural da locomoção propunha que ela estivesse fundamentada em um "encadeamento" de reflexos: reflexos de estiramento sucessivos nos músculos flexores e extensores produziriam o ritmo básico locomotor. Essa visão foi refutada por Graham Brown, que demonstrou a geração dos padrões locomotores rítmicos mesmo após a remoção completa de todas as aferências sensoriais (desaferentação) dos membros em movimento.

A desaferentação é realizada por transecção de todas as raízes dorsais que inervam os membros. Como as raízes dorsais possuem apenas axônios sensoriais, a inervação motora aos músculos permanece intacta. As preparações com desaferentação foram úteis para a demonstração das capacidades da medula espinal isolada, mas raramente são utilizadas na atualidade, principalmente porque a perda de todas as aferências sensoriais tônicas reduz de modo drástico a excitabilidade dos interneurônios e dos neurônios motores da medula espinal. Ou seja, a redução artificial da excitabilidade dos neurônios pode ser mais decisiva nas mudanças no padrão locomotor após a desaferentação do que especificamente a perda de aferências sensoriais.

Preparações com imobilização

O papel das aferências proprioceptivas dos membros pode ser pesquisado de forma mais sistemática impedindo que a atividade dos neurônios motores resulte em algum movimento. Isso é obtido mediante a paralisação dos músculos com *d*-tubocurarina, um inibidor competitivo da acetilcolina, que bloqueia a transmissão sináptica na junção neuromuscular.

Quando a locomoção for desencadeada em tais preparações, com frequência referida como locomoção fictícia, os nervos motores dos músculos flexores e extensores disparam de forma alternada, mas sem a ocorrência de movimento, de modo que os aferentes proprioceptivos não são excitados fasicamente. Assim, o efeito dos reflexos proprioceptivos é removido, enquanto a aferência sensorial tônica fica preservada.

Como as preparações com imobilização permitem registros intracelulares e extracelulares dos neurônios da medula espinal, elas são utilizadas para examinar os eventos sinápticos associados com a atividade locomotora e a organização das vias centrais e reflexas que controlam a locomoção.

Preparação neonatal

A medula espinal é removida de um rato ou camundongo neonato (0 a 5 dias após o nascimento) e colocada em solução salina. Nesse meio, os neurônios motores do membro posterior gerarão descargas coordenadas de atividade quando forem expostos ao NMDA e à serotonina (Figura 36-1C). Essa preparação permite análise mais detalhada das localizações e funções de neurônios específicos envolvidos na geração do ritmo, assim como estudos farmacológicos do circuito gerador do ritmo.

A possibilidade de modificar geneticamente os neurônios da medula espinal de camundongos permite estudos sobre o funcionamento das classes de neurônios identificadas nesses animais.

Hemisfério cerebral
b′
Medula espinal
a′
b
Região locomotora mesencefálica
Nervos aos membros anteriores
a
Nervos aos membros posteriores

A Transecção da medula espinal
Extensores
Flexores
Apoio
Balanço

B Transecção do tronco encefálico
Tal
CS
CI
Cerebelo
RLM
CM
Medula espinal
1
2
10 mm

C Preparação de rato neonato
NMDA + 5-HT
L2
Direito
Esquerdo
L3
Direito
Esquerdo
3 s

Figura 36-1 **A.** A transecção da medula espinal de um gato no nível a-a′ isola os segmentos da medula com os nervos que se projetam aos membros posteriores. Esses membros mantêm a capacidade de locomoção sobre uma esteira imediatamente após a recuperação da cirurgia, se forem administradas substâncias adrenérgicas, ou umas poucas semanas depois da cirurgia, se o animal for exercitado regularmente na esteira. A transecção do tronco encefálico no nível b-b′ isola a medula espinal e a porção caudal do tronco encefálico dos hemisférios cerebrais.

B. Dependendo do nível exato de transecção do tronco encefálico, a locomoção ocorre de modo espontâneo (1) ou pode ser desencadeada por estimulação elétrica da região locomotora mesencefálica (**RLM**) (2). A RLM é uma pequena região do tronco encefálico situada próximo ao núcleo cuneiforme, cerca de 6 mm abaixo da superfície do colículo inferior (**CI**). (**Tal**, tálamo; **CS**, colículo superior; **CM**, corpo mamilar.)

C. A medula espinal é removida de um rato neonato e colocada em solução salina. A adição de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) ao meio causa salvas de disparos rítmicos dos neurônios motores que inervam os músculos do membro, como ilustrado nos registros das raízes nervosas do segundo (L2) e do terceiro (L3) segmentos lombares. Os registros intracelulares ou com fixação da membrana por pipeta de pequeno calibre (*patch clamp*) também podem ser feitos de neurônios lombares durante os períodos de atividade rítmica. (Adaptada, com permissão, de Cazalets, Borde e Clarac, 1995.)

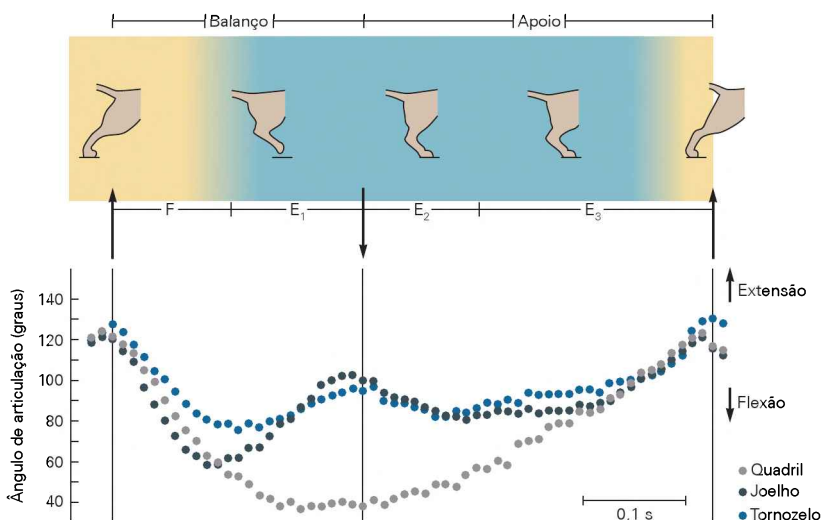
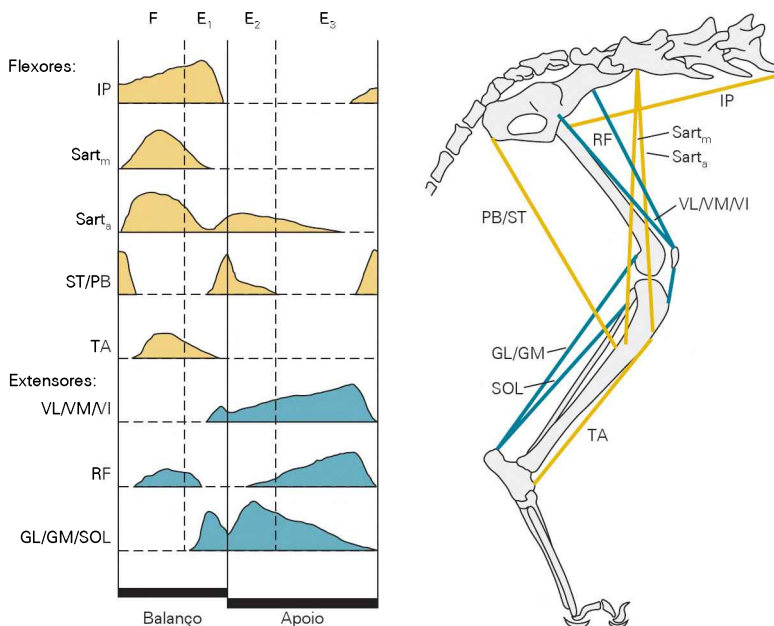



Figura 36-2 A marcha é produzida por padrões complexos de contrações dos músculos dos membros.

A. O ciclo da marcha está dividido em quatro fases: a fase flexora (F) e a primeira fase extensora (E_1) ocorrem durante o balanço, quando o pé está afastado do chão, enquanto a segunda (E_2) e a terceira fases extensoras (E_3) ocorrem durante o apoio, quando o pé faz contato com o chão. A segunda extensão caracteriza-se pela flexão do joelho e do tornozelo à medida que a perna começa a sustentar o peso do animal. Durante essa fase, ocorre a contração com alongamento (excêntrica) dos músculos extensores do joelho e do tornozelo. (Adaptada, com permissão, de Engberg e Lundberg, 1969.)

B. Perfis da atividade elétrica em alguns músculos flexores e extensores do membro posterior de gato durante a marcha. Embora os músculos flexores e extensores geralmente estejam ativos durante o balanço e o apoio, respectivamente, o padrão geral de atividade é complexo tanto em frequência como em amplitude. (**IP**, iliopsoas; **GL** e **GM**, gastrocnêmio lateral e medial; **BP**, bíceps posterior; **RF**, reto femoral; **Sart$_m$** e **Sart$_a$**, sartório medial e anterior; **SOL**, sóleo; **ST**, semitendíneo; **TA**, tibial anterior; **VL**, **VM** e **VI**, vasto lateral, medial e intermédio.)

A contração dos músculos flexores e extensores dos membros posteriores é controlada por redes mutuamente inibitórias

Pelos estudos de Graham Brown no início do século XX, sabe-se que a medula espinal isolada pode gerar descargas rítmicas de atividade recíproca nos neurônios motores flexores e extensores dos membros posteriores, mesmo na ausência de aferência sensorial (Figura 36-3). Graham Brown propôs que as contrações dos músculos flexores e extensores sejam controladas por dois sistemas de neurônios, ou *meio-centros*, que se inibem mutuamente (Figura 36-4B).

De acordo com Graham Brown, a atividade alterna-se entre os circuitos de meio-centros devido à fadiga das conexões inibitórias. Por exemplo, se dois meio-centros recebem sinais de entrada tônicos excitatórios, mas o meio-centro flexor recebe sinais de maior intensidade, os músculos flexores se contrairão, enquanto o meio-centro extensor estará inibido. Então, assim que a eferência inibitória fatigar, os sinais de saída do meio-centro extensor aumentarão, causando a inibição do meio-centro flexor e a contração dos músculos extensores até que sua eferência inibitória fatigue. Dessa forma, os músculos flexores e extensores controlados pelos dois meio-centros se contrairão e relaxarão alternadamente, contanto que os meio-centros recebam aferência excitatória tônica suficiente.

A hipótese do meio-centro recebeu apoio de estudos da década de 1960 sobre os efeitos nos gatos espinais da L-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA), um precursor dos neurotransmissores monoaminérgicos dopamina e noradrenalina. Após os gatos receberem L-DOPA, foram aplicadas breves salvas de estímulos elétricos às fibras sensoriais de pequeno diâmetro da pele e do músculo. Essas salvas de

Figura 36-3 A atividade rítmica da marcha é gerada por redes de neurônios da medula espinal. A existência de tais redes espinais foi demonstrada primeiro por Thomas Graham Brown, em 1911. Graham Brown desenvolveu um sistema de preparação experimental no qual as raízes dorsais foram cortadas de modo que a informação sensorial dos membros não pudesse alcançar a medula espinal. Um registro original do estudo de Graham Brown mostra que as contrações rítmicas alternadas do músculo flexor (tibial anterior) e do extensor (gastrocnêmio) do tornozelo iniciam imediatamente após a transecção da medula espinal.

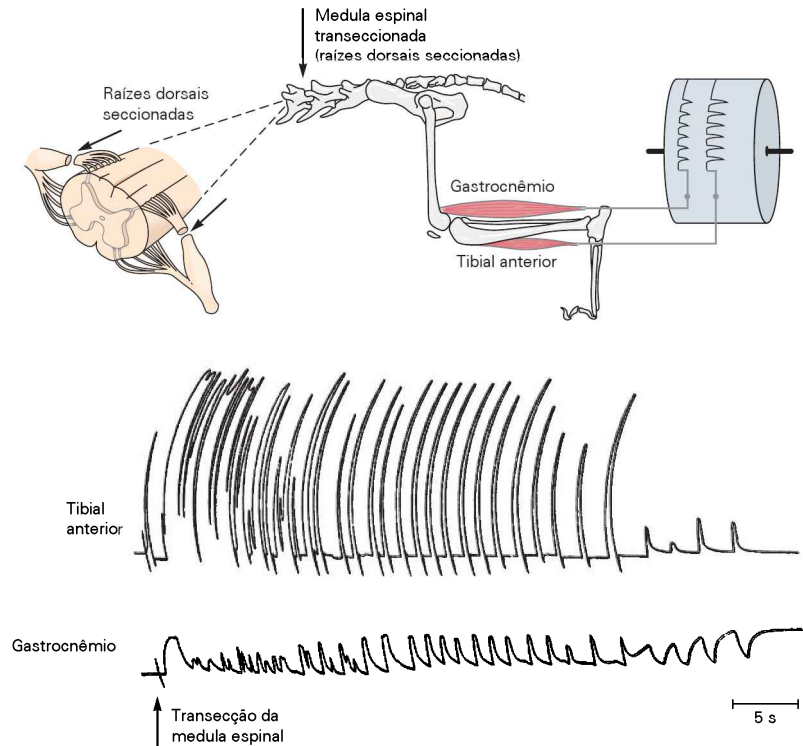
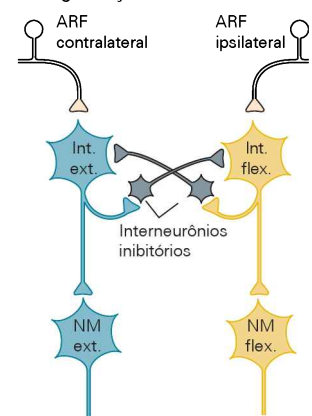
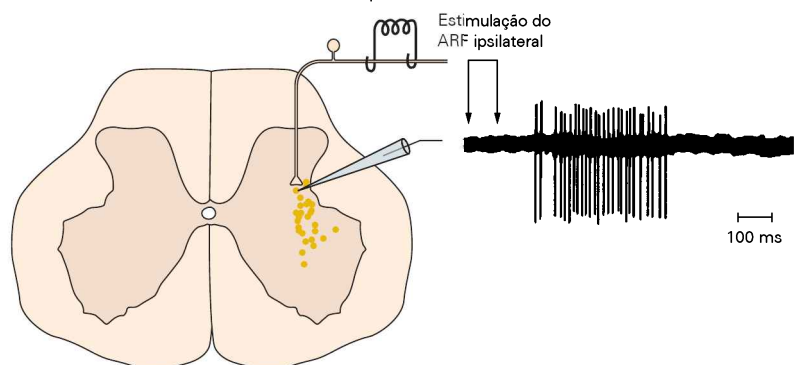



Figura 36-4 Atividade recíproca dos neurônios motores flexores e extensores.

A. Aferentes musculares e cutâneos de alto limiar ditos aferentes do reflexo flexor (ARFs) foram eletricamente estimulados nos gatos espinais tratados com L-DOPA (L-di-hidroxifenilalanina) e nialamida. A estimulação breve dos ARFs evocou uma sequência curta de atividade rítmica nos neurônios motores flexores e extensores. (Adaptada, com permissão, de Jankowska et al., 1967a.)

B. Interneurônios, mutuamente inibitórios, das vias que medeiam os reflexos de alta latência a partir da sinalização dos ARFs ipsilaterais e contralaterais. Essa organização "meio-centro" dos interneurônios flexores e extensores provavelmente intermedeie o ciclo da marcha.

C. A estimulação dos ARFs ipsilaterais evoca uma descarga de atividade de longa duração dos interneurônios meio-centros localizados na região intermediária da substância cinzenta. (Adaptada, com permissão, de Jankowska et al., 1967b.)

estímulos ocasionaram descargas de atividade de longa duração nos neurônios motores flexores ou extensores, dependendo se a estimulação era feita nos nervos ipsilaterais ou contralaterais. Os aferentes que produzem esses efeitos são chamados de *aferentes dos reflexos flexores*. Além disso, a administração de nialamida, uma substância que prolonga a ação da noradrenalina liberada na medula espinal, resulta, em geral, em sequências breves de atividade rítmica recíproca nos neurônios motores flexores e extensores (Figura 36-4A).

O sistema de interneurônios que gera as descargas da flexão foi observado inibindo o sistema de interneurônios que gera as descargas da extensão e vice-versa (Figura 36-4B). Esse aspecto organizacional é consistente com a teoria de Graham Brown de que os meio-centros que se inibem mutuamente produzem descargas de atividade alternante nos neurônios motores flexores e extensores. Os interneurônios que medeiam os padrões de descarga em resposta à estimulação dos aferentes dos reflexos flexores não foram plenamente identificados, mas podem incluir interneurônios da região intermediária da substância cinzenta do sexto segmento lombar. Os interneurônios dessa região produzem descargas de atividade prolongadas em resposta à estimulação breve dos aferentes dos reflexos flexores tanto ipsilaterais como contralaterais dos gatos espinais tratados com L-DOPA (Figura 36-4C).

Os geradores centrais de padrão não são guiados por aferência sensorial

As redes neuronais espinais capazes de gerar atividade rítmica motora na ausência de aferência rítmica dos receptores periféricos são chamadas de *geradores centrais de padrão* (Quadro 36-2). Devido principalmente ao fato de o sistema nervoso de mamíferos ser tão complexo, não se tem informação detalhada sobre o circuito neuronal e os mecanismos para a geração do ritmo pelos geradores centrais de padrão da medula espinal. Tem-se, entretanto, considerável conhecimento sobre as propriedades celulares, sinápticas e de rede dos geradores centrais de padrão nos invertebrados e vertebrados inferiores, os quais possuem sistema nervoso menos complexo que os mamíferos. Por exemplo, a análise realizada por Sten Grillner sobre o gerador central de padrão que controla a natação em lampreias tem fornecido considerável compreensão dos mecanismos da geração de ritmo nos sistemas motores dos vertebrados (Quadro 36-3).

Estudos recentes utilizando a medula espinal de ratos neonatos identificaram várias classes de interneurônios com atividade rítmica e demonstraram que alguns desses interneurônios podem gerar despolarizações de membrana que se mantêm (*potenciais em platô*) em resposta a aferências sinápticas fracas. Como essa propriedade ativa da membrana é considerada importante para a geração do ritmo nos sistemas mais simples, é provável que também contribua para a geração do ritmo na medula espinal de mamíferos.

Os circuitos espinais podem gerar padrões locomotores complexos

Os padrões locomotores gerados nos animais espinais com desaferentação ou imobilizados são, em geral, muito mais simples do que os padrões locomotores normais e, normalmente, consistem em descargas de atividades dos neurônios motores flexores e extensores (Figura 36-7A). Padrões locomotores mais complexos podem ser gerados em animais espinais imobilizados após um período de treinamento ou com a aplicação de substâncias como a 4-aminopiridina. Além disso, padrões locomotores elaborados podem ser produzidos nos neurônios motores do membro posterior de animais descerebrados após sua desaferentação (Figura 36-7B). Esses padrões lembram os registrados nos mesmos animais antes da desaferentação. Por fim, vários padrões podem ser gerados em animais descerebrados imobilizados, e esses padrões podem ser alterados de modo significativo por modificações do nível de aferência sensorial tônica (Figura 36-7C).

A partir dessas observações, fica evidente que a rede espinal geradora para cada membro pode produzir vários padrões motores. Quais padrões serão gerados depende de muitos fatores, como as aferências supraspinais e as sensoriais tônicas aos geradores espinais de padrões, assim como as substâncias utilizadas experimentalmente para iniciar o ritmo. Essa flexibilidade funcional pode ser explicada por um esquema no qual os meio-centros mutuamente inibitórios produzem um ritmo básico e estabelecem um padrão geral de atividade recíproca nos neurônios motores flexores e extensores, enquanto os detalhes do padrão temporal são estabelecidos por uma rede de interneurônios (a rede do padrão) conectando os meio-centros e os neurônios motores (Figura 36-7D).

A aferência sensorial dos membros em movimento regula a marcha

Embora a marcha seja automática, não é necessariamente estereotipada. Os mamíferos usam constantemente aferência sensorial para ajustar seus padrões de passadas em função de variações do terreno e para condições antecipadas ou inesperadas. Essa aferência é fornecida predominantemente por três sistemas sensoriais: visual, vestibular e somatossensorial. Os proprioceptores nos músculos e nas articulações fornecem informações sobre os movimentos do corpo e estão envolvidos na regulação automática dos passos. Os receptores cutâneos da pele, referidos, algumas vezes, como exteroceptores, ajustam os passos aos estímulos externos e também podem fornecer retroalimentação importante sobre os movimentos corporais.

A propriocepção regula o ritmo e a amplitude dos passos

Um dos indícios mais evidentes de que a sinalização somatossensorial dos membros regula o ciclo dos passos é que a velocidade dos passos nos gatos espinais e descerebrados está ajustada com a velocidade da esteira motorizada sobre a qual os animais se locomovem. A aferência sensorial regula especificamente a duração da fase de apoio. À medida que a velocidade dos passos aumenta, a fase de apoio fica mais breve, enquanto a fase do impulso fica relativamente constante. Essa observação sugere que alguma forma de aferência sensorial sinalize o fim da fase de apoio e permita, assim, o início da fase de impulso.

Sherrington foi o primeiro a propor que os proprioceptores dos músculos do quadril são os principais responsá-

Quadro 36-2 Geradores centrais de padrão

Um gerador central de padrão (CPG, de *central pattern generation*) é uma rede neuronal no sistema nervoso central que é capaz de gerar um padrão rítmico de atividade locomotora sem atividade sensorial fásica de receptores da periferia. Os CPGs têm sido identificados e analisados em mais de 50 sistemas motores rítmicos, incluindo os que controlam comportamentos diversos como a marcha, a natação, a alimentação, a respiração e o voo.

O padrão motor gerado por um CPG sob condições experimentais algumas vezes é muito similar ao padrão motor produzido durante o comportamento natural, como na natação da lampreia (ver Quadro 36-3), mas existem, com frequência, diferenças significativas. Sob condições naturais, o padrão básico produzido por um CPG normalmente é modificado por informação sensorial e sinalizações de outras regiões do sistema nervoso central.

A atividade motora rítmica gerada pelos CPGs depende de três fatores: (1) as propriedades celulares individuais de cada célula nervosa da rede, (2) as propriedades das conexões sinápticas entre os neurônios e (3) o padrão de interconexões entre os neurônios (Tabela 36-1). Substâncias moduladoras, geralmente aminas ou peptídeos, podem alterar as propriedades celulares e sinápticas, permitindo, portanto, que um CPG gere uma variedade de padrões motores.

Os CPGs mais simples contêm neurônios que disparam espontaneamente. Tais disparadores endógenos podem controlar os neurônios motores, e alguns neurônios motores são, eles próprios, disparadores endógenos. Disparadores são comuns em CPGs que produzem ritmos contínuos, como na respiração, sendo também encontrados em sistemas locomotores. A locomoção, entretanto, é um comportamento episódico, de modo que os disparadores dos sistemas locomotores devem ser regulados.

O disparo inicial frequentemente é induzido por aferência moduladora dos neurônios que se projetam aos sistemas geradores do ritmo. As aferências neuromoduladoras também podem alterar as propriedades celulares dos neurônios, de modo que despolarizações breves levam a despolarizações que se mantêm (potenciais em platô) e que duram mais tempo que as iniciais. Os neurônios com capacidade de gerar potenciais em platô têm sido encontrados em um grande número de CPGs e são essenciais para a geração de ritmo em alguns sistemas.

O ritmo nem sempre depende de disparos espontâneos e de potenciais em platô. Uma rede simples pode gerar atividade rítmica se os disparos de alguns neurônios puderem ser aumentados ou reduzidos de acordo com algum padrão temporal. Um processo é o rebote pós-inibitório, um breve aumento na excitabilidade de um neurônio após o término de sinais de entrada inibitórios. Dois neurônios que se inibem mutuamente podem oscilar de forma alternada se cada neurônio tiver a propriedade de rebote pós-inibitório.

Outros processos dependentes de tempo incluem a depressão sináptica, o retardo no início da atividade após uma despolarização (excitação com retardo) e diferenças no curso de tempo de ações sinápticas por meio de vias paralelas que conectam dois neurônios.

A maioria dos CPGs produz um padrão complexo de ativação de diferentes grupos de neurônios motores. Algumas vezes, o padrão pode ser dividido em uma série de fases distintas; mesmo dentro de uma fase, a atividade de diferentes neurônios motores pode ser separada temporalmente. A atividade em sequência dos neurônios motores é regulada por vários mecanismos. Talvez o mecanismo mais simples seja a inibição mútua; os interneurônios que disparam fora de fase um com o outro em geral estão acoplados reciprocamente por conexões inibitórias.

Outro mecanismo é a taxa de recuperação da inibição, a qual pode influenciar o tempo relativo do início da atividade em dois neurônios que foram liberados simultaneamente da inibição. E, por fim, a excitação mútua é um mecanismo importante para estabelecer o disparo sincronizado em um grupo de neurônios. As sinapses elétricas com frequência são empregadas para excitação mútua, em especial quando for necessária uma rápida salva de disparos de alta intensidade em um grupo de neurônios.

Tabela 36-1 Fatores constituintes das redes geradoras de ritmo

Propriedades celulares	Propriedades sinápticas	Padrões de conexão
Limiar	Sinal	Inibição recíproca
Relação frequência-corrente	Intensidade	Inibição recorrente
Adaptação da frequência de espigas	Curso temporal	Excitação e inibição paralela
Hiperpolarização pós-disparo	Transmissão (elétrica, química)	Excitação mútua
Excitação com retardo	Mecanismos de liberação (espiga, potenciais graduados)	
Rebote pós-inibitório		
Potenciais em platô	Potencias pós-sinápticos multicomponentes	
Salvas de disparos (endógenos, condicionais)	Facilitação/depressão (curta e longa duração)	

veis pela regulação da fase de apoio. Ele observou que a rápida extensão da articulação do quadril, mas não a das articulações do joelho e do tornozelo, levou às contrações dos músculos flexores do quadril de gatos e cães espinais crônicos. Estudos mais recentes têm mostrado que, ao se impedir a extensão do quadril de um membro, ocorre a supressão do passo daquele membro, enquanto o movimento rítmico do quadril pode determinar o ritmo locomotor, isto é, determina a frequência da eferência neural de acordo com o ritmo dos movimentos impostos por influência externa.

Quadro 36-3 Natação da lampreia

Um dos geradores centrais de padrão mais bem analisados é o da natação da lampreia. A lampreia nada por meio de contrações musculares alternadas dos dois lados de cada segmento corporal (Figura 36-5). Cada segmento contém uma rede neural capaz de gerar atividade rítmica alternada nos neurônios motores de cada lado (Figura 36-6).

De cada lado da rede, interneurônios excitatórios conectam-se a neurônios motores e a duas classes de interneurônios inibitórios, comissurais e locais. Os axônios dos interneurônios comissurais cruzam a linha média e inibem todos os neurônios na metade contralateral da rede, assegurando que, quando os músculos de um lado estiverem ativos, os músculos do outro lado estarão inativos. Os interneurônios inibitórios locais inibem os interneurônios comissurais do mesmo lado.

Vários mecanismos celulares e sinápticos estão envolvidos no início e no término da atividade de um lado da rede. Um mecanismo importante para iniciar a atividade é a abertura de canais receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Quando cessa a inibição provocada pelos interneurônios comissurais contralaterais, os receptores ionotrópicos do tipo NMDA de todos os neurônios ipsilaterais são abertos por uma despolarização breve (rebote pós-inibitório) e a dependência de voltagem dos canais leva a potenciais em platô.

A ativação de canais de Ca^{2+} de baixa voltagem reforça ainda mais a despolarização. O influxo de Ca^{2+} por esses canais e pelos receptores ionotrópicos tipo NMDA ativa os canais de K^+ dependentes de cálcio. O resultante aumento da condutância de K^+ encerra os potenciais em platô e contribui, assim, para o término da atividade.

Dois mecanismos adicionais contribuem para o término da atividade em cada metade da rede. Um mecanismo é uma diminuição progressiva na frequência de disparos dos neurônios que resulta da somação das pós-hiperpolarizações lentas. O outro é uma excitação com retardo dos interneurônios inibitórios locais. Quando excitados, esses interneurônios inibem os comissurais (Figura 36-6), removendo, assim, a inibição da metade contralateral da rede e permitindo que essa metade se torne ativa.

Ritmo em um animal intacto

1 2 3 4

Ritmo em uma medula isolada

1 2 3 4

Figura 36-5 A lampreia nada por meio de uma onda de contrações musculares que percorre um lado do corpo em direção caudal e a 180° graus fora de fase com outra onda similar que percorre o lado oposto do corpo. O padrão é evidente em registros eletromiográficos obtidos de quatro localizações ao longo do animal durante a natação normal. Um padrão similar é registrado de quatro raízes espinais em uma medula isolada. (Adaptada, com permissão, de Grillner et al., 1987.)

Tronco encefálico

Formação reticular do tronco encefálico

Medula espinal

I L E NM

Músculos do lado esquerdo

Músculos do lado direito

Figura 36-6 Cada segmento corporal da lampreia contém uma rede neuronal responsável pelo padrão motor naquele segmento. A atividade em cada rede segmentar é iniciada pela atividade de axônios glutamatérgicos descendentes da formação reticular do tronco encefálico. Os neurônios reticulospinais aumentam a excitabilidade de todos os neurônios em uma rede segmentar pela ativação de receptores glutamatérgicos dos tipos NMDA e não NMDA. De cada lado da rede, interneurônios excitatórios (**E**) conectam-se com neurônios motores (**NM**) e com duas classes de interneurônios inibitórios: comissural (**I**) e local (**L**). (Adaptada, com permissão, de Grillner et al., 1995.)

A Gato espinal imobilizado

B Marcha do gato descerebrado

C Gato descerebrado imobilizado

D Gerador do padrão locomotor

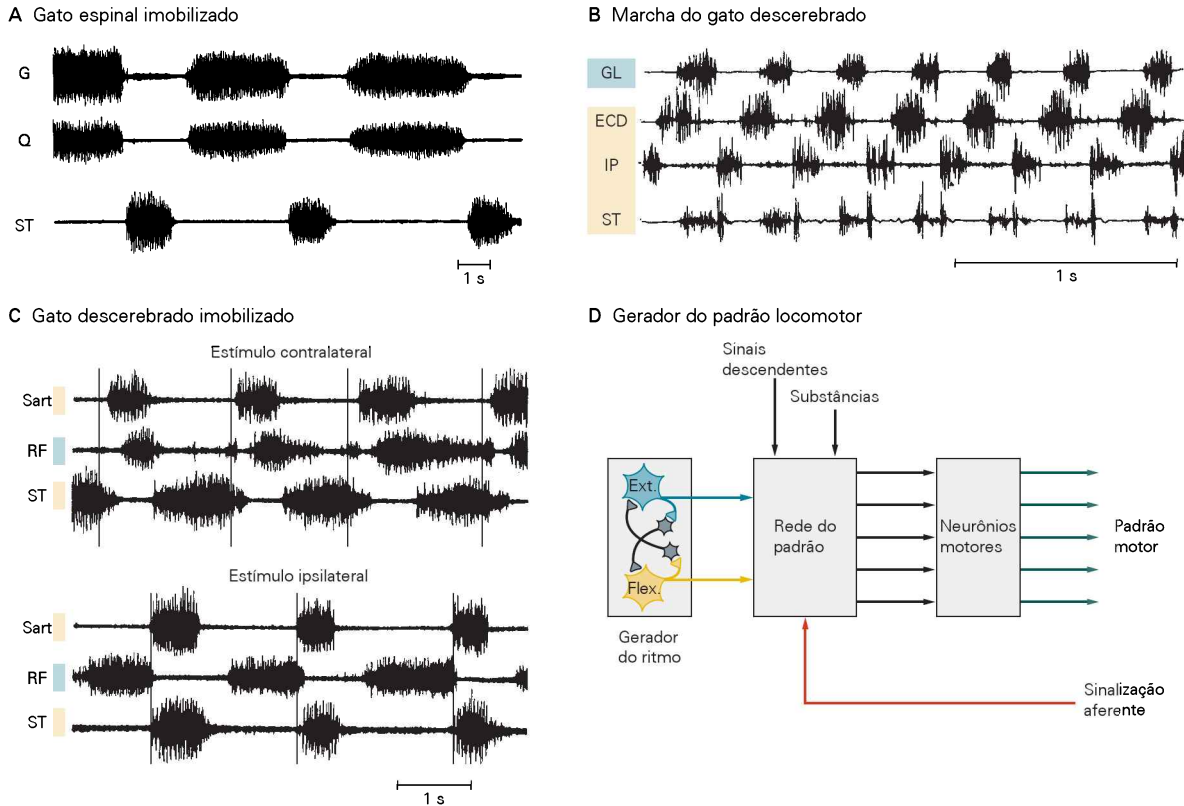



Figura 36-7 Padrões motores variados podem ser gerados sem aferência sensorial fásica.

A. Um padrão recíproco de atividade dos nervos que inervam os músculos flexores e extensores é visto no gato espinal imobilizado tratado com L-DOPA e nialamida. (**G**, gastrocnêmio; **Q**, quadríceps; **ST**, semitendíneo.) (Adaptada, com permissão, de Edgerton et al., 1976.)

B. Um padrão motor complexo é registrado em um gato descerebrado caminhando com desaferentação dos músculos dos membros posteriores. (**GL**, gastrocnêmio lateral; **ECD**, extensor curto dos dedos; **IP**, iliopsoas; **ST**, semitendíneo.) (Adaptada, com permissão, de Grillner e Zangger, 1984.)

C. Padrões motores fictícios são registrados em um gato descorticado imobilizado quando as patas ipsilateral ou contralateral são comprimidas. Os padrões são radicalmente diferentes. (**Sart**, sartório; **RF**, reto femoral; **ST**, semitendíneo.) (Adaptada, com permissão, de Perret e Cabelguen, 1980.)

D. Esta descrição esquemática de um gerador de padrão locomotor tem como base estudos recentes de locomoção fictícia em gatos descerebrados. O padrão rítmico básico é produzido por meio-centros flexores e extensores mutuamente inibitórios. Os interneurônios desses meio-centros controlam os neurônios motores através de sistemas intermediários de interneurônios (rede do padrão), que controlam a frequência da ativação das diferentes classes de neurônios motores. Sinalização descendente, substâncias ou sinalização aferente podem modificar o padrão temporal da atividade motora, alterando o funcionamento dos interneurônios da rede do padrão. (Adaptada, com permissão, de Rybak et al., 2006.)

Durante esse controle do ritmo, os neurônios motores flexores do quadril iniciam uma descarga de atividade em sincronia com a extensão do quadril (Figura 36-8A). As fibras aferentes que sinalizam o ângulo do quadril para o início do impulso surgem de fusos musculares dos flexores do quadril. Nos animais descerebrados, o estiramento desses músculos, visando simular o alongamento que ocorre no final da fase de apoio, inibe o meio-centro extensor e facilita, assim, o início da salva de atividade dos neurônios motores flexores durante a marcha (Figura 36-8B).

Outros sinais proprioceptivos importantes que regulam o ciclo dos passos se originam de proprioceptores dos músculos extensores. A estimulação elétrica das fibras sensoriais dos órgãos tendinosos de Golgi e dos fusos musculares prolonga a fase de apoio, com frequência retardando o início do balanço até que o estímulo tenha terminado (Figura 36-9A). As fibras sensoriais de ambos os tipos de receptores estão ativas durante o apoio.

A intensidade da sinalização dos órgãos tendinosos de Golgi está relacionada à carga exercida pelo membro. Os órgãos tendinosos de Golgi têm uma ação excitatória sobre os neurônios motores extensores do tornozelo durante a marcha, mas uma ação inibitória quando o corpo está em repouso (ver Capítulo 35). A consequência funcional dessa inversão reflexa é garantir que a fase do balanço não se inicie até que os músculos extensores estejam descarregados e que a força exercida por esses músculos esteja baixa, como é observado por uma diminuição da atividade dos órgãos tendinosos de Golgi. A descarga dos músculos extensores normalmente ocorre próximo ao final do apoio, quando o peso do animal é suportado pelos outros membros e os músculos extensores já estão encurtados e são incapazes, dessa forma, de produzir forças maiores.

Além de regular a transição do apoio para o impulso, a informação proprioceptiva oriunda dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi contribui significativamente

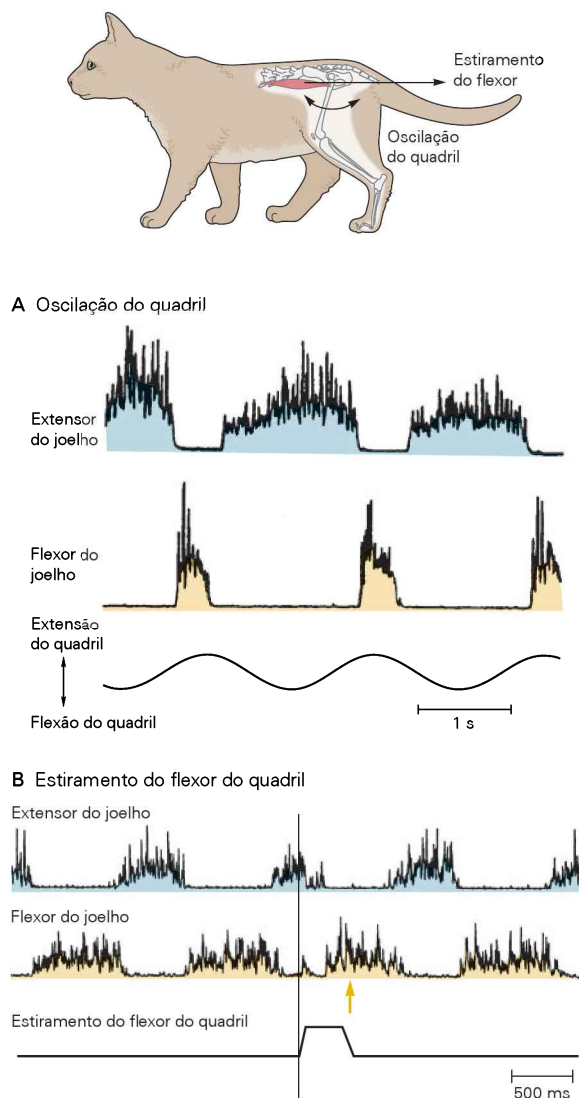



Figura 36-8 Informação sobre a extensão do quadril controla a transição do apoio ao balanço.
A. Em um gato descerebrado imobilizado, o movimento oscilatório em torno da articulação do quadril desencadeia um padrão locomotor fictício nos neurônios motores extensores e flexores do joelho. Os disparos do flexor, correspondendo à fase do balanço, são gerados quando o quadril está em extensão. (Adaptada, com permissão, de Kriellaars et al., 1994.)
B. Em um gato descerebrado que está caminhando, o estiramento do músculo flexor do quadril (iliopsoas) inibe a atividade extensora do joelho, permitindo que a atividade flexora do joelho inicie mais cedo. A **seta** no registro de flexão do joelho indica o início esperado da atividade flexora do joelho se o músculo flexor do quadril não tivesse sido estirado. A ativação das fibras sensoriais dos fusos musculares do flexor do quadril é responsável por esse efeito. (Adaptada, com permissão, de Hiebert et al., 1996.)

para a geração de salvas de atividade dos neurônios motores extensores. Uma diminuição dessa aferência sensorial nos gatos reduz em mais de 50% o nível de atividade extensora; nos seres humanos, estima-se que até 30% da atividade dos neurônios motores extensores do tornozelo sejam determinados pela retroalimentação dos músculos extensores.

Há pelo menos três vias excitatórias que transmitem a informação sensorial dos músculos extensores aos neurônios motores extensores: uma via monossináptica das fibras primárias (aferentes la) dos fusos musculares, uma via dissináptica das fibras primárias dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos (aferentes Ia e Ib), e uma via polissináptica das fibras primárias dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos que inclui interneurônios do gerador central de padrão (Figura 36-9B). A regulação contínua do nível de atividade do extensor pela retroalimentação proprioceptiva provavelmente permita o ajuste automático da força e do comprimento dos músculos extensores em resposta à diminuição ou ao aumento inesperado da carga ao membro.

A aferência sensorial cutânea permite o ajuste dos passos a obstáculos inesperados

Os receptores sensoriais cutâneos têm uma influência poderosa sobre o gerador central de padrão para a locomoção. Uma função importante desses receptores é detectar obstáculos e ajustar os movimentos dos passos para evitá-los. Um exemplo bem estudado é a reação de correção ao tropeço nos gatos. Um estímulo mecânico moderado aplicado ao dorso da pata durante a fase de impulso produz excitação dos neurônios motores flexores e inibição dos neurônios motores extensores, levando à rápida flexão da pata para afastá-la do estímulo e à elevação da perna na tentativa de dar um passo sobre o objeto. Como essa resposta corretiva é facilmente observada nos gatos espinais, ela deve resultar, em grande parte, de circuitos contidos inteiramente na medula espinal.

Um dos aspectos interessantes da reação de correção ao tropeço é que os movimentos de flexão corretiva são produzidos apenas se a pata for estimulada durante a fase de impulso. Um estímulo idêntico aplicado durante a fase de apoio produz a resposta inversa, excitação dos músculos extensores para reforçar a atividade extensora em curso. Essa ação extensora é apropriada; se um reflexo flexor fosse produzido durante a fase de apoio, o animal poderia cair, pois está sendo sustentado pelo membro estendido. Esse é um exemplo de uma *inversão reflexa dependente de fase*: um mesmo estímulo excita um grupo de neurônios motores durante uma fase da locomoção, mas ativa os neurônios motores antagonistas durante a outra fase.

Vias descendentes são necessárias para o início e para o controle adaptativo dos passos

Embora o padrão motor básico para a marcha seja gerado na medula espinal, o controle superior dos movimentos da marcha envolve muitas regiões do encéfalo, incluindo o córtex motor, o cerebelo e várias regiões do tronco encefálico. Muitos neurônios de cada uma dessas regiões estão ritmicamente ativos durante a atividade locomotora e participam, portanto, da produção do padrão motor normal. Cada região assume, entretanto, um papel diferente na regulação da função locomotora.

A regulação supraspinal da marcha pode ser dividida em três sistemas funcionais. Um deles ativa o sistema locomotor espinal, determina o início da locomoção e controla de forma global a velocidade da locomoção; outro ajusta

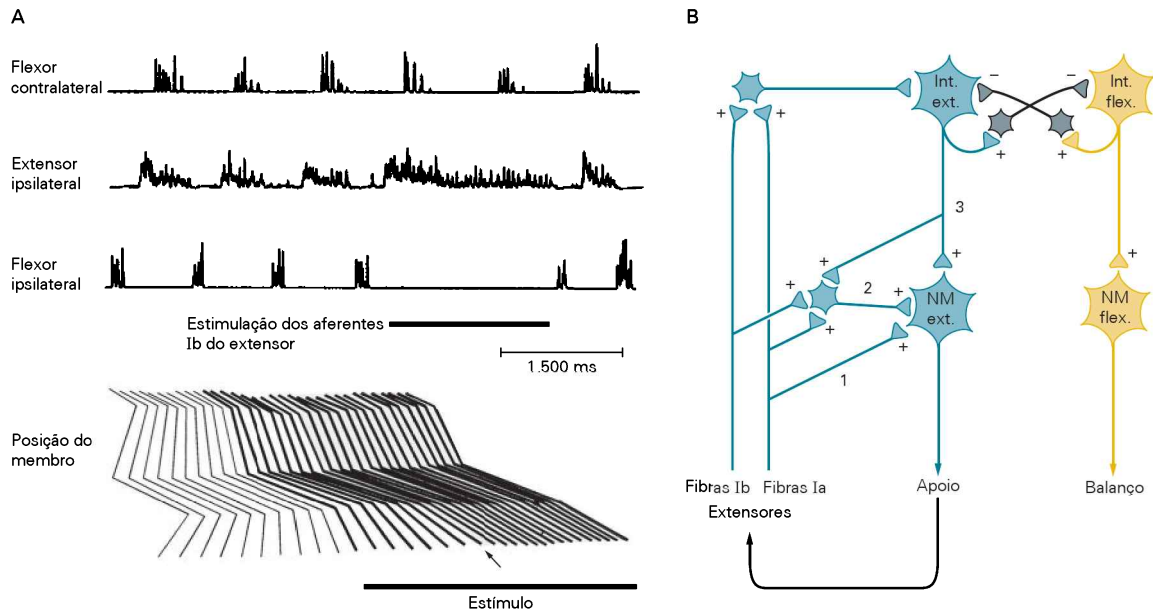



Figura 36-9 A fase do balanço da marcha inicia pela retroalimentação sensorial dos músculos extensores.

A. Em um gato descerebrado, a estimulação elétrica das fibras sensoriais do grupo I dos músculos extensores do tornozelo inibe o disparo dos flexores ipsilaterais e prolonga o disparo dos extensores ipsilaterais durante a marcha. O ritmo da atividade flexora contralateral não é afetado. A estimulação das fibras do grupo I dos extensores impede o início da fase do balanço, como pode ser visto na posição do membro durante a estimulação das fibras. A **seta** mostra o ponto em que a fase do balanço normalmente teria ocorrido se os aferentes extensores não tivessem sido estimulados. (Adaptada, com permissão, de Whelan, Hiebert e Pearson, 1995.)

B. Via aferente dos músculos extensores que regulam o apoio. Dois grupos mutuamente inibitórios de interneurônios extensores e flexores constituem um gerador central de padrão. A retroalimentação dos músculos extensores aumenta o nível de atividade dos neurônios motores extensores durante o apoio e mantém a atividade extensora enquanto os músculos extensores estiverem com carga. A retroalimentação ocorre através de três vias excitatórias (+): conexões monossinápticas das fibras Ia aos neurônios motores (**NMs**) extensores (**1**); conexões dissinápticas das fibras Ia e Ib (**2**); e uma via excitatória polissináptica através dos interneurônios extensores (**3**).

o padrão motor em resposta à retroalimentação dos membros; e o terceiro orienta o movimento do membro por informações visuais (Figura 36-10).

As vias do tronco encefálico determinam o início da marcha e controlam sua velocidade

Em seus estudos originais com gatos descerebrados, Mark Shik, Fidor Severin e Grigori Orlovsky observaram que a estimulação elétrica tônica da região locomotora mesencefálica desencadeia a marcha em animais descerebrados posicionados sobre uma esteira. A região locomotora mesencefálica está situada cerca de 6 mm ventralmente ao colículo inferior (Figura 36-11A), próxima ao núcleo cuneiforme. O ritmo do padrão locomotor está relacionado somente à intensidade da estimulação elétrica, e não ao padrão em si. Estimulação fraca produz uma marcha lenta, que acelera à medida que a intensidade de estimulação aumenta; estimulações progressivamente mais intensas resultarão no trote e, finalmente, no galope (Figura 36-11B).

A transição do trote para o galope é especialmente interessante porque envolve uma mudança de uma relação entre as pernas direita e esquerda *fora de fase* no trote para uma relação entre elas *em fase* no galope. Essa mudança na coordenação entre os membros também é observada na locomoção dos gatos espinais sobre uma esteira motorizada à medida que a velocidade da esteira aumenta. Portanto, a coordenação provavelmente seja realizada por circuitos locais da medula espinal.

Além da região locomotora mesencefálica, várias outras regiões encefálicas podem produzir locomoção quando estimuladas eletricamente. Elas incluem uma região locomotora subtalâmica e um núcleo da formação reticular pontina (núcleo pedunculopontino). A maneira como essas diferentes regiões do tronco encefálico interagem no controle normal da locomoção ainda não é conhecida.

Como as sinalizações das regiões locomotoras do tronco encefálico são transmitidas às redes de padrões da medula espinal? Devido ao fato de a administração de substâncias adrenérgicas ser muitas vezes suficiente para desencadear a marcha em animais espinais agudos, uma primeira hipótese era que a iniciação e a manutenção da atividade locomotora dependessem da atividade das vias noradrenérgicas descendentes do *locus ceruleus* ou da via descendente serotonérgica do núcleo da rafe. Contudo, como a atividade locomotora pode ser evocada após depleção de noradrenalina e serotonina, nenhuma dessas vias aminérgicas é essencial para a locomoção. A visão atual é de que esses neurotransmissores sejam moduladores que regulam a magnitude e a frequência da atividade dos neurônios motores da rede locomotora da medula espinal. Embora substâncias adrenérgicas possam desencadear os movimentos da marcha no animal espinal, os

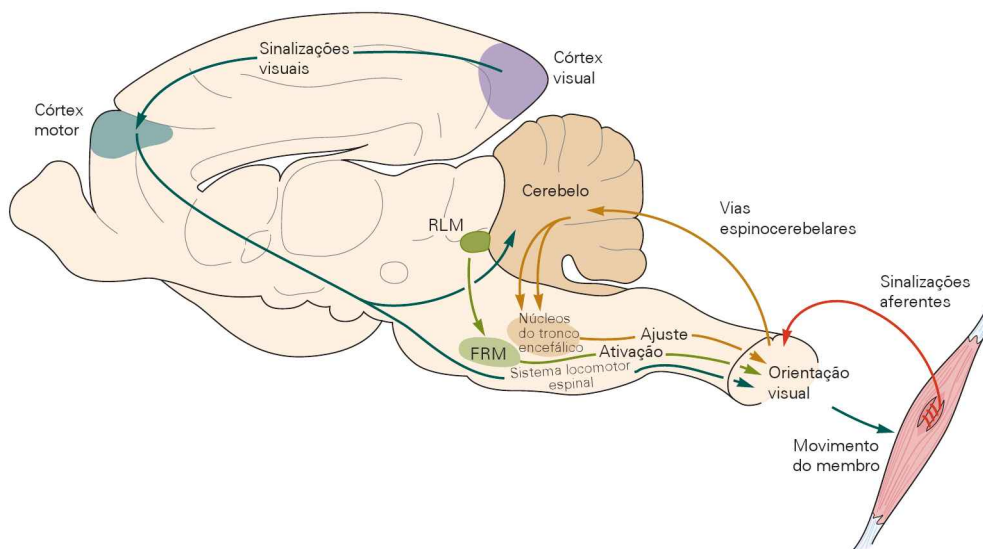



Figura 36-10 O tronco encefálico e o córtex motor controlam a locomoção. O sistema locomotor espinal é ativado por sinalizações da região locomotora mesencefálica (**RLM**) que são retransmitidas por neurônios da formação reticular medial (**FRM**). O cerebelo recebe sinais tanto de receptores periféricos como dos geradores centrais de padrão espinais e ajusta o padrão locomotor por meio de conexões com os núcleos do tronco encefálico. Informação visual conduzida ao córtex motor também pode modificar os movimentos locomotores.

neurônios aminérgicos não devem assumir essa função no contexto natural.

Indícios sobre a identidade do sistema descendente que desencadeia a atividade locomotora surgiram primeiro de estudos em ratos neonatos e em lampreias. Foi observado que a administração de agonistas dos receptores glutamatérgicos à medula espinal isolada inicia a atividade locomotora. Em gatos descerebrados, a administração de agonistas dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (*N*-metil-D-asparato) na medula espinal inicia a atividade locomotora de forma similar à evocada por estimulação elétrica da região locomotora mesencefálica. A aplicação de antagonistas dos receptores glutamatérgicos impede essa resposta. Essas observações sugerem que vias glutamatérgicas estejam envolvidas na iniciação da atividade locomotora.

Um número considerável de pesquisas tem se voltado para a identificação da origem e das projeções das vias descendentes que iniciam a atividade locomotora. Os geradores centrais de padrão na medula espinal não podem ser ativados diretamente por neurônios dos núcleos da região locomotora mesencefálica, pois os axônios desses neurônios não descem diretamente à medula espinal. Em vez disso, os neurônios motores mesencefálicos formam conexões com neurônios da formação reticular bulbar, cujos axônios se projetam na região ventrolateral da medula espinal (Figura 36-11A). Esses neurônios são excitados por estimulação da região locomotora mesencefálica, e a transecção dos seus axônios no funículo ventrolateral da medula espinal impede a iniciação da atividade locomotora em resposta à estimulação da região locomotora mesencefálica. Assim, as evidências até o momento indicam que as sinalizações que ativam a locomoção e controlam sua velocidade são transmitidas à medula espinal por neurônios glutamatérgicos com axônios que se projetam pela via reticulospinal ventral.

O cerebelo faz o ajuste fino dos padrões locomotores pela regulação da frequência e da intensidade da sinalização descendente

Lesão do cerebelo resulta em anormalidades marcantes nos movimentos locomotores, que incluem base de apoio mais ampla, falta de coordenação das articulações e alternância anormal entre os membros durante a marcha. Esses sintomas são chamados de *ataxia* (ver Capítulo 42). A marcha atáxica lembra o andar de um bêbado. Como a marcha atáxica é aparente nos pacientes com lesões cerebelares mesmo quando estejam caminhando sobre uma superfície plana, pode-se concluir que o cerebelo esteja envolvido na regulação de todos os movimentos da marcha.

O cerebelo recebe informação sensorial atualizada sobre os movimentos da marcha, assim como informação sobre o estado dos geradores centrais de padrão por meio de duas vias ascendentes. Para os membros posteriores do gato, essas vias são os tratos espinocerebelares dorsal e ventral. Os neurônios do trato dorsal são intensamente ativados por numerosos proprioceptores da perna e, assim, fornecem ao cerebelo informação detalhada sobre o estado mecânico dos membros posteriores. Os neurônios do trato ventral, por sua vez, são ativados primariamente por interneurônios do gerador central de padrão, provendo, assim, o cerebelo com informação detalhada sobre o estado da rede locomotora espinal. O cerebelo também recebe aferência do córtex motor e de outras regiões prosencefálicas relacionadas com funções locomotoras.

Acredita-se que o cerebelo compare os movimentos reais dos membros – sinalizações proprioceptivas do trato espinocerebelar dorsal – com os movimentos intencionados – os comandos centrais conduzidos pelo trato espinocerebelar ventral e por colaterais dos neurônios do trato corticospinal. Quando esses dois tipos de informações diferem, representando um erro, o cerebelo processa

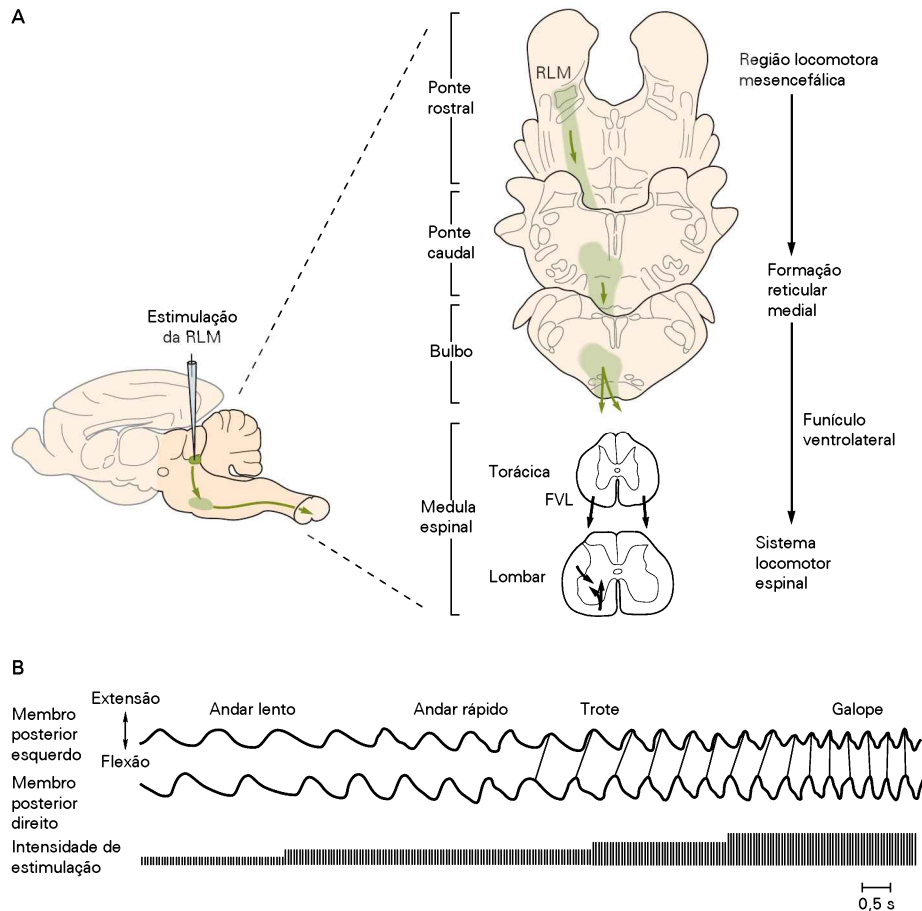



Figura 36-11 A região locomotora mesencefálica modifica os padrões locomotores.
A. A estimulação da região locomotora mesencefálica (RLM) excita interneurônios da formação reticular medial cujos axônios descem pelo funículo ventrolateral (FVL) ao sistema locomotor espinal. (Adaptada, com permissão, de Mori et al., 1992.)

B. Quando a intensidade da estimulação da região locomotora mesencefálica de um gato descerebrado que caminha na esteira é aumentada gradativamente, o tipo de passo e a frequência do ciclo de passos mudam desde um caminhar lento até o trote e finalmente o galope. À medida que o gato progride do trote ao galope, os membros posteriores mudam de um padrão alternado para um padrão de flexões e extensões simultâneas.

as sinalizações corretivas e as envia a vários núcleos do tronco encefálico.

Durante a marcha, o cerebelo influencia vários núcleos do tronco encefálico, incluindo os núcleos vestibulares, o núcleo rubro e os núcleos da formação reticular bulbar. As sinalizações do cerebelo aos núcleos vestibulares durante a marcha são utilizadas, provavelmente, para regular o equilíbrio por meio da integração da informação sobre a posição e o movimento da cabeça, detectada pelo sistema vestibular, com a informação proprioceptiva que sinaliza os movimentos dos membros.

O córtex motor utiliza informação visual para controlar os movimentos precisos da marcha

A marcha normal é guiada regularmente pela visão, e o córtex motor é essencial para os movimentos visualmente guiados. Lesões experimentais do córtex motor não suprimem a marcha dos animais em superfícies planas ou mesmo levemente inclinadas, mas dificultam de forma grave as tarefas que requerem alto nível de coordenação visuomotora, como andar sobre os degraus de uma escada de mão colocada na horizontal, andar sobre uma série de barreiras ou sobre objetos isolados colocados sobre a cinta de uma esteira. Esse ato de "caminhar com habilidade" está associado a considerável modulação da atividade de um grande número de neurônios no córtex motor (Figura 36-12).

Muitos desses neurônios projetam-se diretamente à medula espinal e podem regular, assim, a atividade dos interneurônios do gerador central de padrão para a locomoção, adaptando, portanto, a frequência e a magnitude da atividade motora a uma tarefa específica. A estimulação elétrica do córtex motor ou do trato corticospinal em gatos normais caminhando influencia o ritmo da atividade locomotora; esses efeitos em geral são mais intensos do que os causados por estimulação de regiões do tronco encefálico.

O planejamento e a coordenação dos movimentos visualmente guiados envolvem o córtex parietal posterior

Quando seres humanos e outros animais se aproximam de um obstáculo em seu caminho, devem ajustar seus passos para contornar o obstáculo ou transpô-lo. Esses ajustes ini-

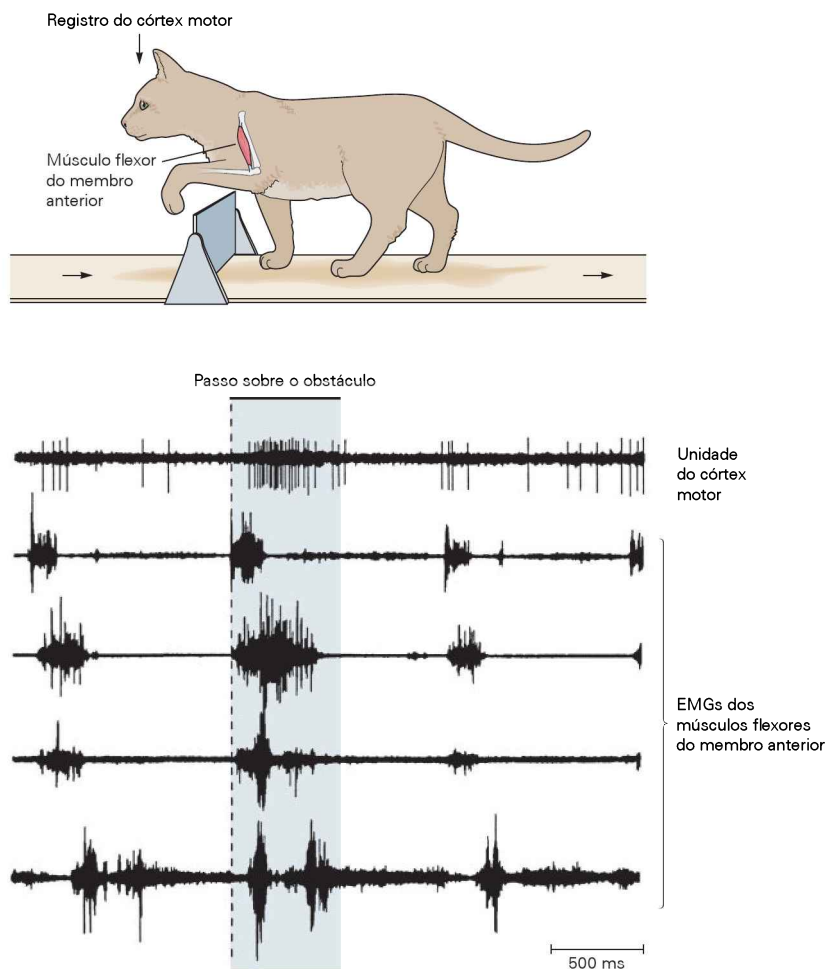



Figura 36-12 Os movimentos da marcha são adaptados por aferências visuais para o córtex motor. Quando um gato normal anda sobre um objeto visível fixo à cinta de uma esteira, os neurônios do córtex motor aumentam sua atividade. Esse aumento da atividade cortical está associado com a atividade aumentada dos músculos do membro anterior, como pode ser observado nos eletromiogramas (**EMGs**). (Adaptada, com permissão, de Drew, 1988.)

ciam dois ou três passos antes de se alcançar o obstáculo. Estudos de Trevor Drew e colaboradores mostraram que o córtex parietal posterior possui um papel essencial no planejamento desses ajustes.

Pequenas lesões nessa região determinam erros de posicionamento das patas dos gatos durante a marcha à medida que se aproximam de um obstáculo, assim como aumentam a probabilidade de que um ou mais membros toquem o obstáculo enquanto tentam transpô-lo. Registros do córtex parietal posterior identificaram grupos de neurônios que poderiam estar envolvidos no planejamento e na coordenação dos movimentos da marcha. Alguns neurônios aumentam sua atividade à medida que um animal se aproxima de um obstáculo, enquanto outros mantêm sua atividade enquanto o obstáculo está sob o animal antes de a pata posterior transpô-lo (Figura 36-13).

Informação visual sobre o tamanho e a localização de um obstáculo é processada durante a aproximação do obstáculo, e essa informação é estocada como memória de trabalho, uma forma de memória de curta duração, para guiar as pernas. A obstrução visual nos seres humanos a um passo antes do obstáculo não influencia a posição certa do pé sobre o obstáculo. Nos quadrúpedes, entretanto, a memória de trabalho é ainda mais necessária, porque o obstáculo não estará mais no campo visual quando os membros posteriores estiverem transpondo-o.

Muitos dos aspectos da memória de trabalho para guiar os membros têm sido estabelecidos recentemente em estudos com gatos. Os principais aspectos incluem o fato de que os membros anteriores devem transpor o obstáculo para que a memória seja estabelecida, assim como as trajetórias dos membros posteriores devem ser dimensionadas apropriadamente para a altura do obstáculo e para a posição das patas posteriores em relação ao obstáculo, e a memória persiste por muitos minutos sem declínio.

Os mecanismos neurobiológicos subjacentes a essa forma de memória ainda precisam ser estabelecidos, mas a persistência da memória parece depender de sistemas neuronais do córtex parietal posterior. Com lesões bilaterais do córtex parietal posterior medial, a memória é completamente abolida após uns poucos segundos (Figura 36-14). Associada a essa observação está a identificação, feita por Trevor Drew e colaboradores, de neurônios do córtex parietal posterior cuja atividade aumenta enquanto um obstáculo estiver sob o corpo do gato, com os membros anteriores de um lado e os posteriores do outro lado do obstáculo.

A marcha humana pode envolver geradores espinais de padrão

Diferente dos gatos e de outros quadrúpedes espinais, os seres humanos com transecção da medula espinal em

Registro de neurônios da área 5

A

B

Neurônio 1 da área 5

Espigas/s 25 0

Flexor do membro anterior

EMG

1 s

O primeiro membro anterior transpõe o obstáculo

150 Neurônio 2 da área 5

0

Flexor do membro anterior

1 s

O gato está com o corpo sobre o obstáculo

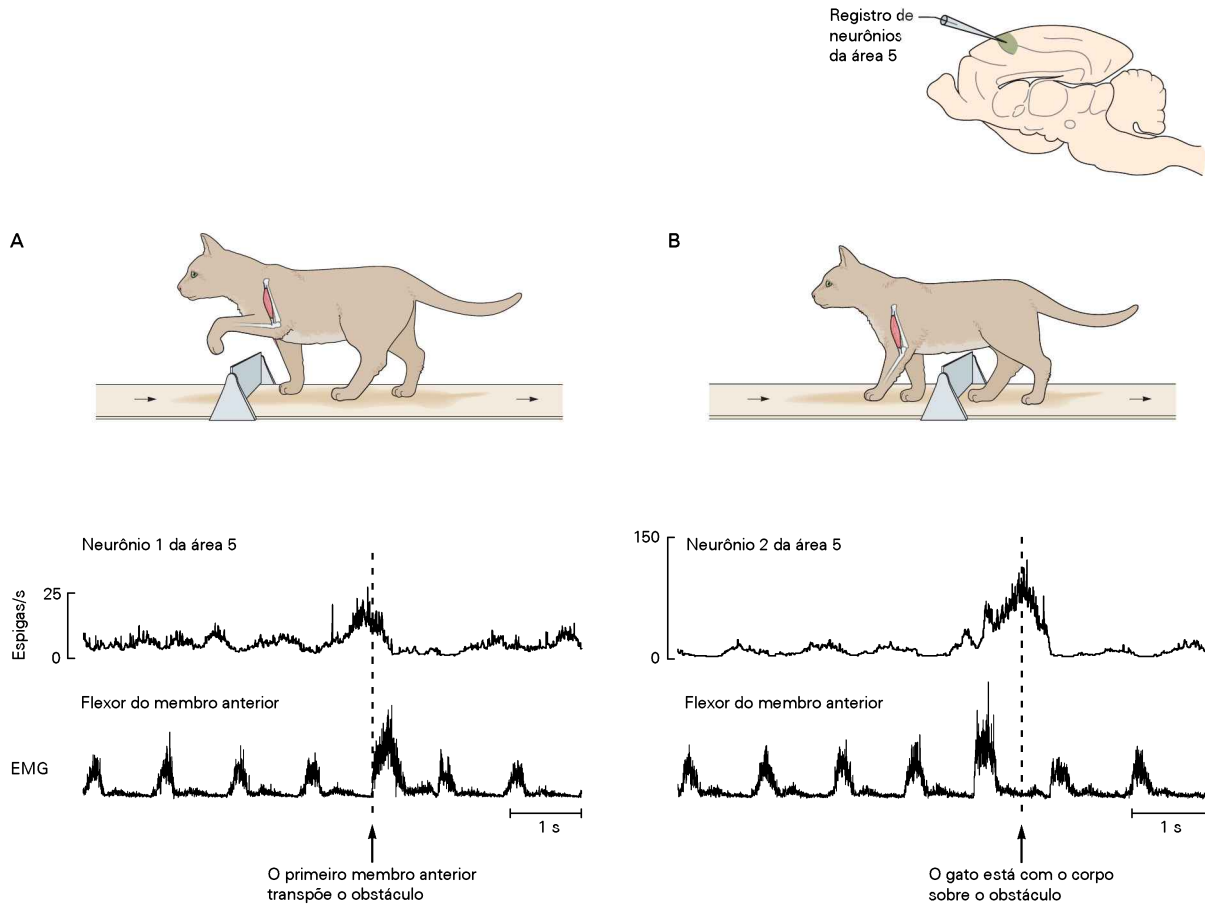



Figura 36-13 Neurônios da área 5 do córtex parietal posterior do gato estão envolvidos nas transformações visuomotoras para a marcha. (Adaptada, com permissão, de Drew et al., 2008.)

A. A atividade de um neurônio aumenta à medida que o animal se aproxima de um obstáculo e depois diminui no momento em que o membro anterior que está mais à frente inicia a transposição do obstáculo.

B. A atividade de um neurônio diferente aumenta após o primeiro membro anterior começar a transpor o obstáculo e fica em atividade máxima quando o gato estiver com o obstáculo sob o corpo, entre os membros anteriores e posteriores.

geral não são capazes de caminhar espontaneamente. Entretanto, algumas observações de pacientes com lesão da medula espinal se assemelham às descrições de gatos espinais. Em um caso notável, um paciente com transecção quase completa da medula espinal mostrou movimentos rítmicos, espontâneos e incontroláveis das pernas mediante a extensão do quadril. Esse comportamento é muito similar aos movimentos locomotores rítmicos dos gatos espinais crônicos. Em outro estudo com alguns pacientes com lesão grave da medula espinal, a marcha sobre uma esteira foi melhorada com clonidina, um agonista de receptor adrenérgico.

Evidências mais significativas da existência de redes espinais geradoras de ritmo em seres humanos vêm de estudos no desenvolvimento. Recém-nascidos humanos realizam os movimentos rítmicos da marcha, desde que sejam mantidos eretos e impelidos para a frente sobre uma superfície horizontal. Isso sugere firmemente que alguns dos circuitos neuronais básicos para a locomoção são inatos. Como os passos da marcha podem ocorrer em neonatos sem hemisférios cerebrais (anencefalia), esses circuitos devem estar localizados no tronco encefálico ou sem regiões mais caudais, talvez estando inteiramente na medula espinal.

Durante o primeiro ano de vida, à medida que os passos automáticos se transformam em um caminhar funcional, supõe-se que esses circuitos básicos passem a ficar sob controle supraspinal de duas maneiras. Primeiro, a criança desenvolve um controle voluntário da locomoção. A partir do que é conhecido sobre os mecanismos neuronais no gato, essa capacidade poderia depender de maturação das vias reticulospinais e de regiões do tronco encefálico que se projetam aos neurônios reticulospinais, como a região locomotora mesencefálica. Segundo, o padrão da marcha desenvolve-se gradualmente a partir de um padrão de flexão-extensão primitivo que gera pouco movimento de deslocamento efetivo para um padrão maduro de movimentos complexos. Novamente, com base nos estudos em gatos, parece plausível que essa adaptação reflita a maturação dos sistemas descendentes que se originam no córtex motor e nos núcleos do tronco encefálico e que são modulados pelo cerebelo.

Semelhanças entre a marcha dos quadrúpedes e dos seres humanos também têm sido encontradas em pacien-

Área 5 lesionada

A

Os membros anteriores já transpuseram o obstáculo; o obstáculo é removido → Pausa → Os membros posteriores são erguidos para transpor o obstáculo memorizado

B

Altura máxima do dedo (cm)

Duração da pausa (s)

● Pré-lesão
● Pós-lesão

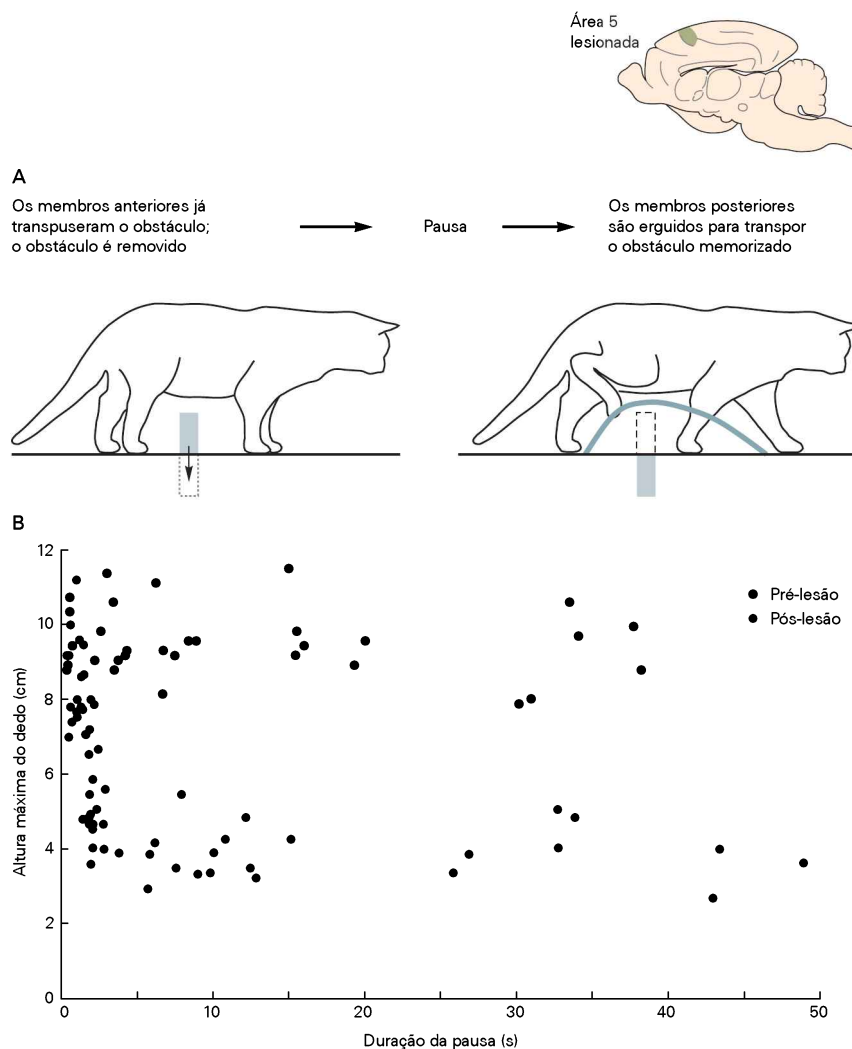



Figura 36-14 A memória de trabalho sobre um obstáculo fica prejudicada após lesão bilateral da área 5 do córtex parietal posterior de um gato que se locomove.

A. Um animal normal se desloca para a frente, dá um passo sobre um obstáculo e para. Enquanto o animal está parado, o obstáculo é removido. Quando o gato retoma a caminhada, os membros posteriores dão um passo alto o suficiente para transpor o obstáculo lembrado. A **linha cinza** traça a trajetória elevada de um dedo da pata posterior.

B. A altura máxima do dedo das patas posteriores está representada em relação à duração da pausa antes e alguns dias depois de lesão bilateral da área 5 do córtex parietal posterior. O prejuízo da memória está indicado pelo declínio da altura máxima do dedo para durações da pausa maiores que uns poucos segundos. (Adaptada, com permissão, de McVea et al., 2009.)

tes treinados após lesão da medula espinal. O treinamento diário recupera a marcha nos gatos espinais e melhora a marcha nos pacientes com lesões espinais crônicas. Nos pacientes com lesão completa da medula espinal, os padrões motores evocados em resposta aos movimentos rítmicos da perna também podem ser modificados com fisioterapia diária (Quadro 36-4). Dessa forma, as redes espinais para a locomoção nos seres humanos, assim como nos gatos, pode se adaptar.

Por essas observações, existe razão para crer que a marcha humana depende dos mesmos princípios gerais de organização neuronal que a marcha dos quadrúpedes: redes oscilatórias intrínsecas são ativadas e moduladas por outras estruturas encefálicas e por aferências sensoriais. Entretanto, a locomoção bípede humana difere da locomoção dos outros animais pelo fato de exigir demanda significativamente maior de sistemas descendentes que controlem o equilíbrio durante a marcha. De fato, a maturação dos sistemas que regulam o equilíbrio e os padrões da marcha é necessária para que a criança possa começar a andar sozinha ao final do primeiro ano. Ao contrário, os cavalos podem ficar em pé e andar em poucas horas após seu nascimento. É provável, portanto, que as redes espinais locomotoras dos seres humanos sejam mais dependentes de centros supraspinais do que as redes dos quadrúpedes. Essa dependência pode explicar, em parte, as relativamente poucas observações de movimentos espontâneos da marcha em seres humanos com lesão medular completa.

Quadro 36-4 Melhora do desempenho da marcha após lesão da medula espinal

Anualmente, cerca de 11 mil pessoas nos Estados Unidos sofrem lesão da medula espinal, o que, para muitas delas, resulta em perda permanente da sensibilidade, do movimento e da função autônoma. A devastadora perda de capacidades funcionais, junto com o enorme custo do tratamento e dos cuidados, cria uma necessidade urgente de métodos efetivos que restabeleçam a medula espinal lesionada e que facilitem a recuperação funcional.

Na última década, tem havido progresso considerável na pesquisa com animais, visando a regeneração de axônios de neurônios danificados da medula espinal e de axônios lesionados mais distantes do local da lesão. Em muitos casos, a regeneração dos axônios está associada a uma recuperação modesta da função locomotora. Entretanto, nenhuma dessas estratégias alcançou um estágio no qual já seja confiável a sua aplicação em seres humanos com lesão da medula espinal.

Portanto, o treinamento de reabilitação tem sido o tratamento preferido para os pacientes com lesão da medula espinal. Uma técnica especialmente bem-sucedida para melhorar a deambulação nos pacientes com lesão parcial da medula espinal é a realização de sessões repetidas de marcha sobre esteira com sustentação para o peso do corpo (Figura 36-15). Essa técnica está fundamentada na observação de que gatos espinais podem ser treinados para que possam andar com seus membros posteriores sobre uma esteira em movimento (ver Quadro 36-1).

Para os seres humanos, a sustentação parcial do peso corporal por meio de um sistema de amparo do corpo é crítica para o sucesso do treinamento; presume-se que isso facilite o treinamento dos circuitos da medula espinal reduzindo a necessidade de controle supraspinal da postura e do equilíbrio.

Embora a base neural para a recuperação da função locomotora com treinamento em esteira não seja conhecida, acredita-se que dependa da plasticidade sináptica dos circuitos espinais locais, assim como da transmissão bem-sucedida de, pelo menos, alguma sinalização de comandos encefálicos pelas vias descendentes preservadas.

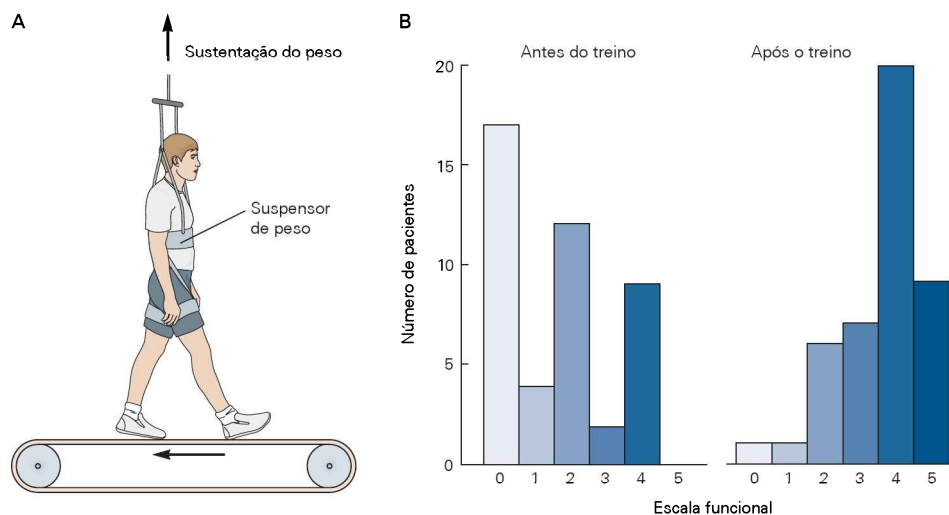



Figura 36-15 Treinamento em esteira melhora a função locomotora em pacientes com lesão parcial da medula espinal. (Adaptada, com permissão, de Wernig et al., 1995.)

A. Um paciente está com sustentação parcial do peso por um suspensor que ampara o corpo sobre uma esteira em movimento e realizando movimentos da marcha, sempre assistidos por fisioterapeutas.

B. A função locomotora melhorou em 44 pacientes com lesão crônica da medula espinal após receberem treinamento diário por 3 a 20 semanas. A escala funcional varia de 0 (incapacidade de extensão das pernas ou de andar) a 5 (marcha sem auxílio com mais de cinco passos).

Visão geral

A locomoção dos mamíferos envolve movimentos rítmicos do corpo e de dois ou mais membros. Esses movimentos dependem de regulação precisa da frequência e da intensidade das contrações de numerosos músculos. Os circuitos locais espinais, conhecidos como geradores centrais de padrão, podem produzir o padrão motor básico para a locomoção mesmo sem informação sensorial dos receptores periféricos. Diversos exemplos de geradores centrais de padrão têm sido analisados no âmbito celular, o que têm evidenciado ampla variedade de propriedades celulares, sinápticas e dos circuitos nessas redes locais.

Os geradores centrais de padrão são extremamente flexíveis; suas propriedades celulares e sinápticas podem ser modificadas por sinalizações moduladoras nas sinapses químicas. Seu funcionamento depende de como são ativados e do padrão de aferência sensorial que recebem.

Pesquisas contemporâneas sobre a locomoção dos mamíferos datam da década de 1960, quando duas importantes preparações experimentais com animais fo-

ram introduzidas. Nos animais descerebrados, a marcha pode ser iniciada por estimulação elétrica de um núcleo do tronco encefálico, a região locomotora mesencefálica. Na preparação espinal, a atividade locomotora gerada centralmente pode ser evocada após a administração de substâncias adrenérgicas.

Com a utilização dessas preparações, os pesquisadores têm confirmado e avançado nas noções fundamentais obtidas no início do século XX, ou seja, que o ritmo básico para a locomoção é gerado centralmente em redes espinais, que a transição da fase do apoio para a do balanço é regulada por sinais aferentes dos músculos flexores e extensores das pernas, e que os sinais descendentes do encéfalo regulam a intensidade da locomoção e modificam os movimentos da marcha de acordo com o terreno no qual o animal está caminhando.

Keir G. Pearson
James E. Gordon

Leituras selecionadas

Burke RE. 1999. The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. Exp Brain Res 128:263–277.

Clarac F, Pearlstein E, Pflieger J-F, Vinay L. 2005. The in-vitro neonatal rat spinal cord preparation: a new insight into mammalian locomotor mechanisms. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 190:343–357.

Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S. 2008. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. Brain Res Rev 57:199–211.

Fetz EE, Perlmutter SI, Orut Y. 2000. Functions of spinal interneurons during movement. Curr Opin Neurobiol 10:699–707.

Grillner S. 1981. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology,* Sect 1 *The Nervous System,* Vol. 2 *Motor Control,* pp. 1179–1236. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Grillner S, Wallen P. 2002. Cellular bases of a vertebrate locomotor system—steering, intersegmental and segmental coordination and sensory control. Brain Res Rev 40:92–106.

Marder E, Calabrese R. 1996. Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol Rev 76:687–717.

Pearson KG. 1993. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates. Annu Rev Neurosci 16:265–297.

Pearson KG. 2003. Generating the walking gait: role of sensory feedback. Prog Brain Res 143:123–129.

Rossignol S, Dubuc R, Gossard J-P. 2006. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. Physiol Rev 86:89–154.

Scott SH. 2008. Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217–1224.

Wolpaw JR. 2007. Spinal cord plasticity in acquisition and maintenance of motor skills. Acta Physiol (Oxf) 189:155–169.

Referências

Belanger M, Drew T, Provencher J, Rossignol S. 1996. A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection. J Neurophysiol 76:471–491.

Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA. 1994. Involuntary stepping after chronic spinal cord injury: evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. Brain 117:1143–1159.

Cazalets J-R, Borde M, Clarac F. 1995. Localization and organization of the central pattern generator for hindlimb locomotion in newborn rat. J Neurosci 15:4943–4951.

Douglas JR, Noga BR, Dai X, Jordan LM. 1993. The effects of intrathecal administration of excitatory amino acid agonists and antagonists on the initiation of locomotion in the adult cat. J Neurosci 13:990–1000.

Drew T. 1988. Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. Brain Res 457:181–187.

Edgerton VR, Grillner S, Sjüström A, Zangger P. 1976. Central generation of locomotion in vertebrates. In: RM Herman, S Grillner, PSG Stein, DG Stuart (eds). *Neural Control of Locomotion,* pp. 439–467. New York: Plenum.

Eide AL, Kjaerulff O, Kiehn O. 1999. Characterization of commissural interneurons in the lumbar region of the neonatal rat spinal cord. J Comp Neurol 403:332–345.

Engberg I, Lundberg A. 1969. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during un-restrained locomotion. Acta Physiol Scand 75:614–630.

Forssberg H. 1985. Ontogeny of human locomotor control. I. Infant stepping, supported locomotion and transition to independent locomotion. Exp Brain Res 57:480–493.

Forssberg H. 1979. Stumbling corrective reaction: a phase dependent compensatory reaction during locomotion. J Neurophysiol 42:936–953.

Graham Brown T. 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. Proc R Soc Lond B Biol Sci 84:308–319.

Graham Brown T. 1914. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. J Physiol (Lond) 48:18–46.

Grillner S, Deliagina T, Ekebuerg Ö, El Manira A, Hill RH, Lansner A, Orlovsky GN, Wallen P. 1995. Neural networks that coordinate locomotion and body orientation in lamprey. Trends Neurosci 18:270–280.

Grillner S, Wallén P, Dale N, Brodin L, Buchanan J, Hill R. 1987. Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in the lamprey. Trends Neurosci 10:34–41.

Grillner S, Zangger P. 1984. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. Acta Physiol Scand 120:393–405.

Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG. 1996. Contribution of hindlimb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. J Neurophysiol 75:1126–1137.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967a. The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurones of flexors and extensors. Acta Physiol Scand 70:369–388.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967b. The effect of DOPA on the spinal cord. VI. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from flexor reflex afferents. Acta Physiol Scand 70:389–402.

Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM. 1994. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. J Neurophysiol 71:2074–2086.

Lajoie K, Andujar J-E, Pearson K, Drew T. 2010. Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory. J Neurophysiol 103:2234–2254.

McVea DA, Pearson KG. 2006. Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. J Neurosci 26:1175–1178.

McVea DA, Taylor AJ, Pearson KG. 2009. Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. J Neurosci 29:9396–9494.

Mori S, Matsuyama K, Kohyama J, Kobayashi Y, Takakusaki K. 1992. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. Brain Dev 14:S109–S120.

Noga BR, Kriellaars DJ, Jordan LM. 1991. The effect of selective brain stem or spinal cord lesions on treadmill locomotion

evoked by stimulation of the mesencephalic or ponto-medullary locomotor region. J Neurosci 11:1691–1700.

Perret C, Cabelguen JM. 1980. Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. Brain Res 187:333–352.

Rybak IA, Shevtzova NA, Lafreniere-Roula M, McCrea DA. 2006. Modelling spinal circuitry involved in locomotion pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion. J Physiol (Lond) 577:617–639.

Sherrington CS. 1910. Flexor-reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing (cat and dog). J Physiol (Lond) 40:28–121.

Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN. 1966. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. Biophysics (Oxf) 11:756–765.

Thelen E. 1985. Developmental origins of motor coordination: leg movements in human infants. Dev Psychobiol 18:1–22.

Wernig A, Muller S, Nanassy A, Cagol E. 1995. Laufband therapy based on "rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. Eur J Neurosci 7:823–829.

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. 1995. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. Exp Brain Res 103:20–30.

37

Movimento voluntário: o córtex motor primário

As funções motoras estão localizadas no córtex cerebral

Muitas áreas corticais contribuem para o controle dos movimentos voluntários

- O controle motor voluntário parece requerer processamento em série
- A anatomia funcional das áreas motoras pré-centrais é complexa
- As conexões anatômicas das áreas motoras pré-centrais não validam uma organização estritamente seriada

O córtex motor primário assume um papel importante na geração dos comandos motores

- Os comandos motores são códigos de população
- O córtex motor codifica a cinemática e a cinética do movimento
- Os movimentos da mão e dos dedos são diretamente controlados pelo córtex motor
- As aferências sensoriais de mecanorreceptores somáticos têm funções na retroalimentação, nas correções antecipatórias e no aprendizado adaptativo
- O mapa motor é dinâmico e adaptável
- O córtex motor contribui para o aprendizado de habilidades motoras

Visão geral

"... A fisiologia dos movimentos é basicamente um estudo da atividade intencional do sistema nervoso como um todo."

— Gelfand et al., 1966

Uma das principais funções do sistema nervoso é comandar as interações intencionais do corpo com o ambiente. Compreender como o encéfalo efetua essa função é um dos maiores desafios das neurociências. Tendo em vista que grandes áreas do córtex cerebral estão envolvidas no controle motor voluntário, o estudo do controle cortical do movimento voluntário fornece uma compreensão importante sobre a organização funcional do córtex cerebral como um todo.

A evolução tem dotado os mamíferos de circuitos neurais adaptativos que permitem a interação de maneira sofisticada com o ambiente complexo no qual vivem. Padrões com possibilidades adaptativas dos movimentos voluntários conferem aos mamíferos vantagens notáveis na localização de alimentos, no acasalamento e na fuga de predadores, funções essas que aumentam o potencial de sobrevivência do indivíduo e de uma espécie.

A capacidade de utilizar os dedos, as mãos e os braços em ações voluntárias independentes da locomoção conferiu ainda mais vantagens aos primatas e, especialmente, aos seres humanos na exploração de seu ambiente. A maioria dos animais deve procurar por alimentos em seu habitat quando com fome. Os seres humanos, em comparação, também realizam o "forrageio", mas utilizando suas mãos para cozinhar uma refeição ou simplesmente para apertar as teclas do telefone e solicitar tele-entrega de comida. Os circuitos neurais responsáveis por tais comportamentos não locomotores surgiram a partir de circuitos filogeneticamente mais antigos, os quais controlam os membros anteriores nos comportamentos locomotores, e permanecem associados a esses circuitos.

Neste capítulo e no seguinte, será tratado do controle dos movimentos voluntários da mão e do braço nos primatas. Neste capítulo, são descritas as redes corticais que controlam os movimentos voluntários, em especial o papel do córtex motor primário na geração dos comandos motores. No capítulo seguinte, serão abordadas questões mais gerais sobre o controle cortical do comportamento motor voluntário, em especial sobre como o córtex cerebral organiza o aporte do fluxo de informação sensorial para orientar o movimento voluntário.

Os movimentos voluntários diferem dos reflexos e dos ritmos básicos locomotores de muitas maneiras importantes. Por definição, os comportamentos voluntários são intencionais – iniciados por uma decisão interna de agir –, enquanto os reflexos são disparados de forma au-

tomática em resposta a estímulos externos. Mesmo quando uma ação voluntária está dirigida a um objeto, como alcançar uma xícara, o motivo da ação não é o objeto, mas uma decisão interna de interagir com ele. A presença do objeto fornece apenas a oportunidade para a ação. As ações voluntárias envolvem escolhas entre alternativas, incluindo a escolha de não agir. Além disso, elas estão organizadas para alcançarem algum objetivo em um futuro próximo ou distante.

Os movimentos voluntários, em geral, têm uma associação lábil e dependente de contexto com as aferências sensoriais. O mesmo objeto pode evocar ações voluntárias distintas ou nenhuma resposta, dependendo do contexto no qual ele aparece. Ou seja, os circuitos neurais que controlam o comportamento voluntário são capazes de diferenciar entre as propriedades físicas de um objeto e sua relevância comportamental.

A natureza e a eficiência dos movimentos voluntários costumam melhorar com a experiência. O sistema motor pode aprender novas estratégias comportamentais ou novas reações a estímulos familiares para melhorar a resposta comportamental, podendo também aprender novas habilidades para enfrentar variações ou perturbações previsíveis do ambiente.

Dessa forma, o controle neural do movimento voluntário envolve muito mais do que a simples geração de um padrão determinado de atividade muscular. Esse controle também envolve processos que em geral são considerados mais de natureza sensorial, perceptiva e cognitiva. Como será visto, esses processos não estão compartimentalizados de forma rígida em diferentes estruturas ou populações neurais.

As funções motoras estão localizadas no córtex cerebral

Durante séculos, acreditou-se que o córtex cerebral humano fosse responsável apenas por funções mentais conscientes superiores. Em meados do século XIX, o neurologista inglês John Hughlings Jackson propôs a teoria controversa de que uma parte específica do córtex cerebral anterior ao sulco central teria um papel determinante no movimento. Ele chegou a essa conclusão a partir do tratamento de pacientes epilépticos cujas crises se caracterizavam por movimentos involuntários espasmódicos repetidos, que algumas vezes lembravam fragmentos de ações voluntárias propositadas.

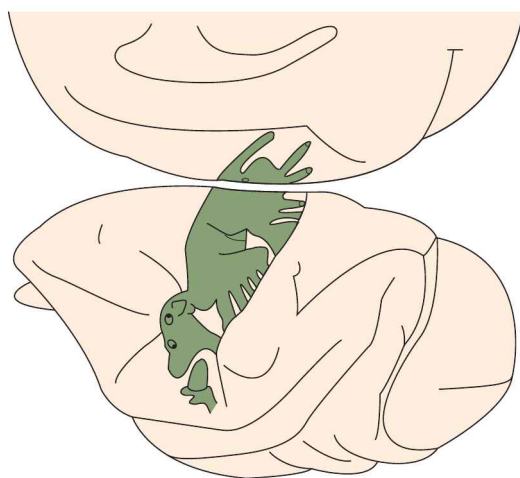
Durante cada episódio, as crises sempre se espalhavam para diferentes partes do corpo em uma sequência temporal fixa, que variava de paciente para paciente, em um padrão denominado *crise jacksoniana*. Jackson concluiu que a atividade neural paroxística gerada pelos focos epilépticos localizados próximo ao sulco central causava as crises involuntárias. Ele especulou que a progressão das crises ao longo do corpo resultaria do espalhamento de atividade paroxística por meio de pequenos grupos de neurônios localizados ao longo do sulco central, cada um deles controlando o movimento de uma parte diferente do corpo. A sugestão de Jackson de que uma região cortical limitada estaria envolvida no controle do movimento foi um forte argumento para a localização de diferentes funções em partes distintas do córtex cerebral. Suas observações, juntamente com os estudos contemporâneos de Pierre Paul Broca e de Karl Wernicke sobre os déficits de linguagem derivados de lesões corticais específicas, lançaram as bases para os estudos científicos contemporâneos sobre a função cortical.

Somente no final do século XIX, contudo, quando o aperfeiçoamento da anestesia e das técnicas de assepsia cirúrgica permitiu estudos experimentais diretos do córtex cerebral em sujeitos vivos, é que foi possível obter evidência experimental de que regiões específicas do córtex cerebral estavam envolvidas com funções motoras. Gustav Fritsch e Eduard Hitzig, de Berlim, e David Ferrier, da Inglaterra, demonstraram que a estimulação elétrica da superfície de uma área limitada do córtex de diferentes mamíferos anestesiados para cirurgia evocava movimentos de partes contralaterais do corpo. As correntes elétricas necessárias para evocar movimentos eram mais baixas quando eram aplicadas em uma faixa estreita ao longo da margem rostral do sulco central.

Seus experimentos demonstraram que, mesmo nessa estreita faixa de tecido, diferentes sítios possuem neurônios com funções distintas. A estimulação de locais adjacentes evocava movimentos de partes adjacentes do corpo, iniciando com o pé, a perna e a cauda medialmente, seguindo por tronco, braço, mão, face, boca e língua mais lateralmente. Quando eles lesionaram uma área cortical cuja estimulação tinha evocado movimentos de uma parte do corpo, o controle motor dessa parte ficou prejudicado ou foi perdido após o animal se recuperar da cirurgia. Esses primeiros experimentos mostraram que a faixa motora contém um mapa motor ordenado do lado contralateral do corpo e que a integridade desse mapa é necessária para o controle voluntário das partes correspondentes do corpo.

Na primeira metade do século XX, uma estimulação elétrica mais restrita permitiu que o mapa motor fosse definido com maior detalhe. Clinton Woolsey e colaboradores pesquisaram a organização funcional do córtex motor em várias espécies de mamíferos, enquanto Wilder Penfield e colaboradores testaram a estimulação de locais discretos de pacientes humanos neurocirúrgicos (Figura 37-1). Seus achados demonstraram que a mesma organização topográfica geral é conservada entre muitas espécies. Outra descoberta importante foi a de que o mapa motor não mostra uma representação proporcional do corpo. Em vez disso, as partes corporais que recebem controle mais preciso, como os dedos, a face e a boca, estão representadas no mapa motor por áreas desproporcionalmente grandes, que refletem a necessidade de um maior número de neurônios para um controle motor refinado.

Woolsey e Penfield reconheciam, contudo, que seus mapas motores simples ocultavam uma complexidade mais profunda. Atualmente, as regiões bem estudadas do mapa são as partes que controlam o braço e a mão. Estudos mais recentes de mapeamentos revelaram que os neurônios que controlam os músculos dos dígitos, das mãos e do antebraço estão mais concentrados em uma zona central, enquanto os neurônios que controlam os músculos mais proximais do braço estão localizados ao redor dessa zona central, como uma área em forma de ferradura

A Macaco

B Ser humano

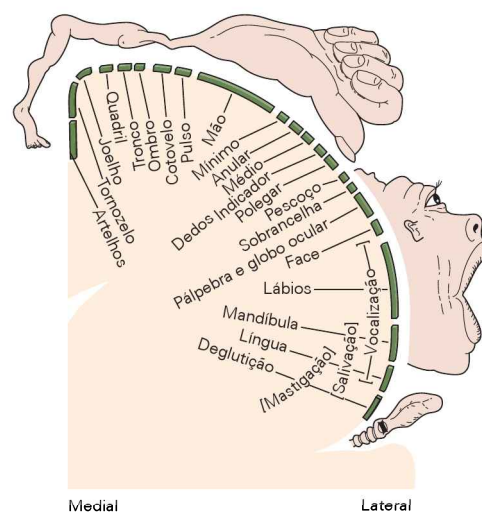



Figura 37-1 O córtex motor possui um mapa topográfico das eferências motoras às diferentes partes do corpo.
A. Estudos de Clinton Woolsey e colaboradores confirmaram que a representação das diferentes partes do corpo nos macacos segue um plano ordenado: a eferência motora para o pé e a perna é medial, enquanto para o braço, a face e a boca é mais lateral. As áreas do córtex que controlam o pé, a mão e a boca são muito maiores do que as regiões que controlam as outras partes do corpo.

B. Wilder Penfield e colaboradores demonstraram que o mapa do córtex motor humano possui a mesma organização geral mediolateral que no macaco. Entretanto, as áreas que controlam a mão e a boca são ainda maiores que nos macacos, enquanto a área que controla o pé é muito menor. Penfield enfatizou que este desenho ilustra o tamanho relativo da representação de cada parte do corpo no mapa motor; ele não pretendia, com isso, afirmar que cada parte do corpo é controlada por uma única parte exclusiva do mapa motor.

(Figura 37-2A). Além disso, nessas áreas com organização concêntrica do mapa motor do braço, existe uma extensa sobreposição de sítios de estimulação que determina contrações dos músculos que atuam em diversas articulações; de forma recíproca, cada músculo pode ser ativado pela estimulação de diferentes sítios amplamente dispersos (Figura 37-2B). Ademais, diferentes combinações de contrações musculares e de movimentos articulares podem ser evocadas por estimulação de diferentes sítios. Finalmente, conexões axonais horizontais locais ligam diferentes sítios, de modo a permitir que a atividade neural nos múltiplos locais de eferência no mapa possa ser coordenada durante a formação dos comandos motores.

Até agora, os estudos acerca dos detalhes finos do mapa motor do braço e da mão não revelaram qualquer elemento funcional repetitivo, análogo às áreas de dominância ocular e ao mapa em forma de "cata-vento" da preferência à orientação da luz do córtex visual. Entretanto, a complexa organização com vasta sobreposição do mapa motor do braço e a rede de conexões horizontais locais possivelmente forneça um mecanismo para coordenar as ações do membro como um todo, como um movimento de alcance para agarrar e manipular um objeto.

Muitas áreas corticais contribuem para o controle dos movimentos voluntários

O controle motor voluntário parece requerer processamento em série

Muito do que se faz diariamente envolve uma sequência de ações. Normalmente não se toma banho após terminar de se vestir ou não se coloca os ingredientes do bolo para assar no forno antes de misturá-los em uma massa. Parece lógico que a maioria das funções corticais também seja organizada em série.

Com base em estudos psicológicos indiretos, os processos neurais pelos quais o cérebro controla o comportamento voluntário estão comumente divididos em três estágios sequenciais. Primeiro, os mecanismos perceptivos geram uma representação sensorial unificada do mundo exterior e do indivíduo nele. Em seguida, os processos cognitivos utilizam essa réplica interna do mundo para decidir sobre o curso da ação. Finalmente, o plano motor selecionado é retransmitido aos sistemas de ação para ser executado (Figura 37-3A).

A etapa final, a execução do plano motor escolhido, também parece ser de natureza seriada. Em geral, essa etapa tem sido modelada como uma série de transformações sensório-motoras das representações de um movimento em diferentes arcabouços coordenados, progredindo desde uma descrição da forma geral do movimento até um detalhamento cada vez mais específico, culminando nos padrões de atividade muscular (Figura 37-3B).

De acordo com esse esquema em série, a operação de cada etapa em sequência é processada por uma população neuronal diferente. Cada população codifica aspectos ou parâmetros específicos do movimento desejado em um sistema específico de coordenadas, como a direção do movimento da mão no espaço ou os padrões das contrações e forças musculares. Essas várias populações estão conectadas em série, e somente a última delas nessa cadeia é que se projeta à medula espinal.

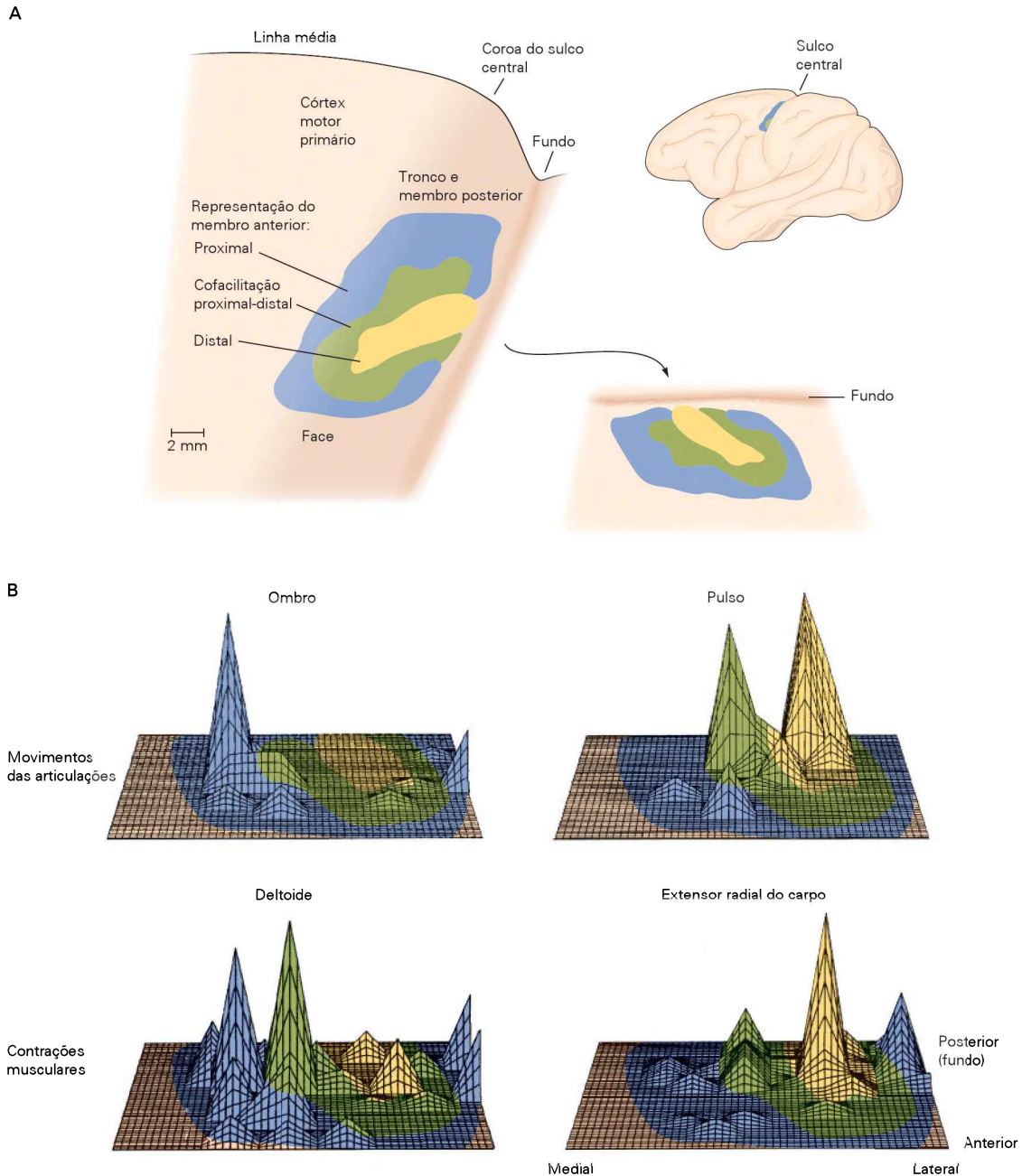



Figura 37-2 Organização interna do mapa motor do braço no córtex motor.

A. O mapa motor do braço nos macacos tem uma organização concêntrica, em formato de ferradura: os neurônios que controlam o braço distal (dedos e pulso) estão concentrados em uma área central (em **amarelo**) circundada por neurônios que controlam o braço proximal (cotovelo e ombro; em **azul**). As populações de neurônios que controlam as partes distais e proximais do braço se sobrepõem extensamente em uma zona de cofacilitação proximal-distal (em **verde**). A representação motora do braço localiza-se na margem anterior do sulco central (à **esquerda**) e também aparece na figura como um plano achatado e após rotação para um alinhamento aproximado com os mapas de microestimulação na parte B. (Reproduzida, com permissão, de Park et al., 2001.)

B. A microestimulação de vários sítios no mapa motor do braço pode produzir rotações da mesma articulação. Os neurônios que controlam os movimentos do pulso estão concentrados na zona central, enquanto os que regulam os movimentos do ombro estão distribuídos em torno da zona central, com algumas sobreposições entre as duas populações. Nesses mapas, a altura de cada pico é inversamente proporcional à corrente de estimulação: quanto mais alto o pico, menos corrente é necessária para produzir uma resposta. A distribuição e a sobreposição dos sítios de estimulação que evocam contrações dos músculos do ombro (deltoide) e do pulso (extensor radial do carpo) são ainda mais extensas que as dos sítios para rotações das articulações. As zonas de cores amarela, verde e azul desses mapas correspondem apenas aproximadamente às zonas funcionais identificadas no mapa motor na parte A. (Reproduzida, com permissão, de Humphrey e Tanji, 1991.)

A

Estímulo → Percepção → Cognição → Ação → Resposta

B

Intenção → Cinemática extrínseca → Cinemática intrínseca → Cinética → Resposta

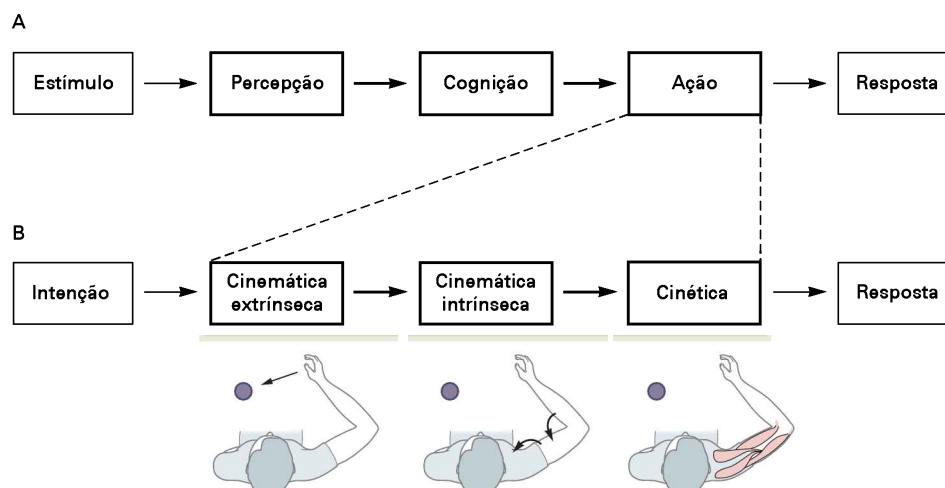



Figura 37-3 O controle cortical do comportamento voluntário parece estar organizado em uma série hierárquica de operações.
A. O controle cortical do comportamento voluntário tem sido dividido, em geral, em três estágios operacionais principais, por meio dos quais a percepção gera uma imagem interna neuronal sobre o mundo, a cognição analisa e reflete sobre essa imagem para decidir o que fazer, e toma-se uma decisão final que é retransmitida aos sistemas de ação para a execução. Entretanto, essa organização em série de três estágios está muito mais baseada em estudos psicológicos introspectivos do que em estudos neurofisiológicos diretos dos mecanismos neurais.
B. Presume-se que cada um dos três principais estágios operacionais envolva seus próprios processamentos em série. Por exemplo, supõe-se que o estágio "ação", que converte uma intenção em um movimento físico, envolva uma hierarquia de operações que transforma um plano geral em instruções progressivamente mais detalhadas acerca de sua realização. O modelo mostrado aqui, inspirado nos primeiros modelos de controladores para robôs multiarticulados, sugere que o cérebro planeje um movimento de alcance desejado realizando primeiro um cálculo da cinemática extrínseca do movimento (p. ex., localização do alvo, trajetória do deslocamento da mão a partir de uma posição inicial até o alvo), depois um cálculo da cinemática intrínseca requerida (p. ex., rotações das articulações) e, finalmente, a cinética causal ou dinâmica do movimento (p. ex., forças, torques e atividade muscular). (Ver também Figura 33-2.)

Como será visto neste e no próximo capítulo, esse modelo tem algum valor heurístico para descrever como o encéfalo está organizado para o controle do movimento voluntário, mas estudos neurofisiológicos diretos dos mecanismos neurais mostram que aderir estritamente a esses modelos de processamento em série é simplista e incorreto. Por exemplo, sabe-se que o encéfalo não possui uma única representação perceptiva do mundo (ver Capítulo 38). O esquema em série também implica erroneamente que o único papel do sistema motor é determinar quando, quantos e quais músculos contrair. Sabe-se agora que várias áreas motoras corticais também assumem um papel crítico na escolha efetiva de qual ação realizar, um processo que geralmente é considerado mais "cognitivo" do que "motor". Isso é descrito com mais detalhe no Capítulo 38.

A anatomia funcional das áreas motoras pré-centrais é complexa

No início do século XX, Alfred Campbell e Korbinian Brodmann dividiram o córtex cerebral humano em um grande número de áreas citoarquitetônicas com características anatômicas distintas. Eles observaram que o *córtex pré-central* nos giros imediatamente rostrais ao sulco central não possui as seis camadas características da maioria do córtex cerebral. Pela falta de uma camada granular média distinta, esse córtex foi chamado de *córtex agranular*. Brodmann e Campbell subdividiram o córtex pré-central nas partes rostral e caudal, as quais foram designadas áreas de Brodmann 4 e 6 (Figura 37-4).

Campbell propôs que essas duas regiões fossem áreas motoras funcionalmente distintas. Ele acreditava que a região caudal, ou *córtex motor primário*, controlasse o aparato motor da medula espinal e gerasse movimentos simples. A região rostral, argumentava, seria especializada em aspectos de ordem superior do controle motor e em movimentos mais complexos, de caráter condicional ou voluntário. Ele supunha que essas áreas influenciassem o movimento de maneira indireta, projetando-se ao córtex motor primário, e denominou-as, então, *córtex pré-motor*.

Alguns anos depois, Clinton Woolsey e colaboradores realizaram o mapeamento de áreas motoras corticais com estímulos elétricos e descobriram que os movimentos contralaterais do corpo podem ser evocados não apenas por estimulação elétrica do córtex motor primário, mas também por estimulação de uma segunda região em uma parte do córtex pré-motor na superfície medial do hemisfério cerebral conhecida, atualmente, como *área motora suplementar* (Figura 37-4B). O mapa motor das diferentes partes do corpo evocado por estimulação da área motora suplementar é menos detalhado que o mapa no córtex motor primário e não mostra a representação aumentada da mão e do antebraço, como a encontrada no córtex motor primário. A estimulação da área motora suplementar pode evocar movimentos de ambos os lados do corpo ou interromper movimentos voluntários em

A Ser humano

B Macaco

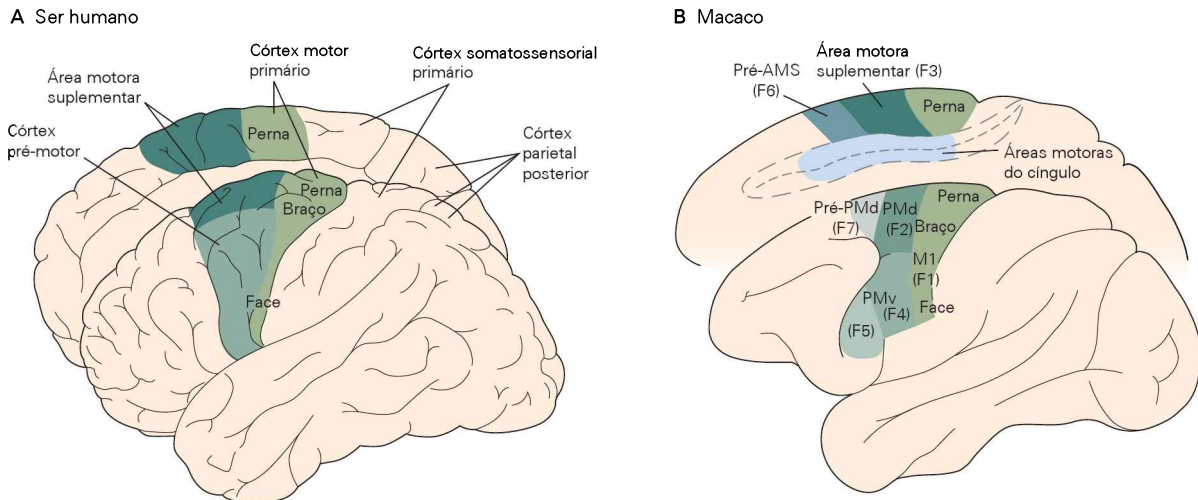



Figura 37-4 Múltiplas áreas do córtex cerebral são destinadas ao controle motor e muitas são somatotopicamente organizadas.

A. Com base em estudos histológicos do início do século XX, Korbinian Brodmann e Alfred Campbell, individualmente, dividiram o córtex pré-central de seres humanos em duas áreas citoarquitetonicamente distintas: o córtex motor primário (área de Brodmann 4) e o córtex pré-motor (área de Brodmann 6). Estudos subsequentes de Woolsey e colaboradores resultaram na subdivisão do córtex pré-motor nas metades medial e lateral, a área motora suplementar e o córtex pré-motor lateral, respectivamente. Desde esses estudos pioneiros, o córtex pré-motor humano e a área motora suplementar foram subdivididos em várias áreas funcionais menores, com áreas homólogas descritas nos primatas não humanos. A superfície medial do hemisfério é mostrada nesta figura, e em outras similares, como uma imagem especular.

B. Estudos mais recentes têm subdividido o córtex pré-motor dos macacos em um número maior de zonas funcionais com diferentes padrões de conexões anatômicas corticais e subcorticais e diferentes respostas neuronais durante várias tarefas motoras. Também foi descrita uma subdivisão funcional do córtex parietal detalhada de forma similar (não ilustrado). (**M1**, córtex motor primário; **Pré-AMS**, área motora pré-suplementar; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **Pré-PMd**, córtex pré-motor pré-dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral.)

curso, efeitos que raramente resultam de estimulação do córtex motor primário.

Estudos anatômicos e funcionais em seres humanos e primatas não humanos nos últimos 25 anos têm modificado radicalmente a visão de como o córtex pré-central está funcionalmente organizado. Primeiro, estudos de citoarquitetura demonstraram que a área 6 de Brodmann não é homogênea, mas consiste em várias subáreas distintas. Segundo, essas subáreas possuem conexões específicas entre si e com o restante do córtex cerebral. Terceiro, estudos funcionais revelaram que cada subárea controla separadamente movimentos de algumas ou de todas as partes do corpo e que as propriedades dos neurônios de cada subárea diferem de forma importante. Essas áreas são identificadas por duas nomenclaturas diferentes na literatura.

Em função disso, nos mapas vigentes do córtex pré-central, a área 6 de Brodmann normalmente está dividida em cinco ou seis áreas funcionais, além do *córtex motor primário* (ou área F1) na área 4 de Brodmann (Figura 37-4B). A área motora suplementar clássica, originalmente identificada por Woolsey na superfície cortical medial, atualmente é dividida em duas regiões funcionais. A parte mais caudal é a *área motora suplementar propriamente dita* (área F3), enquanto a área mais rostral é a *área motora pré-suplementar* (F6). A convexidade dorsal da área 6 de Brodmann divide-se nas partes caudal e rostral, chamadas de *córtex pré-motor dorsal* (F2) e *córtex pré-motor pré-dorsal* (F7), respectivamente. A convexidade ventral da área 6 de Brodmann também tem sido identificada como uma área funcional separada chamada de *córtex pré-motor ventral* e foi subdividida ainda em duas subáreas denominadas F4 e F5 (Figura 37-4B). Por fim, foram descritas recentemente mais três áreas motoras adicionais fora da área 6 de Brodmann, no córtex cingulado rostral.

A multiplicidade das áreas motoras corticais pareceria redundante se o seu único papel fosse iniciar ou coordenar a atividade muscular. Entretanto, sabe-se atualmente que os neurônios dessas áreas possuem propriedades únicas e interagem para realizar diversas operações que selecionam, planejam e geram ações apropriadas às necessidades e aos contextos internos e externos.

As conexões anatômicas das áreas motoras pré-centrais não validam uma organização estritamente seriada

Para compreender as funções dessas múltiplas áreas motoras pré-centrais no controle motor voluntário, é importante conhecer suas conexões entre si, com outras áreas corticais e suas projeções descendentes.

As áreas motoras corticais estão interconectadas por padrões complexos de projeções recíprocas, convergentes e divergentes, e não por simples conexões em série. A área motora suplementar, o córtex pré-motor dorsal e o córtex pré-motor ventral possuem conexões recíprocas organizadas somatotopicamente com o córtex motor primário, além de conexões entre si. O córtex motor primário e a área motora suplementar recebem sinais de entrada organizados somatotopicamente do córtex somatossensorial primário

e de partes mais rostrais do córtex parietal, enquanto as áreas pré-motoras dorsal e ventral estão conectadas reciprocamente com regiões progressivamente mais caudais, mediais e laterais do córtex parietal. Esses sinais de entrada somatossensoriais e parietais fornecem informação sensorial ao córtex motor primário e às regiões pré-motoras caudais para organizar e orientar os atos motores.

As áreas pré-suplementar e pré-motora pré-dorsal, ao contrário, não se projetam ao córtex motor primário e estão apenas fracamente conectadas com o lobo parietal. Elas recebem informação cognitiva de ordem superior por meio de conexões recíprocas com o córtex pré-frontal e podem, dessa maneira, estabelecer um controle mais arbitrário, dependente do contexto, sobre o comportamento voluntário.

Várias regiões motoras corticais se projetam em múltiplos tratos paralelos às áreas subcorticais do encéfalo e à medula espinal. A via eferente mais bem estudada é o *trato piramidal*, que se origina na camada cortical V de várias áreas corticais pré-centrais e parietais. As áreas pré-centrais incluem não apenas o córtex motor primário, mas também as áreas motora suplementar e pré-motoras dorsal e ventral. As áreas motora pré-suplementar e pré-motora pré-dorsal não enviam axônios à medula espinal; suas eferências descendentes alcançam a medula espinal indiretamente por projeções a outras estruturas subcorticais. As áreas parietais que contribuem com axônios descendentes ao trato piramidal incluem o córtex somatossensorial primário e as partes rostrais adjacentes dos lóbulos parietais superior e inferior.

Muitos axônios do trato piramidal decussam nas pirâmides e se projetam à medula espinal, constituindo o *trato corticospinal* (Figura 37-5A). Como várias áreas corticais contribuem com axônios no trato corticospinal, a visão tradicional do córtex motor primário como a "via final comum" do córtex cerebral à medula espinal está incorreta. Em vez disso, várias áreas pré-motoras e parietais podem influenciar a função motora espinal por suas próprias projeções corticospinais.

Muitos axônios corticospinais do córtex motor primário e das áreas pré-motoras nos primatas, e praticamente todos os axônios corticospinais nos outros mamíferos, terminam em conexões com interneurônios da região intermédia da medula espinal (Figura 37-5B). Esses interneurônios são componentes dos circuitos reflexos e dos circuitos geradores de padrão que produzem sinergias motoras estereotipadas e ritmos locomotores (ver Capítulo 36). Nos primatas, boa parte do controle exercido pelo córtex motor primário sobre os circuitos motores espinais e todo o controle das áreas pré-motoras são mediados indiretamente por meio dessas projeções corticais descendentes aos interneurônios espinais.

Nos primatas, as terminações de alguns axônios corticospinais chegam ao corno ventral da medula espinal (lâmina IX), onde se ramificam e também fazem contato com dendritos de neurônios motores espinais (Figura 37-6B; Figura 37-5B). Esses neurônios corticais que se projetam monossinapticamente são ditos *neurônios corticomotores*. Os axônios desses neurônios passaram, progressivamente, a constituir um componente mais numeroso no trato corticospinal ao longo da filogenia dos primatas, desde os prossímios aos macacos, grandes antropoides e seres humanos.

Os neurônios corticomotores dos macacos são encontrados somente na parte mais caudal do córtex motor primário que se situa na margem anterior do sulco central. Existe extensa sobreposição na distribuição dos neurônios corticomotores que se projetam aos grupos de neurônios motores espinais que inervam diferentes músculos (Figura 37-6A). Nos macacos, um número maior de neurônios corticomotores projeta-se aos grupos de neurônios motores que inervam os músculos dos dedos, da mão e do pulso do que aos que inervam as partes proximais do braço.

O terminal de um único axônio de um neurônio corticomotor, em geral, ramifica-se e forma terminações sinápticas sobre neurônios motores espinais de diversos músculos agonistas, podendo, ainda, influenciar a atividade contrátil de outros músculos por meio de sinapses com interneurônios espinais (Figura 37-6B, C). Esse padrão de terminações está organizado funcionalmente para produzir padrões coordenados de atividade em um *campo muscular* de músculos agonistas e antagonistas. Muito comumente, um único axônio de neurônio corticomotor excita diretamente os neurônios motores espinais que inervam vários músculos agonistas e suprime indiretamente a atividade de alguns músculos antagonistas por interneurônios inibitórios locais (Figura 37-6C). O fato de os neurônios corticomotores serem mais numerosos em seres humanos que em macacos pode ser uma das razões pelas quais as lesões do córtex motor primário resultam em um efeito devastador do controle motor nos seres humanos em comparação com os demais mamíferos (Quadro 37-1).

Embora os neurônios das várias áreas motoras corticais enviem axônios no trato corticospinal, o córtex motor primário tem o acesso mais direto aos neurônios motores espinais, incluindo as projeções monossinápticas dos neurônios corticomotores. Contudo, o trato corticospinal não é a única via para sinais de controle descendente aos circuitos motores espinais. A medula espinal também recebe sinais de entrada dos tratos rubrospinal, reticulospinal e vestibulospinal. Essas vias influenciam os movimentos por meio de terminações monossinápticas com interneurônios espinais e neurônios motores espinais.

Em resumo, uma organização estritamente em série do movimento voluntário implicaria um padrão de conexões em série entre as áreas corticais, desembocando no córtex motor primário, o qual então se projetaria à medula espinal. Contudo, na verdade, as múltiplas áreas motoras corticais pré-centrais e parietais estão interconectadas por uma rede complexa de projeções axonais recíprocas, divergentes e convergentes. Além disso, diversas áreas corticais projetam-se à medula espinal em paralelo às projeções do córtex motor primário. Por fim, além das projeções corticais, os circuitos motores espinais recebem sinais de entrada de diversos centros motores subcorticais.

O córtex motor primário assume um papel importante na geração dos comandos motores

Na década de 1950, Herbert Jasper e colaboradores foram os pioneiros na implantação crônica de microeletrodos e na obtenção de registros de animais alertas, executando com-

A

B

Córtex motor primário Área motora suplementar Áreas motoras do cíngulo

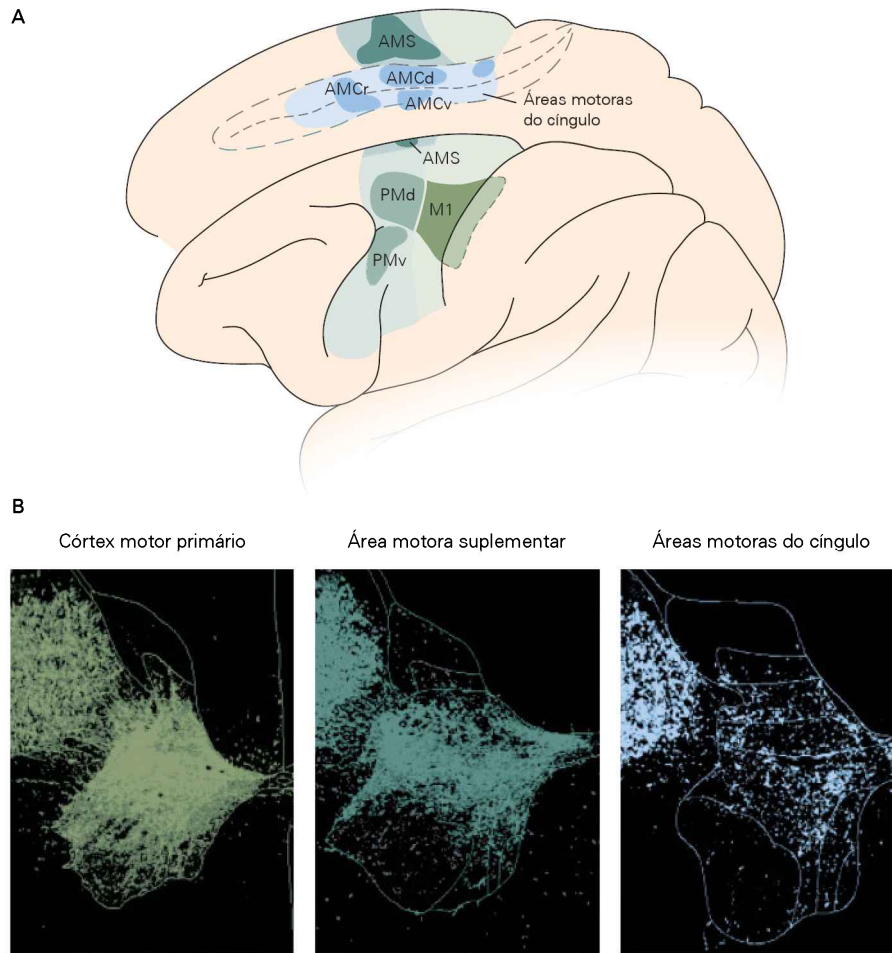



Figura 37-5 Origens corticais do trato corticospinal. (Reproduzida, com permissão, de Dum e Strick, 2002.)

A. Neurônios que modulam a atividade muscular do braço e da mão contralateral se originam do córtex motor primário (**M1**) e de muitas subdivisões do córtex pré-motor (**PMd**, **PMv**, **AMS**) e projetam seus axônios na intumescência cervical da medula espinal. As fibras corticospinais que se projetam à perna, ao tronco e a outras partes somatotópicas do tronco encefálico e do sistema motor espinal se originam de outras partes do córtex pré-motor e motor. (**M1**, córtex motor primário; **AMS**, área motora suplementar; **PMd**, córtex pré-motor dorsal; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **AMCd**, área motora do cíngulo dorsal; **AMCv**, área motora do cíngulo ventral; **AMCr**, área motora do cíngulo rostral.)

B. Os axônios das fibras corticospinais oriundas do córtex motor primário, da área motora suplementar e das áreas motoras do cíngulo terminam na rede interneuronal das lâminas intermédias (VI, VII e VIII) da medula espinal. Apenas o córtex motor primário contém neurônios cujos axônios terminam diretamente em neurônios motores espinais nas partes mais ventrais e laterais do corno ventral espinal. As lâminas de Rexed de I a IX dos cornos dorsais e ventrais são mostradas com linhas finas. O grupo mais denso de axônios marcados adjacentes ao corno dorsal de cada secção (superior à esquerda) é de axônios corticospinais que descem pelo funículo dorsolateral, antes de entrarem nas lâminas intermédias e ventrais espinais.

portamentos naturais. Essa abordagem, que permite o estudo da atividade elétrica unitária de neurônios enquanto os animais realizam uma tarefa comportamental controlada, forneceu enormes contribuições ao conhecimento atual sobre os mecanismos neuronais subjacentes a muitas funções cerebrais. Um microeletrodo também pode ser utilizado para injetar correntes elétricas fracas no pequeno volume de tecido situado em torno da ponta do eletrodo. Quando essa técnica é utilizada no córtex, denomina-se *microestimulação intracortical*.

Esses métodos têm sido complementados mais recentemente por técnicas que podem ser utilizadas em seres humanos, como imagem funcional e estimulação magnética transcraniana. Quase todos os conhecimentos descritos no restante deste capítulo e no Capítulo 38 foram obtidos a partir dessas técnicas.

Edward Evarts, quem primeiro utilizou registros de microeletrodos implantados cronicamente para estudar o córtex motor primário de macacos enquanto realizavam tarefas comportamentais, fez várias descobertas fundamentais. Ele observou, com registros unitários, que neurônios no córtex motor primário disparam durante os movimentos de uma parte limitada contralateral do corpo, como uma ou duas articulações adjacentes da mão, do braço ou da perna (Figura 37-9). Alguns neurônios disparam durante a flexão de determinada articulação e são inibidos

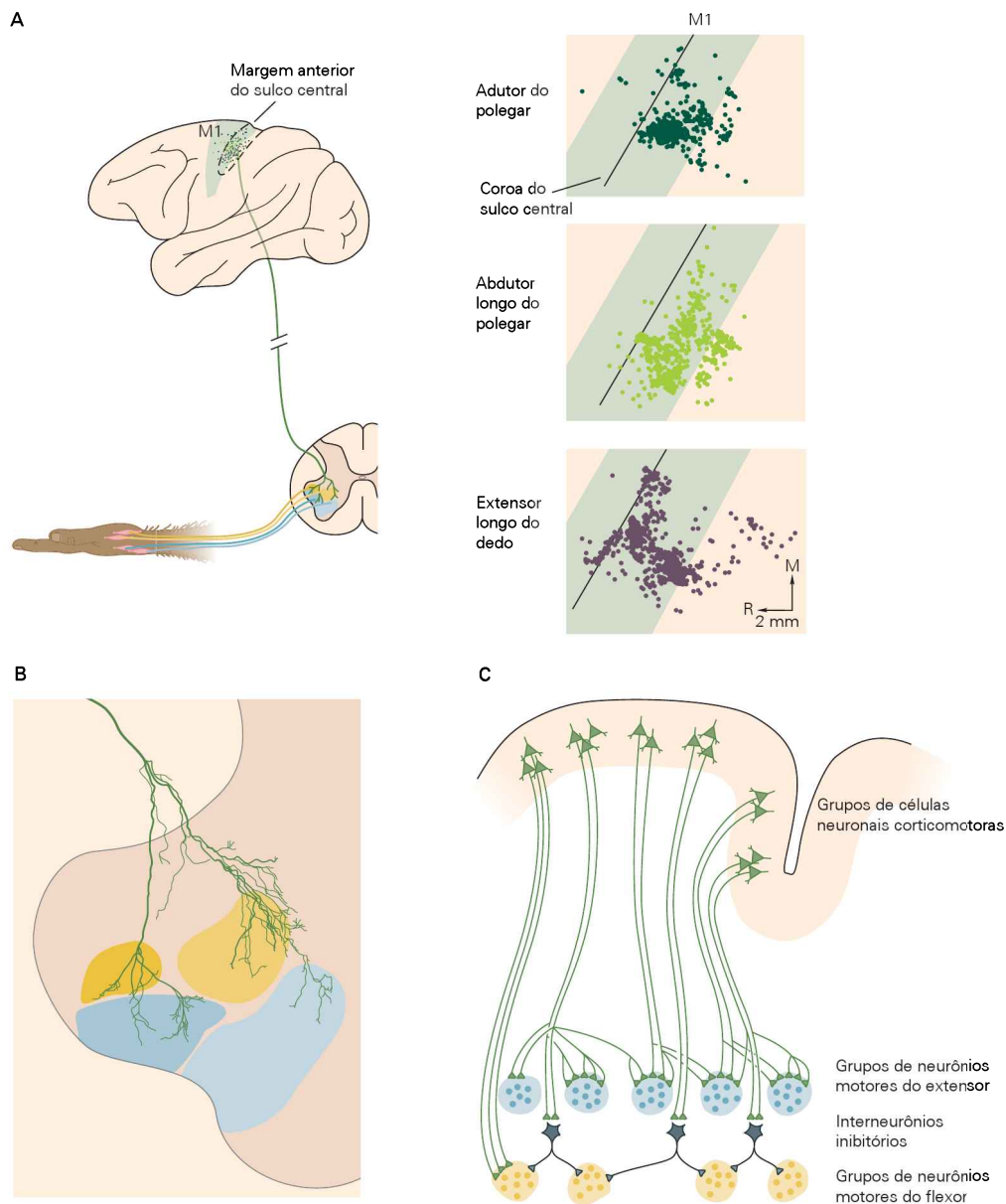



Figura 37-6 Neurônios corticomotores ativam padrões musculares complexos por meio de conexões divergentes com neurônios motores espinais que inervam diferentes músculos do braço.

A. Os neurônios corticomotores que se projetam monossinapticamente aos neurônios motores espinais estão localizados quase que exclusivamente na parte caudal do córtex motor primário (**M1**), na margem anterior do sulco central. Os neurônios corticomotores que controlam um único músculo da mão estão amplamente distribuídos por todo o mapa motor do braço, e há uma grande sobreposição na distribuição dos neurônios que se projetam aos diferentes músculos da mão. As localizações dos corpos celulares dos neurônios corticomotores que se projetam aos grupos de neurônios motores espinais que inervam o adutor do polegar, o abdutor longo do polegar e o extensor dos dedos (mostrados à direita) ilustram esse padrão. (**R**, rostral; **M**, medial.) (Reproduzida, com permissão, de Rathelot e Strick, 2006.)

B. A porção terminal de um único axônio de um neurônio corticomotor é mostrada com suas ramificações no corno ventral de um segmento da medula espinal. Ela forma sinapses com o grupo de neurônios motores espinais que inervam quatro diferentes músculos intrínsecos da mão (zonas **amarelas** e **azuis**), como também com redes circunvizinhas de interneurônios. Cada axônio possui várias ramificações terminais distribuídas ao longo de muitos segmentos espinais. (Reproduzida, com permissão, de Shinoda, Yokata e Futami, 1981.)

C. Diferentes grupos de neurônios corticomotores do córtex motor primário terminam em diferentes combinações de redes de interneurônios espinais e de grupos de neurônios motores espinais, ativando, assim, diferentes combinações de músculos agonistas e antagonistas. Muitos outros axônios corticospinais terminam somente em interneurônios espinais (não mostrado). A figura mostra projeções de neurônios corticomotores terminando em grupos de neurônios motores do extensor. Grupos de motores do flexor recebem projeções complexas similares (não mostrado). (Modificada, com permissão, de Cheney, Fetz e Palmer, 1985.)

Quadro 37-1 Estudos de lesões que interferem no controle motor voluntário

Lesões que ocorrem naturalmente ou aquelas induzidas por experimento têm sido utilizadas para inferir as funções das diferentes estruturas neurais no controle motor. Entretanto, os efeitos das lesões sempre devem ser interpretados com cuidado.

É comum concluir de forma incorreta que a função alterada por um lesão em uma parte do sistema motor envolva unicamente a estrutura lesionada ou que os neurônios lesados realizem explicitamente aquela função que se mostra alterada. Além disso, os efeitos de lesões também podem ser mascarados ou alterados por mecanismos compensatórios das demais estruturas intactas. Mesmo assim, experimentos com lesões têm sido fundamentais na diferenciação das funções das áreas motoras corticais, como também do trato piramidal.

Lesões focais do córtex motor primário em geral resultam em sintomas como fraqueza muscular, lentidão e imprecisão dos movimentos, além de descoordenação dos movimentos que envolvem múltiplas articulações, talvez como resultado de perturbações seletivas dos circuitos para músculos específicos (Figura 37-7). Lesões maiores levam à paralisia temporária ou permanente.

Se a lesão for limitada a uma parte do mapa motor, a paralisia afeta principalmente os movimentos representados naquele setor, como o braço ou a perna contralateral ou, ainda, a face. Ocorre o uso diminuído das partes afetadas do corpo, e os movimentos das extremidades distais são muito mais afetados do que o braço proximal e o tronco.

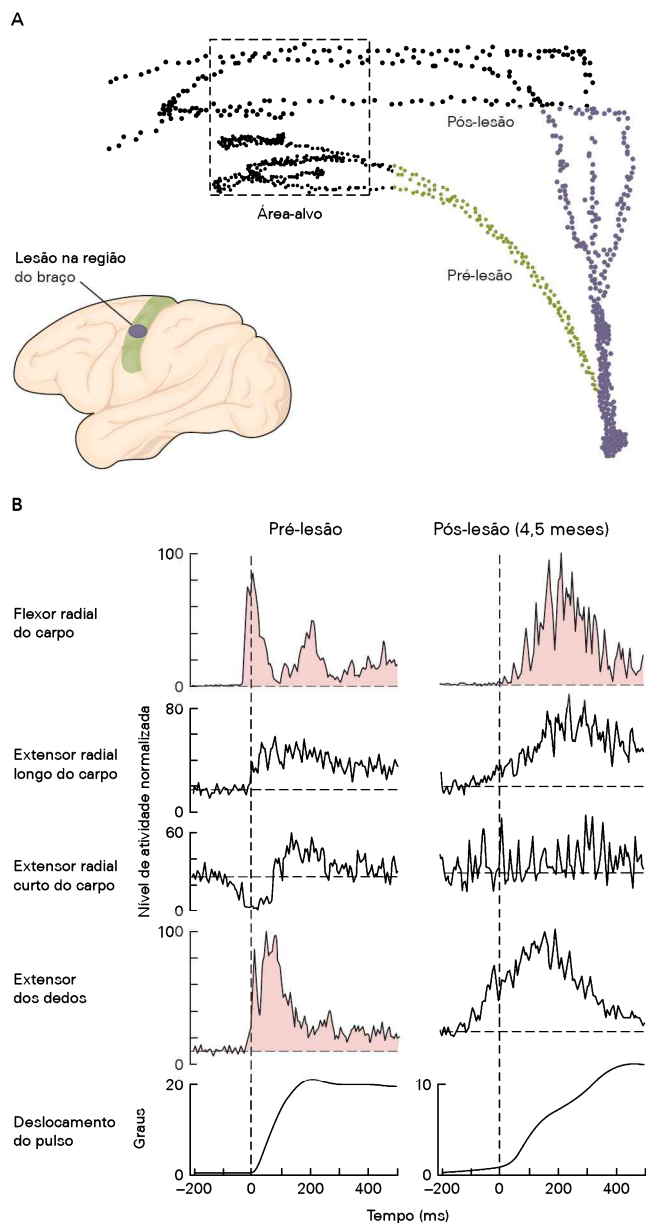



Figura 37-7 O controle fracionado dos padrões de atividade muscular requer sinalização cortical.
A. Um macaco pode realizar facilmente movimentos diagonais do pulso, que requerem padrões musculares coordenados complexos, antes de uma lesão cortical motora ("pré-lesão"). Após uma grande lesão do córtex motor na região do braço, o macaco mostra déficits importantes na capacidade de realizar movimentos diagonais, mesmo após longa reabilitação.
B. O déficit de movimento é acompanhado por uma grave perda de habilidade para realizar contrações musculares precisamente fracionadas no tempo de diferentes músculos agonistas e antagonistas. (Reproduzida, com permissão, de Hoffman e Strick, 1995.)

Continua

Quadro 37-1 *Continuação*

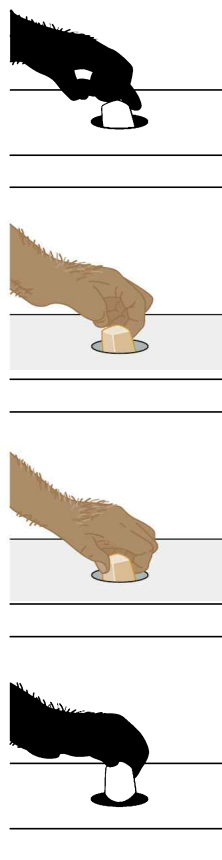
A gravidade do déficit resultante de lesões focais também depende do nível da habilidade requerida. O controle de habilidades motoras de precisão fica abolido, como movimentos independentes dos dedos e da mão e a preensão de precisão. Qualquer controle residual dos dedos e da mão fica, em geral, reduzido a movimentos desajeitados, como garras, movimentos de flexão e extensão simultâneos de todos os dedos, lembrando os movimentos de agarrar, sem habilidade, dos bebês. Mesmo funções motoras que permanecem, como atividades posturais, locomoção, movimentos de alcançar e agarrar objetos com toda a mão, com frequência são descoordenadas e não são precisas.

Lesões mais extensas do córtex motor ou de suas vias descendentes (p. ex., da cápsula interna) produzem, em geral, um conjunto de sintomas conhecido como síndrome piramidal (Figura 37-8). Essa condição se caracteriza por paralisia contralateral; aumento do tônus muscular (espasticidade), com frequência precedido por uma fase transitória de paralisia flácida com diminuição do tônus muscular; aumento dos reflexos musculares (como o reflexo patelar); desaparecimento dos reflexos superficiais (como o reflexo abdominal), e aparecimento do reflexo de Babinski (dorsoflexão do hálux e extensão em leque dos demais dedos quando a margem lateral da sola é estimulada pela ponta de uma haste). O aumento do tônus muscular altera a postura do paciente, de modo que o braço contralateral à lesão fica flexionado e aduzido enquanto a perna fica estendida.

O termo "síndrome piramidal" é inadequado. De fato, os sintomas resultam de lesões de projeções corticais descendentes para vários locais subcorticais, não apenas o trato piramidal. A espasticidade, por exemplo, resulta da lesão de fibras não piramidais, mais especificamente as que inervam centros do tronco encefálico envolvidos no controle do tônus muscular. Evidência disso advém da observação do comportamento dos macacos após transecção cirúrgica da pirâmide bulbar, uma estrutura que contém somente fibras do trato piramidal. Transecção nesse nível produz hipotonia contralateral, e não espasticidade.

Lesões do córtex motor primário em seres humanos dificultam a execução habilidosa de movimentos; os déficits variam desde fraqueza e descoordenação até paralisia completa. Lesões de outras regiões corticais, ao contrário, não resultam em paralisia e têm menos impacto na execução de movimentos do que na organização da ação. Um efeito é a dificuldade em inibir a resposta motora natural a um estímulo em favor de outras ações que seriam mais apropriadas para alcançar um objetivo.

Por exemplo, quando um macaco normal enxerga um alimento palatável atrás de uma pequena barreira transparente, ele logo faz um movimento de alcance que circunda a barreira para pegar o alimento. Contudo, após uma extensa lesão do córtex pré-motor, o macaco tentará de modo insistente alcançar diretamente o alimento sem contornar a barreira e, assim, sua mão colidirá repetidamente com a barreira.

Lesões focais das áreas pré-motoras determinam uma variedade de déficits mais seletivos que não resultam em uma incapacidade de realizar ações específicas, mas resultam na incapacidade de escolher o curso apropriado da ação. Lesões ou inativação do córtex pré-motor ventral dificultam a capacidade de utilizar informação visual sobre um objeto para moldar o formato apropriado da mão ao tamanho, à forma e à orientação do objeto antes de pegá-lo. As lesões do córtex pré-motor dorsal ou da área motora

A Normal

B Após secção das fibras do trato piramidal

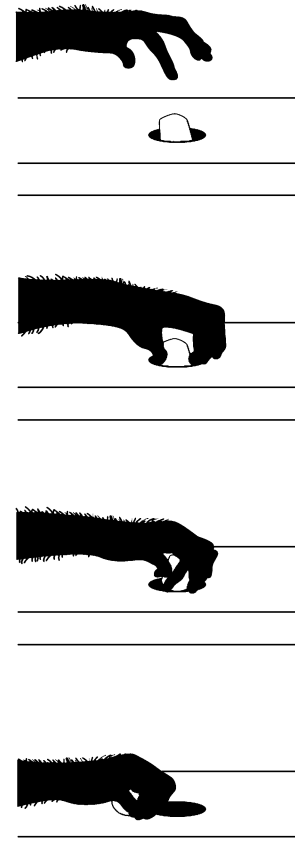



Figura 37-8 Uma lesão do trato piramidal abole movimentos de preensão com precisão.

A. Um macaco normalmente é capaz de fazer movimentos individualizados do pulso e dos dedos para pegar alimento em uma pequena cavidade.

B. Após secção bilateral do trato piramidal, o macaco apenas pode remover o alimento agarrando-o de modo desajeitado com toda a mão. Essa alteração resulta principalmente da perda da sinalização direta dos neurônios corticomotores aos neurônios motores espinais. Uma transecção do trato piramidal não é equivalente a uma lesão do córtex motor, uma vez que nem todos os axônios do córtex motor que se projetam à medula espinal seguem pelo trato piramidal. Os axônios que se projetam à medula espinal se originam de várias áreas corticais, incluindo o córtex motor, e o trato corticospinal é apenas uma das várias vias paralelas eferentes oriundas do córtex motor. (Reproduzida, com permissão, de Lawrence e Kuypers, 1968.)

suplementar repercutem na capacidade de aprender e memorizar mapeamentos sensório-motores arbitrários, como rotações visuomotoras, associações estímulo-resposta condicionadas e sequências temporais de movimentos.

Os efeitos das lesões do córtex motor também diferem entre as diferentes espécies. Lesões grandes nos gatos não causam paralisia; os animais podem se mover e caminhar sobre superfícies planas. Eles terão, entretanto, dificuldades graves em utilizar a informação visual para se orientar em um ambiente complexo, evitar obstáculos ou subir os degraus de uma escada. Trevor Drew e colaboradores mostraram que os neurônios do trato piramidal do córtex motor de gato são ativados muito mais intensamente quando os gatos necessitam modificar seu passo normal para passar por um obstáculo com orientação visual do que durante a locomoção normal, desimpedida, em uma superfície horizontal e sem saliências.

Lesões similares do córtex motor em macacos resultam em consequências mais drásticas, incluindo a paralisia inicial e geralmente a perda permanente de movimentos independentes e fracionados do polegar e dos demais dedos (como o movimento de pinçar). Entretanto, os macacos recuperam alguma capacidade de fazer movimentos desajeitados das mãos e dos braços, como também caminhar e escalar, mesmo após lesões extensas (Figura 37-8). Em seres humanos, lesões extensas do córtex motor são muito devastadoras, resultando em paralisia flácida ou espasticidade com um potencial limitado de recuperação.

Presume-se que essas diferenças entre seres humanos e outros primatas reflitam a maior importância nos seres humanos das sinalizações descendentes do córtex motor e uma correspondente menor capacidade das estruturas motoras subcorticais de compensarem a perda dessas sinalizações descendentes.

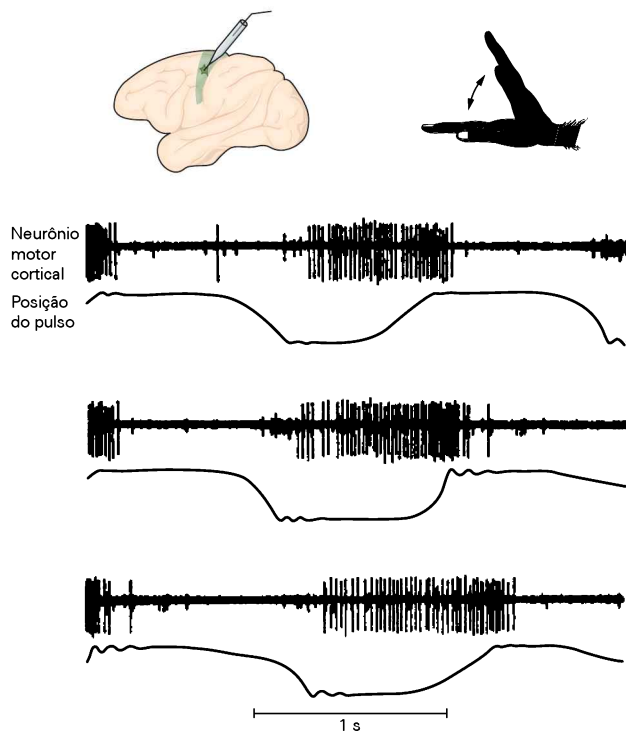



Figura 37-9 Os disparos de neurônios individuais do trato piramidal variam com determinados movimentos de partes específicas do corpo. O registro unitário dos disparos de um neurônio do córtex motor, cujo axônio se projeta ao longo do trato piramidal, é obtido enquanto um macaco faz uma sequência de movimentos de flexão e extensão do pulso. As três partes da figura mostram três ciclos consecutivos de flexão-extensão, começando no gráfico superior. No traçado que mostra a posição do pulso, o sentido da flexão é para baixo e o da extensão é para cima. O neurônio do trato piramidal dispara antes e durante as extensões e é silenciado reciprocamente durante os movimentos de flexão. Esse neurônio não dispara durante movimentos de outras partes do corpo. Outros neurônios do córtex motor mostram padrão oposto de atividade, disparando antes e durante os movimentos de flexão. (Reproduzida, com permissão, de Evarts, 1968.)

reciprocamente durante sua extensão, enquanto outros mostram o padrão oposto. Essa atividade relacionada ao movimento inicia sempre de 50 a 150 ms antes do início da atividade muscular agonista. Esses estudos pioneiros sugeriram que neurônios do córtex motor primário geram isoladamente sinalização que fornece informação específica sobre os movimentos de partes específicas do corpo antes que esses movimentos sejam executados.

Muitos estudos subsequentes forneceram ainda mais informações sobre a contribuição de diferentes áreas motoras corticais ao controle dos movimentos voluntários. Em geral, as sinalizações eferentes das áreas pré-motoras são muito dependentes do contexto no qual a ação é realizada, como as associações estímulo-resposta e as regras que orientam os movimentos a serem feitos. Em contrapartida, os comandos gerados pelo córtex motor primário estão mais relacionados aos detalhes mecânicos do movimento e são, em geral, menos influenciados pelo contexto comportamental. Entretanto, o papel relativo dessas diferentes áreas, incluindo o próprio córtex motor primário, no controle motor voluntário continua sendo uma área de intensa pesquisa e de controvérsias. O restante deste capítulo e o Capítulo 38 descrevem o conhecimento vigente das diferentes funções das áreas motoras corticais.

O arranjo em colunas dos neurônios corticais com propriedades de resposta similares é uma característica proeminente de muitas áreas sensoriais corticais. É surpreendente, portanto, que exista apenas fraca evidência de tais colunas funcionais no córtex motor primário. Os corpos celulares e os dendritos apicais dos neurônios do córtex motor primário tendem a formar colunas orientadas radialmente. As ramificações terminais dos axônios talamocorticais e corticocorticais formam colunas ou bandas localizadas, e os neurônios corticomotores tendem a se distribuir em pequenos grupos com campos musculares similares. Os neurônios do córtex motor que são registrados de modo sucessivo à medida que um microeletrodo desce perpendicularmente pelas camadas neuronais, entre a superfície pial e a substância branca, normalmente disparam durante os movimentos da mesma parte do corpo e podem mostrar

preferências similares por direções de movimentos. Mesmo assim, células adjacentes mostram padrões de resposta muito diferentes.

Os comandos motores são códigos de população

A complexa organização por sobreposição do mapa motor do braço e da mão sugere no mínimo duas maneiras diferentes de gerar o comando motor para um dado movimento. O mapa poderia funcionar como uma *tabela de consulta rápida*, a partir da qual um movimento desejado é gerado pela ativação seletiva de uns poucos sítios cuja eferência combinada produz toda a atividade muscular e todo o movimento articular necessários. Ou poderia ser um *mapa funcional* distribuído, no qual muitos sítios contribuem para cada comando motor.

Apostolos Georgopoulos e colaboradores registraram a atividade de neurônios no córtex motor primário enquanto um macaco realizava movimentos de alcance em diferentes direções a partir de uma posição inicial central rumo a alvos dispostos em um círculo no plano horizontal. Neurônios isolados responderam durante muitos movimentos, e não apenas um (Figura 37-10A). A atividade de cada neurônio foi mais intensa em uma direção *preferida* e, em geral, muito mais fraca na direção oposta, como Evarts descreveu para movimentos envolvendo uma única articulação. Contudo, cada neurônio também respondeu de forma graduada a diferentes direções de movimentos entre a direção preferida e as opostas. Seus padrões de atividades formavam, assim, uma ampla curva de sintonia direcional, máxima na direção preferida e diminuindo gradualmente com diferenças crescentes entre a direção preferida e a direção-alvo.

Células distintas mostravam diferentes direções preferidas, e suas curvas de sintonia apresentavam grande sobreposição. Todas as direções estavam representadas na

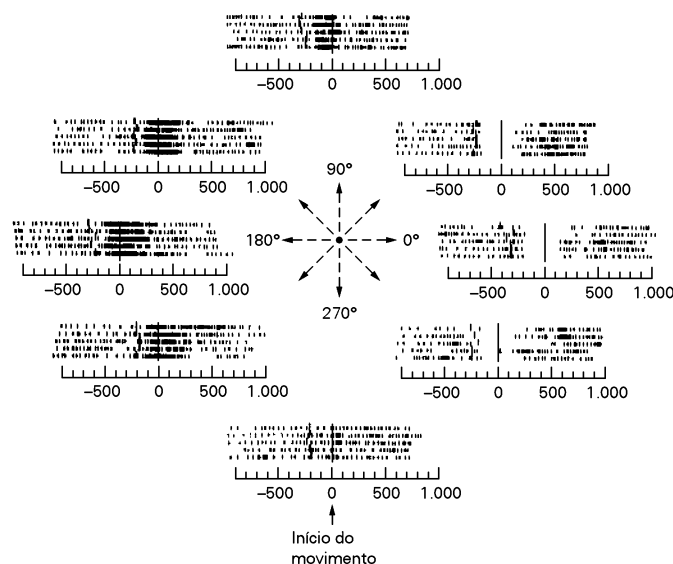
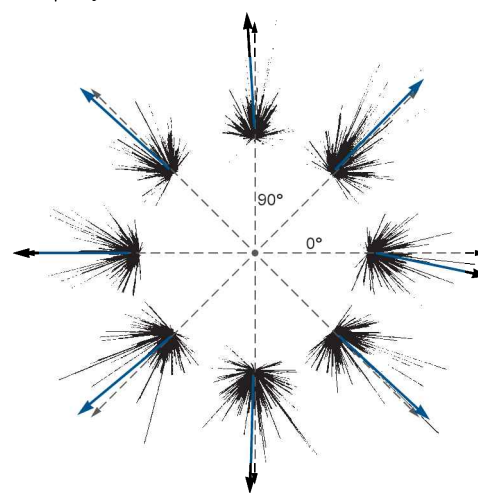



Figura 37-10 Um movimento de alcance é codificado por uma população de neurônios no mapa motor do braço.

A. Os gráficos raster mostram o padrão de disparos de um único neurônio do córtex motor primário durante movimentos em oito direções. Os neurônios disparam em frequência máxima para os movimentos entre 135 e 180 graus e em frequências menores para movimentos em outras direções. A taxa de disparo mais baixa é para os movimentos opostos à direção preferida da célula. Células distintas possuem direções preferidas diferentes, e suas amplas faixas de sintonia direcional mostram extensa sobreposição. Os gráficos foram obtidos de um estudo no qual um macaco foi treinado para mover um cabo para oito alvos dispostos radialmente no plano horizontal em torno da posição inicial. Cada fileira de pequenos traços no gráfico raster corresponde à atividade durante uma única tentativa, transcorrida em torno do momento do início do movimento (tempo zero). (Reproduzida, com permissão, de Georgopoulos et al., 1982.)

B. Muitos neurônios do córtex motor primário com uma ampla faixa de direções preferidas de movimentos respondem a diferentes intensidades durante os movimentos de alcance em determinada direção. Os vieses direcionais gerais da atividade em uma população de neurônios desviam sistematicamente com a direção do movimento, de forma que a soma vetorial da atividade de todas as células é um vetor de população que apresenta grande correlação com a direção do movimento. Isso mostra que o comando motor para um movimento é gerado por uma população de células de todo o mapa do braço, cada uma delas disparando a uma intensidade diferente para um movimento em uma direção específica.

Os oito conjuntos de vetores obtidos de registros unitários de neurônios e os vetores de população mostrados aqui representam a atividade da mesma população de células durante os movimentos de alcance nas oito direções diferentes. A atividade de cada neurônio durante cada movimento de alcance está representada por um vetor preto apontando na direção do movimento preferido do neurônio e cujo comprimento é proporcional à taxa de disparos do neurônio durante esse movimento. As **setas azuis** são vetores de população, calculados por adição de vetores, com a soma de todos os vetores de cada grupo de neurônios; as **setas tracejadas** representam a direção do movimento do braço. (Reproduzida, com permissão, de Georgopoulos et al., 1983.)

população neuronal. As células com direções preferidas similares estavam localizadas em muitas localizações diferentes no mapa motor do braço, e células vizinhas com frequência possuíam diferentes direções preferidas. Consequentemente, muitos neurônios com uma ampla faixa de direções preferidas disparavam em intensidades diferentes nas muitas localizações do mapa motor do braço durante cada movimento de alcance.

Apesar da aparente complexidade das propriedades de resposta individual de neurônios, Georgopoulos observou que o padrão global de atividade da população inteira forneceu uma sinalização clara para cada movimento. Ele representou cada atividade celular por um vetor apontando na direção preferida da célula. O comprimento do vetor para cada direção do movimento era proporcional ao nível médio de atividade medido durante o movimento (Figura 37-10B). Essa representação vetorial indicou que um aumento da atividade de determinada célula é uma sinalização de que o braço deveria se mover na direção preferida da célula e que a força dessa influência direcional varia continuamente para diferentes direções de alcance como uma função da sintonia direcional do neurônio.

A adição vetorial de todas as contribuições individuais de cada célula para cada comando eferente produz um *vetor de população* que corresponde bastante proximamente à direção do movimento real. Ou seja, uma sinalização não ambígua sobre a resposta motora desejada é codificada pela atividade somada de uma grande população de neurônios ativos por todo o mapa motor do braço no córtex motor primário. Consequentemente, neurônios de todas as partes do mapa motor do braço contribuem para o comando motor de cada movimento de alcance, e o padrão de atividade em todo o mapa motor muda continuamente em função da direção desejada do movimento de alcance.

Andrew Schwartz e colaboradores utilizaram a mesma análise de vetor de população para representar as variações temporais na atividade das populações dos neurônios do córtex motor primário a cada 25 ms enquanto macacos realizavam movimentos contínuos do braço. Na sequência de tempo resultante dos vetores de população, cada vetor prevê a cada dado instante direção e velocidade do movimento do braço do macaco que ocorre cerca de 100 ms depois (Figura 37-11). Esses resultados mostram que o padrão da atividade neural distribuída no mapa motor do braço varia continuamente no tempo durante movimentos complexos do braço, sinalizando os detalhes do movimento desejado a cada instante.

Outros estudos confirmaram a existência de mecanismos de código de população similares em todas as áreas motoras corticais. Esse mecanismo comum de codificação indubitavelmente facilita a comunicação de informação relacionada a movimentos entre as múltiplas áreas do córtex motor durante o comportamento voluntário.

O córtex motor codifica a cinemática e a cinética do movimento

Análises de vetores de populações mostram que a atividade neural do córtex motor primário contém informação sobre a trajetória dos movimentos da mão durante as ações de alcançar e de desenhar. Entretanto, para executar essas ações, o sistema motor deve implementar os movimentos desejados por meio da geração de padrões específicos de atividade muscular.

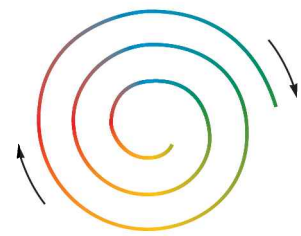
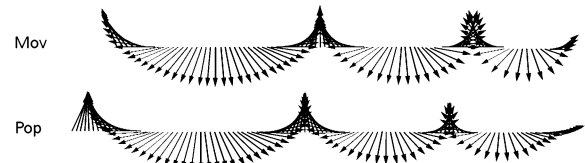
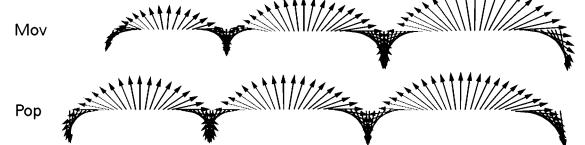



Figura 37-11 A atividade a cada instante de uma população de neurônios do córtex motor prevê os movimentos do braço ao longo do tempo. (Reproduzida, com permissão, de Moran e Schwartz, 1999.)

A. Um macaco utiliza seu braço para traçar espirais com seu dedo.
B. As sequências temporais de vetores, da esquerda para a direita, ilustram a direção e a velocidade a cada instante do movimento do dedo (**Mov**) e o sinal do vetor de população (**Pop**) resultante da atividade de 241 neurônios do córtex motor a cada 25 ms durante os movimentos de desenhar. Os vetores de população precedem os vetores do deslocamento da mão por cerca de 100 ms.
C. Juntando-se os vetores de população a cada instante, da origem à extremidade final de cada vetor, são produzidas as "trajetórias neurais" que predizem a trajetória espacial do movimento do dedo ao longo da via espiral cerca de 100 ms no futuro.

A estimulação elétrica do córtex motor primário facilmente evoca contrações musculares, e alguns neurônios desse córtex têm acesso direto a neurônios motores espinais. De fato, por muito tempo se considerou que a principal função do córtex motor primário seria especificar a atividade muscular que gera os movimentos voluntários. Como as contrações musculares geram as forças para deslocar uma articulação ou membro em uma direção determinada, uma questão crítica que surge é se os neurônios do córtex motor primário sinalizam a forma espaço-temporal desejada de um comportamento ou se sinalizam a força e a atividade muscular necessárias para gerar o movimento. Ou seja, esses neurônios codificam a cinemática ou a cinética de um movimento intencional (Quadro 37-2)?

A *cinemática* refere-se aos parâmetros que descrevem a forma espaço-temporal do movimento, como os aspectos direção, amplitude, velocidade e trajetória. A *cinética* está relacionada às forças determinantes e à atividade muscular. Também é útil a distinção das forças *dinâmicas*, que causam os movimentos, das forças *estáticas* necessárias para manter uma dada postura frente a forças externas constantes como a gravidade.

Evarts foi o primeiro a investigar essa questão com registros unitários de neurônios. Utilizando um sistema de polias e pesos, ele aplicou uma carga ao pulso de um macaco para puxar o pulso na direção de sua flexão ou extensão. Para realizar determinado movimento, o animal teria que ajustar seu nível de atividade muscular para compensar a carga. Em função disso, a cinemática (direção e amplitude) dos movimentos do pulso permaneceu constante, mas a cinética (força e atividade muscular) mudou com a carga. A atividade de muitos neurônios do córtex motor primário associados aos movimentos da mão e do pulso aumentou durante os movimentos na direção preferida, quando a carga se opunha a esse movimento, mas diminuiu quando a carga o facilitou (Figura 37-12). Essas alterações na atividade neural são paralelas às mudanças na atividade muscular necessárias para compensar as cargas externas. Esse foi o primeiro estudo mostrando que a atividade de muitos neurônios do córtex motor primário está mais diretamente relacionada a *como* um movimento é realizado, a cinética do movimento, do que a *qual* movimento é realizado, a cinemática correspondente.

Um estudo posterior confirmou essa propriedade da atividade do córtex motor durante os movimentos de alcance envolvendo todo o braço. Um macaco realizou movimentos do braço exatamente como na tarefa utilizada por Georgopoulos (Figura 37-10), mas cargas externas adicionais puxavam o braço em direções diferentes. Para continuar a mover o braço ao longo da mesma trajetória, o macaco tinha que mudar a atividade dos músculos dos braços para se contrapor às cargas externas. O nível de atividade de muitos neurônios do córtex motor mudou sistematicamente com a direção da carga externa, mesmo sem haver mudança na trajetória do movimento. Quando a carga se opôs à direção do movimento de alcance, a atividade de células unitárias e a atividade total da população aumentaram. Quando a carga contribuiu na direção do alvo, a atividade neural diminuiu, de modo a sinalizar a mudança na atividade muscular e nas forças eferentes necessárias para realizar o movimento (Figura 37-13).

Outros estudos têm examinado a questão do papel do córtex motor em organizar a cinemática ou a cinética do movimento, utilizando tarefas nas quais os sujeitos geram forças isométricas contra objetos imóveis, em vez de mover o braço. A atividade de muitos neurônios do córtex motor primário varia com a direção e o nível das forças de respostas isométricas estáticas geradas em uma única articulação, como o pulso ou o cotovelo, como também durante os movimentos de pinça precisos com o polegar e o indicador (Figura 37-14A). Ao menos parte das respostas testadas varia linearmente com o nível de força estática. Quando um macaco utiliza todo o braço para exercer força isométrica em direções diferentes, a atividade de muitos neurônios

Quadro 37-2 A hipótese do ponto de equilíbrio do movimento

A maioria dos estudos teóricos e neurofisiológicos do controle neural do movimento tem como base variações da hipótese do controle da força, a qual estabelece que o sistema motor controla um movimento por meio de seu planejamento e com o controle de suas forças determinantes ou da atividade muscular.

A *hipótese do ponto de equilíbrio* ou *controle da posição* argumenta, contudo, que os centros motores corticais não processam cinemáticas ou dinâmicas inversas para especificar a atividade muscular necessária. Em vez disso, este modelo propõe que a eferência do córtex motor sinaliza o ponto final desejado no espaço e as configurações de equilíbrio do braço e do corpo, ou seja, a postura na qual todas as forças (musculares) externas e internas estão em equilíbrio e não ocorre mais qualquer movimento.

De acordo com a hipótese do ponto de equilíbrio, o córtex motor determina um movimento de parte ou de todo o corpo gerando uma sinalização que aponta um equilíbrio específico ou *configuração de referência*. Essa sinalização descendente explora circuitos reflexos espinais e propriedades biomecânicas dos músculos para modificar a atividade muscular e criar um desequilíbrio entre forças externas e internas, levando o membro a se mover até que o equilíbrio seja restaurado.

Se nenhuma força externa for aplicada ao membro, as configurações do equilíbrio desejado, do sinalizado e do real, deveriam todas corresponder. Se, entretanto, o sistema motor for confrontado com uma força externa, ele deve sinalizar uma configuração diferente, cujas forças internas compensem as forças externas. Dessa forma, de acordo com a hipótese do ponto de equilíbrio, o córtex motor comanda o movimento desejado sem computar as transformações complexas necessárias para codificar as forças requeridas e as atividades musculares. De acordo com a hipótese, as transformações da cinemática inversa e da dinâmica inversa ocorrem de forma implícita nos circuitos locais da medula espinal e nos próprios efetores motores.

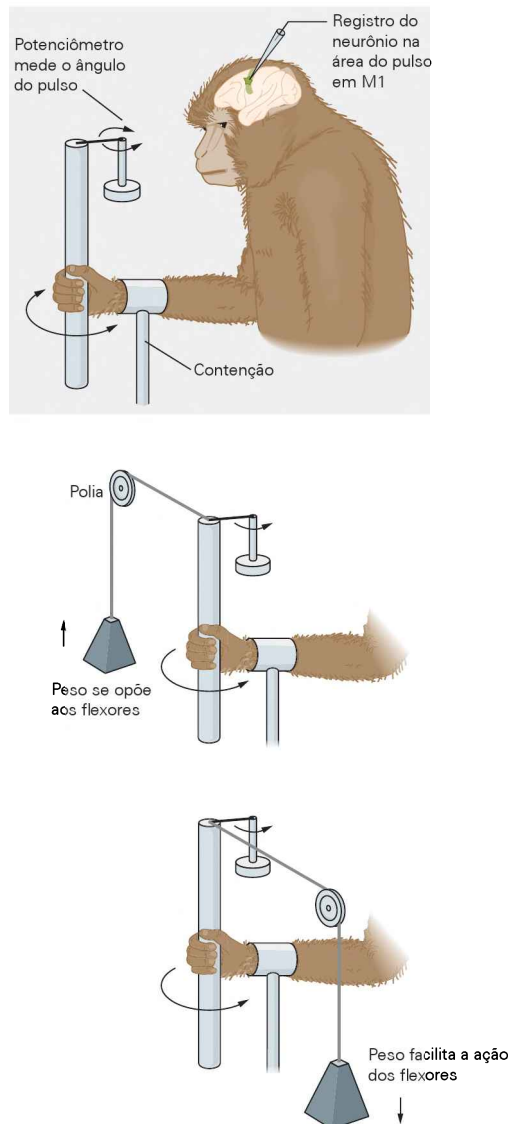
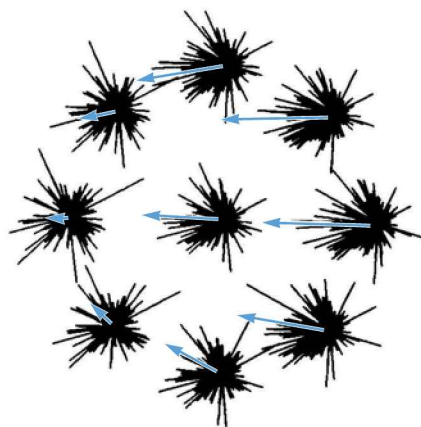



Figura 37-12 A atividade de um neurônio do córtex motor correlaciona-se com mudanças na direção e na amplitude das forças musculares durante os movimentos do pulso. Os registros são de um neurônio do córtex motor primário (**M1**), cujo axônio se projeta pelo trato piramidal. O macaco flexiona seu pulso sob três condições de carga. Quando nenhuma carga é aplicada ao pulso, o neurônio dispara antes e durante a flexão (**A**). Quando é aplicada uma carga que se opõe à flexão, a atividade dos músculos flexores e do neurônio aumenta (**B**). Quando uma carga facilita a flexão do pulso (imposta à extensão), o neurônio e os músculos flexores silenciam (**C**). Nas três condições, o deslocamento do pulso é igual, mas a atividade neuronal muda à medida que as cargas e a atividade muscular compensatória mudam. Assim, a atividade desse neurônio motor cortical está mais relacionada à direção e ao nível de forças e atividade muscular exercida durante o movimento do que à direção do deslocamento do pulso. (Reproduzida, com permissão, de Evarts, 1968.)

do córtex motor varia sistematicamente com a direção da força, e as curvas de sintonia direcional lembram as curvas de atividade nos movimentos de alcance (Figura 37-14B). Como nenhum movimento é esperado ou produzido em tarefas isométricas, isso é um forte argumento de que o córtex motor primário contribua para o controle das forças estáticas e dinâmicas durante muitas ações motoras.

Por fim, vários estudos têm mostrado que a atividade de alguns neurônios do córtex motor pode estar correlacionada com os padrões detalhados de contração de músculos específicos durante tarefas tão diversas como gerar força isométrica, pinçar com precisão objetos com o polegar e o indicador e ações complexas de alcançar e apanhar objetos (Figura 37-15).

Esses estudos mostram que alguns neurônios do córtex motor primário podem fornecer informação sobre as forças determinantes e a atividade muscular das respostas motoras. Contudo, a atividade de outros neurônios do córtex motor primário parece sinalizar mais a cinemática desejada do que a cinética dos movimentos do braço e da mão, ou seja, a direção desejada da força isométrica, mas não sua magnitude. Talvez o mais surpreendente seja que a ativi-

A Movimento de alcance para a esquerda

B Movimento de alcance para a direita

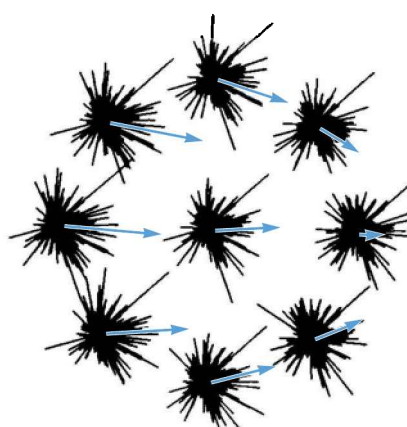



Figura 37-13 A atividade dos neurônios do córtex motor primário varia com as forças necessárias para manter a direção dos movimentos de alcance se contrapondo às cargas externas. Representação vetorial da atividade direcional de cerca de 260 neurônios do córtex motor (**linhas pretas**) quando um macaco realiza movimentos de alcance para a esquerda e para a direita. Os vetores no centro representam a atividade quando nenhuma carga externa é aplicada ao braço, enquanto os grupos de vetores ao redor representam a atividade dos mesmos 260 neurônios quando uma carga externa puxa o braço em direções diferentes. A localização de cada grupo de vetores em relação ao grupo central corresponde à direção na qual a carga externa puxa o braço. A mudança dos vetores de população (**setas azuis**) para os grupos de vetores ao redor do centro indica que a intensidade e a tendência direcional global da atividade da população neural variam sistematicamente com a direção da carga externa, a fim de se contraporem ao seu efeito, mesmo que a trajetória do movimento não mude. (Reproduzida, com permissão, de Kalaska et al., 1989.)

dade de alguns neurônios corticomotores nem sempre está correlacionada com a contração de seus músculos-alvo. Por exemplo, alguns neurônios corticomotores disparam intensamente enquanto um macaco gera contrações fracas dos músculos-alvo para realizar movimentos delicados, cuidadosamente controlados, da mão e dos dedos, mas estão quase em silêncio quando o macaco gera contrações vigorosas dos mesmos músculos para realizar movimentos bruscos e com força.

Como podem ser conciliados esses achados aparentemente contraditórios sobre o papel do córtex motor primário no controle do movimento? De acordo com o modelo em série do controle motor, todos os neurônios do córtex motor primário deveriam ter propriedades similares e deveriam representar, assim, a cinemática ou a cinética do movimento desejado, mas não ambas. Entretanto, evidências experimentais sugerem que um modelo estritamente seriado é muito simplista. As propriedades de resposta dos neurônios motores do córtex motor primário não são homogêneas. Sinalizações sobre a cinemática desejada e a cinética requerida para os movimentos podem ser geradas simultaneamente em populações diferentes, ou possivelmente até mesmo sobrepostas, de neurônios do córtex motor primário. Mais do que representar apenas quais os movimentos a serem feitos (cinemática) ou como fazê-los (cinética), a real função do córtex motor pode ser a transformação entre essas duas representações de movimentos voluntários.

Traçar a informação relacionada ao movimento, que é codificada na atividade do córtex motor, é cada vez mais importante para o desenvolvimento de interfaces controladas pelo córtex e de controladores neuroprotéticos que permitam aos pacientes com déficits motores graves controlar mecanismos remotos, como o cursor do computador, uma cadeira de rodas ou um membro robótico com apenas a atividade neural (Quadro 37-3).

Os movimentos da mão e dos dedos são diretamente controlados pelo córtex motor

A projeção monossináptica do córtex motor primário aos neurônios motores espinais é mais densa para os músculos distais do braço, das mãos e dos dedos. Essa distribuição permite que o córtex motor primário regule a atividade desses músculos diretamente, ao contrário de sua regulação indireta dos músculos, via circuitos espinais, quando vias reflexas ou geradores de padrão são ativados. Isso provê os primatas, incluindo os seres humanos, de uma capacidade muito desenvolvida para o controle individualizado dos movimentos da mão e dos dedos. Grandes lesões do córtex motor primário destroem permanentemente essa capacidade.

Embora os macacos e os seres humanos possam realizar movimentos isolados do polegar e dos demais dedos, a maior parte das ações da mão e dos dedos envolve combinações de configurações estereotipadas das mãos e dos dedos e movimentos coordenados do pulso e dos dedos. Isso levou à hipótese de que circuitos corticais distintos controlam seletivamente essas diferentes ações estereotipadas da mão e que o córtex motor primário converte essas sinalizações em comandos motores mais específicos (ver Capítulo 38).

A anatomia dos músculos do pulso e dos dedos complica ainda mais os comandos para movimentos individualizados dos dedos e da mão. Vários músculos possuem longos tendões que se bifurcam e atuam em várias articulações, atuando até mesmo sobre vários dedos, em vez de apenas um. Consequentemente, controle individualizado dos movimentos das mãos e dos dedos requer padrões de ativação e inibição altamente específicos de múltiplos músculos.

Figura 37-14 As frequências de disparo de vários neurônios do córtex motor primário se correlacionam com o nível e a direção da força exercida em uma tarefa isométrica.

A. A atividade de vários neurônios do córtex motor primário aumenta com a amplitude de um torque estático gerado em uma única articulação. O gráfico mostra as frequências de disparos tônicos de vários neurônios corticomotores distintos sob níveis diferentes de torque estático exercido na direção da extensão do pulso. Outros neurônios do córtex motor mostram atividade aumentada com o torque exercido na direção da flexão do pulso, o que resultaria, neste caso, em uma curva com inclinação invertida (não mostrada). (Reproduzida, com permissão, de Fetz e Cheney, 1980.)

B. Quando um macaco utiliza todo o seu braço para empurrar com a mão uma alavanca imóvel, a atividade de alguns neurônios do córtex motor primário varia com a direção das forças isométricas. Cada um dos oito gráficos raster mostra a atividade do mesmo neurônio do córtex motor primário durante cinco testes de aplicação de força repetidos na mesma direção. Cada linha mostra o padrão de potenciais de ação durante uma única tentativa da tarefa. A posição na figura de cada gráfico da atividade corresponde à direção na qual o macaco está gerando forças isométricas com a alavanca. O início da escala de força está indicado pela linha vertical marcada com **M**. Os traçados que ficam à esquerda desse marco vertical em cada linha de registros indicam o momento em que um alvo aparece no monitor do computador, mostrando para o macaco a direção na qual ele deve empurrar a alavanca. O gráfico polar do centro ilustra a função de sintonia direcional do neurônio em relação à direção das forças isométricas. Observa-se a similaridade entre as formas de sintonia direcional das forças isométricas do braço inteiro nesta figura e aquela descrita para os movimentos de alcance do braço na Figura 37-10A. (Reproduzida, com permissão, de Sergio e Kalaska, 2003.)

Neurônios corticais que controlam a mão e os dedos ocupam uma grande área central do mapa motor do córtex motor primário, mas também se sobrepõem extensamente com populações de neurônios que controlam as partes mais proximais do braço (ver Figura 37-2A). Alguns neurônios dessa área central disparam preferencialmente durante movimentos de um único dedo, mas muitos disparam durante movimentos coordenados de vários dedos e, até mesmo, do pulso e de articulações mais proximais. Os neurônios que disparam durante os movimentos dos diferentes dedos estão distribuídos por todo o mapa motor de forma amplamente sobreposta. Como consequência, a atividade neural necessária para gerar uma ação isolada da mão e dos dedos está amplamente distribuída nas áreas do braço e da mão no mapa motor, como também ocorre para as eferências às partes mais proximais do braço.

Essa organização altamente entremeada do mapa motor das mãos e dos dedos difere nitidamente da representação bem mais ordenada das aferências sensoriais táteis das diferentes partes da mão e dos dedos no córtex somatossensorial primário. Essa diferença provavelmente reflita os mecanismos corticais distintos necessários para analisar a distribuição espaçotemporal da aferência tátil da mão e dos dedos *versus* os mecanismos necessários para coordenar movimentos individualizados dos dedos e da mão.

As aferências sensoriais de mecanorreceptores somáticos têm funções na retroalimentação, nas correções antecipatórias e no aprendizado adaptativo

Muitos neurônios do córtex motor primário recebem aferência sensorial de proprioceptores ou de mecanorreceptores cutâneos. A aferência tátil é especialmente proeminente nos neurônios que estão envolvidos com o controle dos movimentos da mão e dos dedos. Essas aferências informam o sistema motor sobre o estado atual do corpo, como a postura, a posição e o movimento do braço e da mão e suas interações com o meio. Essa informação pode ser responsável por, no mínimo, três funções: controle por retroalimentação dos movimentos em curso, controle antecipató-

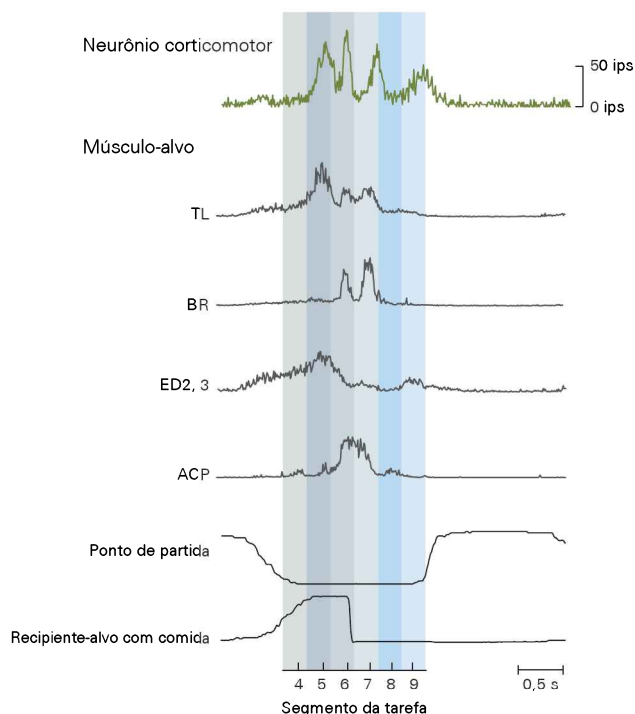



Figura 37-15 A atividade de alguns neurônios do córtex motor primário pode ser correlacionada com determinados padrões de atividade muscular. As descargas de atividade em um único neurônio corticomotor durante um movimento de alcançar e pegar para obter porções de alimentos de um pequeno recipiente estão correlacionadas com as descargas de atividade contrátil de seus músculos-alvo com diferentes tempos durante o movimento. (**ACP**, adutor curto do polegar; **BR**, braquiorradial; **ED 2,3**, extensor do dedo 2 e 3; **TL**, tríceps lateral.) (Reproduzida, com permissão, de Griffin et al., 2008.)

rio dos movimentos intencionais e sinalização orientadora durante o aprendizado motor.

A retroalimentação sensorial do braço fornece informação sobre o desenrolar de um movimento em curso do braço e sobre os desvios da trajetória pretendida que deveriam ser corrigidos. As correções retroalimentares durante o movimento são realizadas por circuitos neurais de muitos níveis do sistema motor, variando desde respostas reflexas na medula espinal até ajustes para corrigir os comandos motores voluntários do córtex motor. Da mesma forma, a atividade de muitos neurônios do córtex motor primário que controlam os movimentos da mão é fortemente influenciada por estímulos táteis na superfície glabra dos dedos e da palma da mão. Essa aferência tátil auxilia no ajuste do sinal eferente dos neurônios que controlam a mão para assegurar que o sujeito aplique força suficiente à superfície de um objeto para segurá-lo e manipulá-lo, mas não para quebrá-lo ou deixá-lo escorregar.

O controle antecipatório envolve ajustes contínuos do nível e da abrangência da atividade neuronal em todo o mapa motor cortical para refletir o estado corrente da postura e do movimento do membro. Os padrões de atividade no mapa motor cortical e no aparato motor espinal em função do estado motor do membro, antes do início de um movimento, são pré-sintonizados pela aferência sensorial somática que ajuda a assegurar que os comandos motores apropriados sejam gerados no córtex motor e convertidos em padrões apropriados de atividade muscular na medula espinal.

Por fim, a aferência sensorial pode fornecer informação sobre erros que ocorreram durante os movimentos, que pode ser utilizada por circuitos motores adaptativos para determinar mudanças nos comandos motores futuros, facilitando, assim, o aprendizado motor.

O mapa motor é dinâmico e adaptável

A sequência de organização medial-lateral dos grandes segmentos corporais no mapa motor é muito consistente entre os indivíduos, mas os detalhes de cada sub-região funcional podem variar. Isso sugere que o mapa motor seja moldado continuamente pela experiência motora de um indivíduo. A natureza dinâmica do mapa tem sido demonstrada de várias maneiras. Por exemplo, a reorganização funcional ocorre frequentemente após uma lesão focal, de modo que alguns dos movimentos que vinham sendo controlados pelo tecido que foi lesionado passam a ser evocados pelo córtex adjacente. Essa reorganização provavelmente contribua para a recuperação da função após infartos locais.

O aprendizado de uma habilidade motora também induz reorganização. Randy Nudo e colaboradores treinaram macacos para usar movimentos precisos do polegar, do indicador e do pulso para retirar guloseimas de um pequeno recipiente. Após um macaco ter se tornado um perito na tarefa, a área de seu mapa motor na qual a microestimulação poderia evocar os movimentos habilidosos estava maior do que antes do treinamento (Figura 37-16). Se o macaco não praticava a tarefa por um período prolongado, seu nível de habilidade diminuía, assim como a área cortical da qual os movimentos relevantes podiam ser evocados. Modificações similares na representação de ações treinadas também têm sido demonstradas no córtex motor humano por imageamento funcional e estimulação magnética transcraniana.

John Donoghue e colaboradores demonstraram que essas mudanças adaptativas dependem de conexões horizontais e circuitos inibitórios locais. Eles encontraram dois sítios adjacentes no mapa motor do rato cujas microestimulações intracorticais causaram contrações de músculos dos lábios superiores ou do antebraço (Figura 37-17A). Apenas alguns minutos após a transecção do nervo facial que inerva os músculos labiais, a estimulação do sítio da musculatura do lábio começou a evocar contrações da musculatura do antebraço.

Em um experimento relacionado, eles injetaram bicuculina, um bloqueador do neurotransmissor GABA (ácido γ-aminobutírico), no sítio dos músculos do antebraço do córtex motor de um rato intacto sem transecção do nervo facial. Em poucos minutos, a estimulação do sítio referente à musculatura labial evocou contrações tanto dos músculos labiais como do antebraço. Eles concluíram que a estimulação do sítio da musculatura labial ativou axônios horizontais locais que se projetavam ao sítio correspondente à musculatura do antebraço; a atividade dessas fibras axonais normalmente estaria inibida por interneurônios inibitórios GABAérgicos (Figura 37-17B).

Quadro 37-3 Melhora na qualidade de vida de pacientes neurológicos: interfaces cérebro-máquina

A cada ano milhares de pessoas sofrem traumas graves na medula espinal, acidentes vasculares encefálicos subcorticais ou doenças degenerativas neuromusculares como esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica. Embora seus sistemas motores corticais permaneçam consideravelmente intactos e elas tentem com grande esforço movimentar-se, essas pessoas não conseguem converter suas obstinadas intenções em ação física.

Esses pacientes dependem de atendentes até mesmo para realizar suas necessidades mais básicas. Um dos maiores problemas na qualidade de vida é a perda da autonomia, que resulta da incapacidade de se movimentar e até mesmo, algumas vezes, de se comunicar. Diversas soluções tecnológicas têm sido buscadas para melhorar a autonomia desses pacientes.

Uma abordagem tem sido utilizar atividade eletroencefalográfica registrada por eletrodos sobre o couro cabeludo como uma sinalização de controle para instrumentos remotos, como um cursor de computador ou ferramentas robóticas. Uma abordagem alternativa tem sido registrar os movimentos dos olhos dos sujeitos e usá-los como sinalização de controle.

Entretanto, ambos os métodos têm limitações consideráveis. O controle eletroencefalográfico costuma levar meses para ser dominado porque os sujeitos devem aprender como sincronizar a atividade de grandes populações de neurônios em uma região cortical para gerar um sinal elétrico que seja registrável e distinguível em tempo real e que não apresente médias de múltiplas repetições.

Os métodos de movimento dos olhos são mais simples de executar e de aprender, mas eles impedem que o sujeito olhe na direção de outros objetos de interesse enquanto tenta realizar uma tarefa. Além disso, ambos os procedimentos requerem intensa concentração e atenção focada dos sujeitos para praticamente excluir qualquer outra possível atividade.

Um importante avanço recente foi o desenvolvimento de interfaces cérebro-máquina (também chamadas de interfaces cérebro-computador, cérebro-controladas ou neuroprotéticas). Essa tecnologia registra a atividade neural que reflete as intenções motoras do indivíduo e converte essa atividade em sinais de controle para aparelhos externos. Ela se baseia na descoberta de que a informação sobre as posturas estáticas do braço e a direção e a velocidade dos movimentos do braço pode ser extraída dos padrões de atividade das populações neuronais do córtex motor primário e de outras áreas do córtex cerebral relacionadas ao movimento do braço.

As interfaces cérebro-máquina incluem quatro componentes básicos:

1. Conjunto de eletrodos implantáveis e aparelhos (*hardware)* associados para registrar a atividade da população neuronal em uma área cortical.
2. Algoritmos de computador para extrair os sinais sobre as intenções motoras do indivíduo.
3. Interfaces para converter os sinais extraídos em sinais de controle para gerar a ação desejada por um efetor externo.
4. Sinais de retroalimentação sensorial para melhorar o desempenho.

Originalmente testadas em animais experimentais, as interfaces cérebro-máquina estão passando agora por testes clínicos em pacientes neurológicos humanos. Pacientes com paralisia grave e com um sistema de múltiplos eletrodos implantados no córtex motor primário são rapidamente capazes de aprender a controlar um cursor no monitor de um computador, de modo a operar programas de computador, escrever mensagens, seguir os movimentos aleatórios de um objeto em movimento e controlar um braço robótico simples. Os sujeitos são capazes de controlar os efetores remotos apenas pensando em realizar os movimentos correspondentes.

As intenções geradas centralmente ativam os neurônios do córtex motor de modo similar àquelas ativações durante os movimentos normais. Os sujeitos podem controlar os aparelhos ao mesmo tempo em que estão engajados em outras atividades, como olhar ao redor no ambiente, ou até mesmo envolver-se em uma conversa. Esta capacidade ilustra o fato de que muito da atividade cortical que converte uma intenção motora em ação visível ocorre no subconsciente.

Os estudos iniciais que utilizam essa tecnologia demonstraram que eletrodos implantados em diferentes áreas corticais produzem diferentes tipos de sinalização neural. Os eletrodos implantados no córtex motor primário fornecem os melhores sinais para o controle contínuo dos detalhes, que variam no tempo, da cinemática e da cinética da trajetória de um mecanismo robótico. Tal controle é especialmente útil para realizar tarefas como manipular objetos e para fazer movimentos complexos como desenhar ou escrever.

Por outro lado, a sinalização do córtex pré-motor e do córtex parietal posterior pode ser mais apropriada para especificar os objetivos gerais e o desfecho desejado de uma ação, como a localização final do alvo, sem elaborar os detalhes de como realizar o objetivo.

Uma interface controlada pelo cérebro que utilize uma combinação de sinais de diferentes áreas corticais deve proporcionar um nível de controle dependente do contexto que se assemelha ao controle normal do comportamento voluntário.

O córtex motor contribui para o aprendizado de habilidades motoras

Uma das propriedades mais notáveis do encéfalo é a capacidade de adaptação de seus circuitos frente a mudanças do meio, ou seja, a capacidade de aprender a partir da experiência e estocar o conhecimento adquirido como memórias. Quando os seres humanos praticam uma habilidade motora, seu desempenho melhora. Importantes avanços têm sido feitos na compreensão dos mecanismos subjacentes ao aprendizado de habilidades motoras, também conhecido como aprendizado de procedimentos (ver Capítulo 66). Por exemplo, Donoghue e

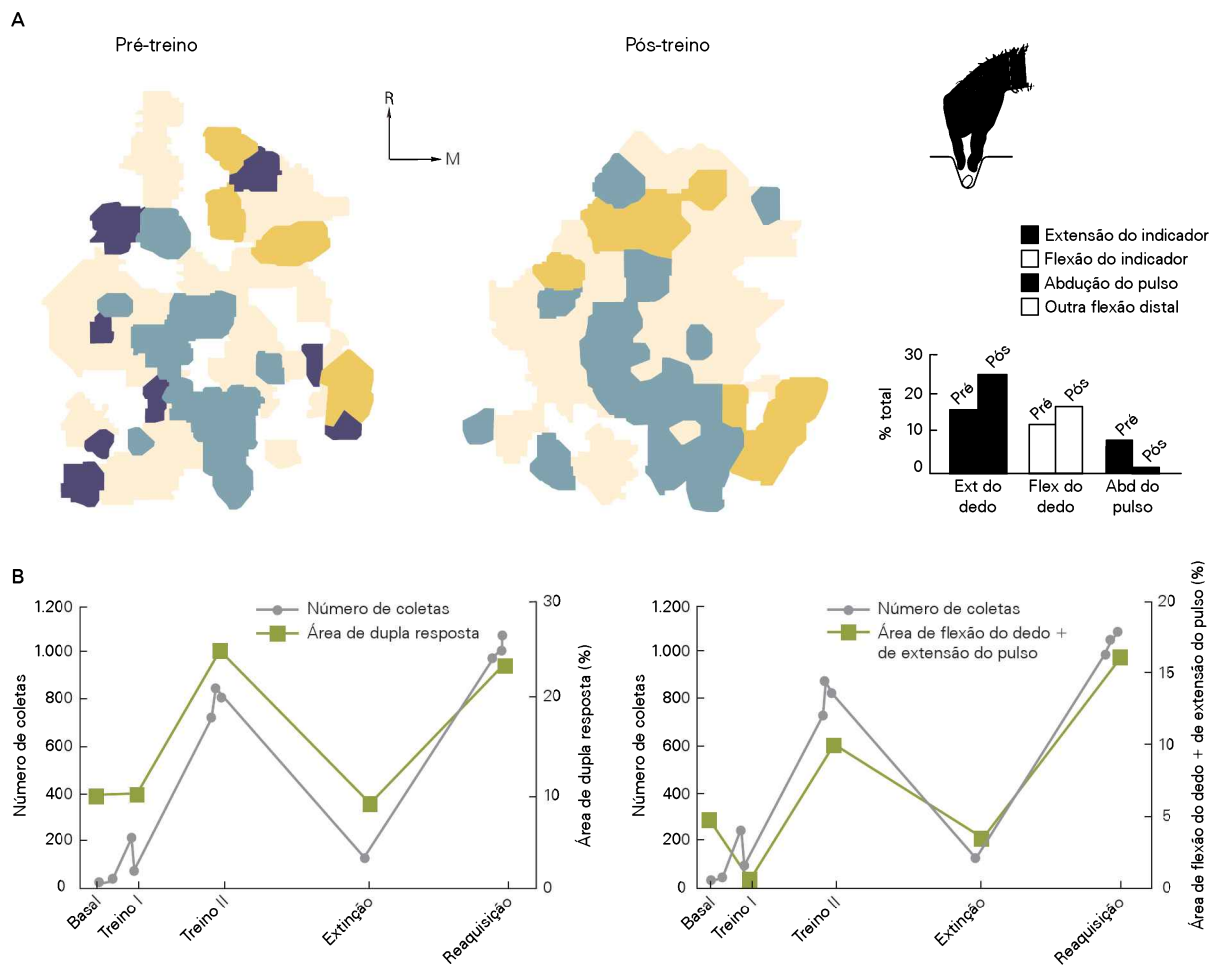



Figura 37-16 O aprendizado de uma habilidade motora altera a organização do mapa motor. (Reproduzida, com permissão, de Nudo et al., 1996.)

A. Mapas motores da mão de um macaco antes e após o treinamento para apanhar guloseimas de um pequeno recipiente. Antes do treinamento, os sítios eferentes que geram movimentos do dedo indicador e do pulso ocupavam menos da metade de um mapa motor do macaco. Após o treinamento, a área do mapa cuja microestimulação intracortical pode evocar aqueles movimentos treinados se expandiu consideravelmente. A área do mapa de onde se pode determinar movimentos individualizados, como extensão e flexão dos dedos, expandiram, enquanto as áreas controlando abdução (Abd) do pulso, as quais o macaco utiliza menos na nova habilidade motora, tornaram-se menos proeminentes. (**R**, rostral; **M**, medial.)

B. As áreas do mapa eferente motor a partir das quais os movimentos treinados podem ser evocados se relacionam ao nível do desempenho (número de coletas bem-sucedidas de guloseimas) durante a aquisição da habilidade motora e da extinção (devido à falta da prática). Duas áreas foram testadas: uma área de "dupla resposta" (**gráfico à esquerda**), a partir da qual qualquer combinação de movimentos do indicador e do pulso poderia ser evocada, e uma área da qual poderiam ser evocadas combinações específicas de flexão do indicador e de extensão do pulso (**gráfico à direita**). Ambas as áreas aumentaram à medida que as habilidades do macaco melhoraram com a prática, e diminuíram à medida que a habilidade do macaco se extinguia por falta de prática. Esses dados são de um macaco diferente daquele cujos dados estão representados no item A, mas que foi treinado para a mesma tarefa.

colaboradores observaram um aumento na força sináptica de conexões horizontais locais entre as diferentes partes do mapa motor do braço em ratos que se tornaram mais habilidosos em alcançar, recolher e comer pequenos pedaços de alimento por um pequeno orifício em uma barreira transparente.

A adaptação às perturbações do movimento causadas por forças externas tem sido bem estudada em seres humanos. Um tipo de campo de força empurra o braço na direção perpendicular à direção do movimento do braço; o nível da força aumenta com a velocidade do movimento. Embora essas forças de *atrito viscoso* possam parecer estranhas, são exatamente esses tipos de força que atuam sobre um braço quando uma pessoa o estende enquanto simultaneamente gira seu corpo. Normalmente, essas forças de Coriolis não desviam o movimento do braço de sua trajetória intencional, pois o sistema motor aprendeu a prever que estas forças surgirão durante este comportamento natural e gera um comando motor que as corrige antecipadamente.

Entretanto, quando um sujeito está parado e inesperadamente encontra um campo de força de atrito gerado ex-

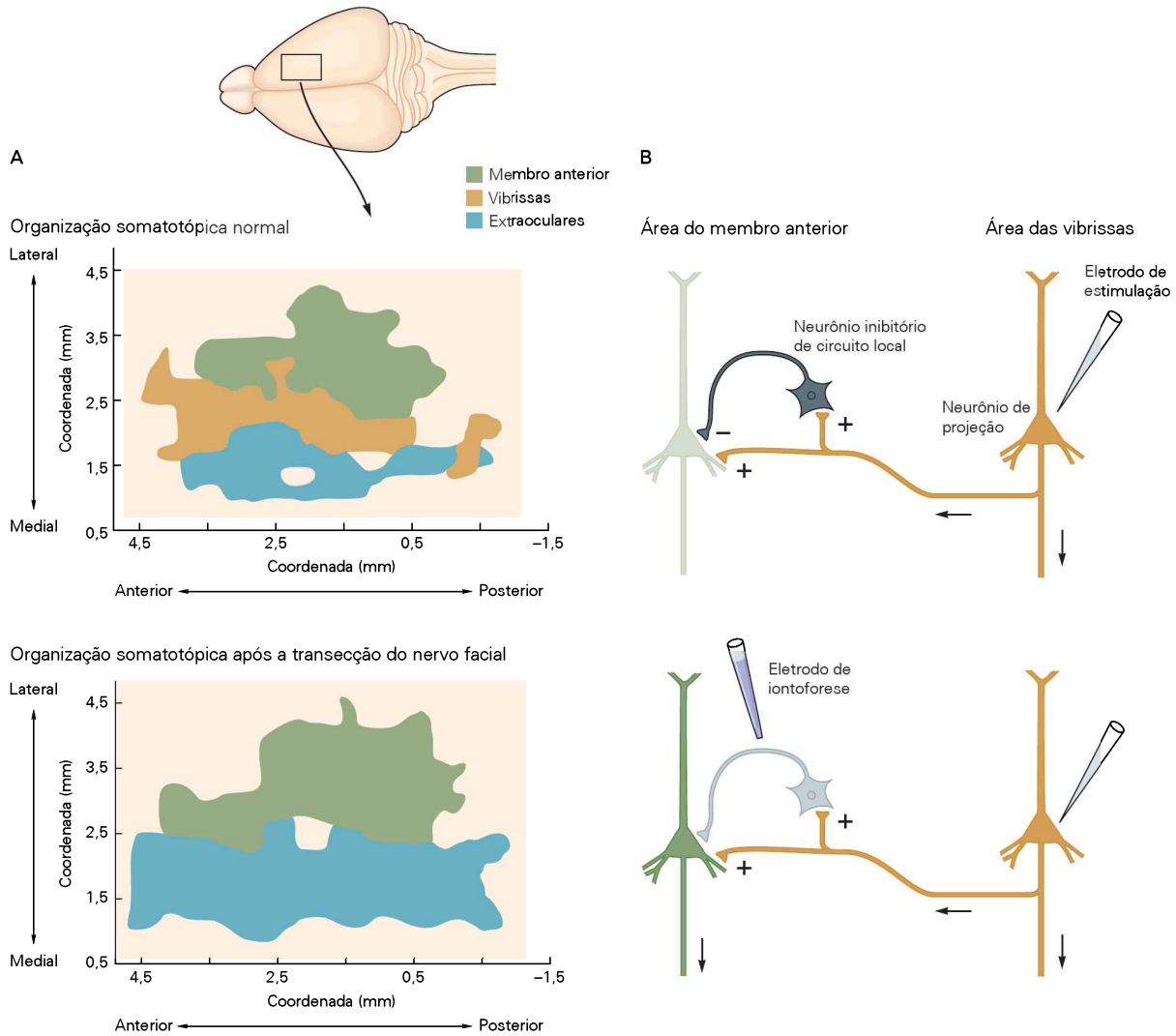



Figura 37-17 A organização funcional do mapa motor de um rato muda rapidamente após transecção do nervo facial. (Reproduzida, com permissão, de Sanes et al., 1988, e de Jacobs e Donoghue, 1991.)

A. Uma visão da superfície do córtex frontal do rato mostra a organização somatotópica normal de áreas que representam o membro anterior, as vibrissas e a musculatura extraocular. Poucos minutos após a transecção dos ramos do nervo facial que inervam as vibrissas, a estimulação dos sítios corticais que antes controlavam a musculatura das vibrissas passou a evocar a contração dos músculos do membro anterior e dos músculos extraoculares.

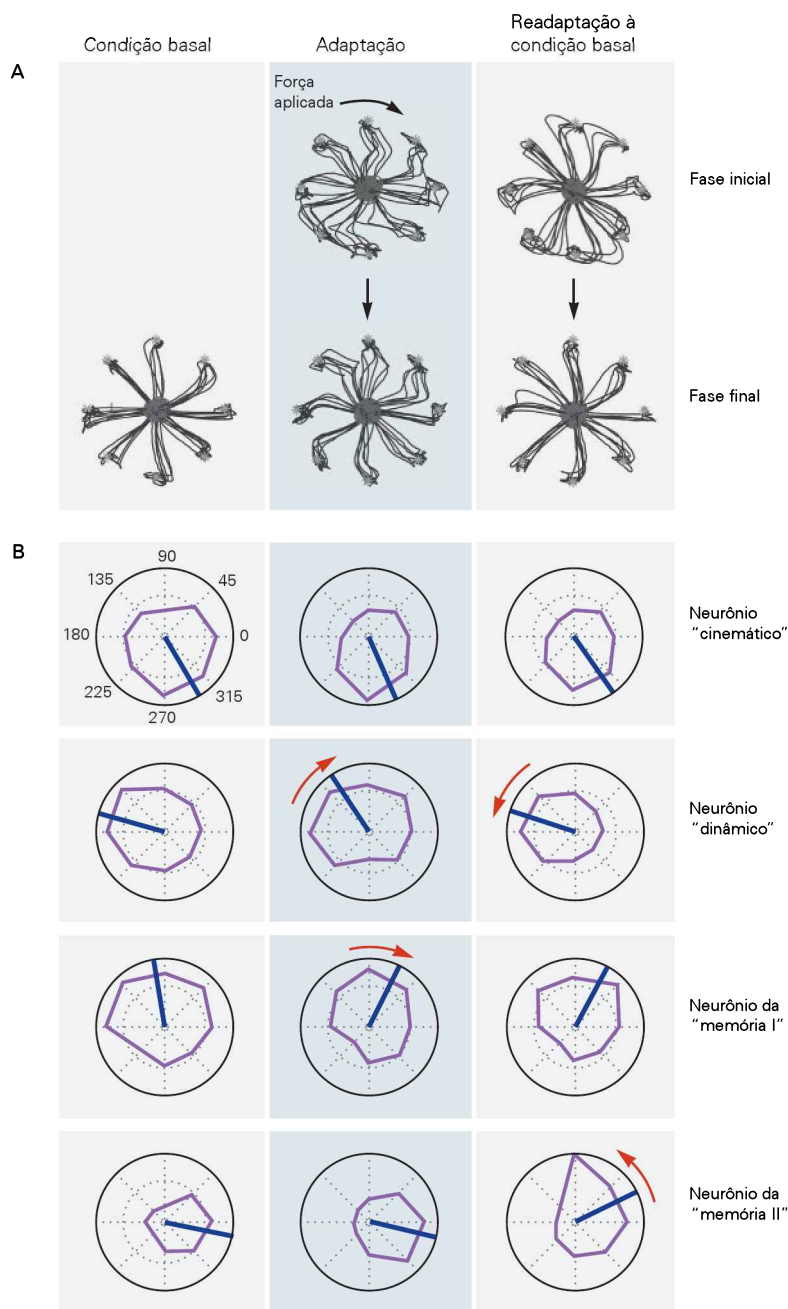
B. A eliminação das aferências sensoriais após a transecção do nervo facial pode levar a rápidas mudanças no equilíbrio dos circuitos inibitórios locais do córtex motor. Sob condições normais (no **topo**), o efeito excitatório das projeções axonais horizontais entre as diferentes partes do mapa motor está sujeito à inibição mediada por interneurônios inibitórios locais, de modo que a estimulação elétrica de um sítio de vibrissa evoca contrações somente da musculatura de vibrissas, e não da musculatura do membro anterior. A injeção iontoforética de bicuculina no sítio do membro anterior do mapa motor bloqueia a inibição local mediada por GABA (**abaixo**). Consequentemente, a estimulação dos sítios das vibrissas pode excitar os neurônios eferentes dos sítios relacionados aos músculos do membro anterior e extraoculares por meio dos colaterais de axônios horizontais, cuja influência normalmente é restringida por interneurônios inibitórios.

perimentalmente pela primeira vez durante um movimento do braço, o braço é desviado lateralmente de sua trajetória habitual, quase reta, e a trajetória da mão fica curvada. Quando o sujeito repete os movimentos no mesmo campo, as trajetórias do movimento ficam progressivamente mais retilíneas até que não se distingam dos movimentos sem o campo viscoso. Se o campo de força for inesperadamente desligado, a trajetória do movimento sofrerá uma curvatura acentuada para a direção oposta (Figura 37-18A). Esse *efeito a posteriori* demonstra que o sujeito mudou o comando necessário para produzir o movimento retilíneo desejado em antecipação ao efeito desorientador do campo de força.

À medida que o sujeito se adapta ao campo de força, o comportamento motor muda de uma correção por retroalimentação mediante perturbações reais para uma compensação antecipatória previsível mediante a perturbação esperada. A teoria do aprendizado motor sugere que esse processo adaptativo possa envolver pelo menos dois mecanismos de aprendizagem distintos, chamados aprendizado por retroalimentação (ao erro) e aprendizado supervisionado.

Figura 37-18 Diferentes neurônios do córtex motor primário podem contribuir para os diferentes aspectos da adaptação a um campo de força externo.

A. Os registros mostram as trajetórias da mão em movimentos de alcance a partir de uma posição central em direção a oito alvos periféricos antes e durante a adaptação a um campo de força externo e durante o retorno às condições basais originais. As trajetórias em geral são retilíneas quando não são aplicadas forças externas durante o movimento de alcance aos alvos (**condição basal, fase final**). Quando um campo de atrito viscoso empurra o braço no sentido horário (**seta**), a trajetória da mão sofre inicialmente uma curva no sentido horário (**adaptação, fase inicial**). Após cerca de 150 tentativas, as trajetórias tornam-se mais retilíneas, indicando que o indivíduo teve que aprender a corrigir o efeito da força externa que gera a perturbação (**adaptação, fase final**). Quando o campo externo é removido abruptamente, as trajetórias nas primeiras tentativas são em curva na direção oposta (**readaptação ao basal, fase inicial**), indicando que a exposição à força externa levou a uma mudança no modelo interno do indivíduo sobre o ambiente que indica a presença do campo de força. O animal faz várias tentativas nas condições originais até o efeito do aprendizado não mais ser evidente na cinemática da mão (**readaptação à condição basal, fase final**). (Adaptada, com permissão, de Padoa-Schioppa, Li e Bizzi, 2004.)

B. Padrões de resposta de quatro neurônios do córtex motor durante e após a adaptação ao movimento do braço em um campo de força de atrito viscoso. Todos os quatro neurônios estavam sintonizados direcionalmente nas condições basais (**coluna da esquerda**). A sintonia de alguns neurônios mudou somente durante a adaptação (neurônio da "memória I"), somente durante a readaptação às condições basais (neurônio da "memória II"), ou em ambas (neurônio "dinâmico"). Os músculos mostraram os mesmos padrões de respostas do neurônio "dinâmico", o que permite supor que esse neurônio está no controle das forças necessárias para compensar o atrito viscoso. (Adaptada, com permissão, de Li, Padoa-Schioppa e Bizzi, 2001.)

No *aprendizado por retroalimentação ao erro*, a sinalização sensorial sobre o erro experimentado orienta a correção à perturbação imediata, assim como altera os circuitos de controle retroalimentar adaptativo para permitir uma compensação mais eficiente à perturbação esperada. No *aprendizado supervisionado*, o sistema motor gradualmente adapta-se aos modelos internos, circuitos neurais que aprendem a relação entre os movimentos desejados e os comandos motores necessários naquele ambiente (ver Capítulo 33). Um *modelo antecipatório* interno estima o estado do membro em um futuro próximo, com base em uma cópia eferente do comando motor e na retroalimentação sensorial do movimento em curso, e utiliza essa estimativa para gerar um sinal do erro proporcional ao desvio do movimento estimado a partir de sua cinemática desejada. Um *modelo inverso* interno utiliza essa sinalização e a de outros erros para aprender como gerar o comando motor que produzirá um movimento desejado pela compensação, de uma maneira previsível, da perturbação antecipada. Supõe-se que os circuitos neurais que contribuem para esses modelos internos, antecipados e inversos, estejam localizados em várias estruturas encefálicas, que incluem o cerebelo, o córtex parietal superior, o córtex pré-motor e o córtex motor primário.

Emilio Bizzi e colaboradores registraram a atividade dos mesmos neurônios do córtex motor primário por várias horas em macacos enquanto os animais primeiro faziam movimentos do braço sem um campo de força exter-

no, depois faziam muitos movimentos para se adaptar a um campo de força de atrito viscoso e, finalmente, faziam a readaptação à condição basal. À medida que os macacos se adaptavam ao campo de força, a sintonia de vários neurônios quanto à direção mudava gradualmente de 15 a 20 graus em relação à direção anterior à exposição à força de atrito viscoso e, então, rotava de volta à posição inicial durante o período de retorno à condição basal (Figura 37-18B). Os músculos do braço mostraram mudanças similares durante a adaptação e o retorno ao basal, implicando aqueles neurônios na adaptação crescente do comando motor ao campo de atrito externo. Outros neurônios não mudaram a direção durante sua adaptação ou seu retorno à condição basal, como se suas sinalizações informassem a cinemática do movimento desejado em todas as condições do campo de força.

Dois outros grupos de neurônios mostraram propriedades especiais. A sintonia direcional de um grupo mudou quando os macacos mudaram da condição campo nulo para campo com atrito, mas não retornou à condição basal com o cessar da força externa (Figura 37-18B). O outro grupo não mudou durante a adaptação original de campo nulo para campo com atrito, mas mudou durante o retorno à condição basal. Bizzi propôs que esses dois grupos de neurônios retêm a memória de um ou de outro dos episódios de aprendizado sucessivos – adaptação e retorno ao basal – na tarefa. Ou seja, embora o desempenho motor dos macacos tenha retornado à condição basal, o estado funcional do córtex motor primário não reverteu para sua condição original – um traço da história do aprendizado recente persistiu nas propriedades alteradas de sintonia de alguns neurônios.

Esses achados e outros similares de outros estudos sugerem que o mapa motor do córtex motor primário não é estático. Em vez disso, os circuitos neuronais criam um mapa dinâmico e adaptativo que gera os comandos motores necessários para realizar as ações desejadas sob diferentes condições. Isso é uma importante relação do córtex motor primário com a aquisição, a retenção e a evocação de habilidades motoras, mas não esclarece se ele funciona primariamente como parte de um controlador retroalimentar, como um modelo interno inverso para tarefas dinâmicas ou como ambos.

Além disso, estudos recentes têm mostrado que as mudanças adaptativas da atividade do córtex motor retardam a melhoria do desempenho motor em várias tentativas durante a adaptação. Isso sugere que os ajustes relacionados ao aprendizado para os comandos motores sejam feitos inicialmente em outros locais, sendo o cerebelo um dos fortes candidatos. O córtex motor primário pode, assim, estar mais fortemente envolvido nos processos mais demorados da retenção de longo prazo e da evocação das habilidades motoras do que na fase inicial do aprendizado de uma nova habilidade.

Visão geral

A descoberta de um mapa topograficamente organizado das eferências motoras para as diferentes partes do corpo dentro de uma área limitada do córtex cerebral forneceu a primeira evidência experimental para a localização cortical da função motora. Por muitos anos, o papel do córtex motor foi relegado a um simples mapa de músculos e de padrões de atividade muscular por meio do qual o restante do córtex cerebral controlava os neurônios motores espinais. Termos como "doença do neurônio motor superior" foram comuns na literatura clínica de anos passados, mas essa visão da função do córtex motor é simplista e incorreta.

Embora o córtex motor assuma um papel crítico no controle dos movimentos voluntários, seus neurônios não funcionam como neurônios motores espinais cujo único papel é codificar padrões de atividade muscular. Em vez disso, o córtex motor contém uma população heterogênea de neurônios que contribuem para várias operações necessárias para converter um plano de ação em comandos motores que executam o plano. O surgimento, no desenvolvimento evolutivo dos primatas, de projeções monossinápticas diretas sobre neurônios motores espinais permite que o córtex motor primário controle os movimentos da mão e dos dedos de uma maneira habilidosa e singular. Essa característica foi crítica na aquisição dos movimentos com destreza das mãos que somente primatas superiores, em especial os seres humanos, possuem.

O córtex motor primário é parte de uma rede distribuída de áreas motoras corticais, cada uma delas com seu próprio papel no controle motor voluntário. O córtex motor primário deveria ser considerado como um mapa computacional dinâmico, cuja organização interna e conexões espinais convertem as sinalizações centrais relativas a intenções motoras e as retroalimentações sensoriais sobre o estado dos membros em comandos eferentes motores, e não como um mapa estático de músculos ou movimentos específicos das partes do corpo. O córtex motor também fornece um substrato para alterações adaptativas durante a aquisição de habilidades motoras e a recuperação de funções após lesões.

John F. Kalaska
Giacomo Rizzolatti

Leituras selecionadas

Ashe J. 1997. Force and the motor cortex. Behav Brain Res 87:255–269.

Dum RP, Strick PL. 2002. Motor areas in the frontal lobe of the primate. Physiol Behav 77:677–682.

Kalaska JF. 2009. From intention to action: motor cortex and the control of reaching movements. Adv Exp Med Biol 629:139–178.

Lemon RN. 2008. Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci 31:195–218.

Porter R, Lemon R. 1993. *Corticospinal Function and Voluntary Movement.* Oxford: Clarendon.

Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. Neuron 31:889–901.

Schieber M. 2001. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. J Neurophysiol 86:2125–2143.

Taylor CSR, Gross CG. 2003. Twitches versus movements: a story of motor cortex. Neuroscientist 9:332–342.

Referências

Arce F, Novick I, Mandelblat-Cerf Y, Israel Z, Ghez C, Vaadia E. 2010. Combined adaptiveness of specific motor cortical ensembles underlies learning. J Neurosci 30:5415–5525.

Asanuma H, Rosén I. 1972. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. Exp Brain Res 14:243–256.

Ashe J, Georgopoulos AP. 1994. Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. Cereb Cortex 4:590–600.

Caminiti R, Johnson PB, Urbana A. 1990. Making arm movements within different parts of space: dynamic aspects in the primate motor cortex. J Neurosci 10:2039–2058.

Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov D, Patti PG, Henriquez CS, Nicolelis MA. 2003. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. PLoS Biol 1:193–208.

Cheney PD, Fetz EE. 1980. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. J Neurophysiol 44:773–791.

Cheney PD, Fetz EE. 1985. Comparable patterns of muscle facilitation evoked by individual corticomotoneuronal (CM) cells and by single intracortical microstimuli in primates: evidence of functional groups of CM cells. J Neurophysiol 53:786–804.

Cheney PD, Fetz EE, Palmer SS. 1985. Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey. J Neurophysiol 53:805–820.

Evarts EV. 1968. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. J Neurophysiol 31:14–27.

Evarts EV, Fromm C, Kröller J, Jennings VA. 1983. Motor cortex and control of finely graded forces. J Neurophysiol 49:1199–1215.

Fetz EE, Cheney PD. 1980. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. J Neurophysiol 44:751–772.

Fetz EE, Finocchio DV. 1975. Correlations between activity of motor cortex neurons and arm muscles during operantly conditioned response patterns. Exp Brain Res 23:217–240.

Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M. 1992. The motor cortex and the coding of force. Science 256:1692–1695.

Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF, Massey JT. 1983. Spatial coding of movement: A hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations. Exp Brain Res Suppl 7:327–336.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. J Neurosci 2:1527–1537.

Georgopoulos PA, Merchant H, Naselaris T, Amirikian B. 2007. Mapping of the preferred direction in the motor cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 104:11068–11072.

Gribble PL, Scott SH. 2002. Overlap of internal models in motor cortex for mechanical loads during reaching. Nature 417:938–941.

Griffin DM, Hudson HM, Belhaj-Saïf A, Cheney PD. 2009. Stability of output effects from motor cortex to forelimb muscles in primates. J Neurosci 29:1915–1927.

Griffin DM, Hudson HM, Belhaj-Saïf A, McKiernan BJ, Cheney PD. 2008. Do corticomotoneuronal cells predict target muscle EMG activity? J Neurophysiol 99:1169–1186.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1993. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. J Neurosci 13:952–980.

Hochberg, LR, Serruya, MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, Donohgue JP. 2006 Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. Nature 442:164–171.

Hoffman DS, Strick PL. 1995. Effects of a primary motor cortex lesion on step-tracking movements of the wrist. J Neurophysiol 73:891–895.

Humphrey DR, Schmidt EM, Thompson WD. 1970. Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. Science 170:758–762.

Humphrey DR, Tanji J. 1991. What features of voluntary motor control are encoded in the neuronal discharge of different cortical areas? In: DR Humphrey, H-J Freund (eds). *Motor Control: Concepts and Issues*, pp 413–443. New York: Wiley.

Jackson A, Mavoori J, Fetz EE. 2007. Correlations between the same motor cortex cells and arm muscles during a trained task, free behavior, and natural sleep in the macaque monkey. J Neurophysiol 97:360–374.

Jacobs KM, Donoghue JP. 1991. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. Science 251:944–947.

Kakei S, Hoffman DS, Strick PL. 1999. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. Science 285:2136–2139.

Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, Prud'Homme M. 1989. A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. J Neurosci 9:2080–2102.

Lawrence DG, Kuypers HG. 1968. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. Brain 91:1–14.

Lemon RN. 1981. Functional properties of monkey motor cortex neurones receiving afferent input from the hand and fingers. J Physiol 311:497–519.

Li CS, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. 2001. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. Neuron 30:593–607.

Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN. 1993. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. J Neurophysiol 69:772–785.

McKiernan BJ, Marcario JK, Kerrer JH, Cheney PD. 2000. Correlations between corticomotoneuronal (CM) cell postspike effects and cell-target muscle covariation. J Neurophysiol 83:99–115.

Moran DW, Schwartz AB. 1999. Motor cortical activity during drawing movements: population representation during spiral tracing. J Neurophysiol 82:2693–2704.

Morrow MM, Jordan LR, Miller LE. 2007. Direct comparison of the task-dependent discharge of M1 in hand space and muscle space. J Neurophysiol 97:1786–1798.

Muir RB, Lemon RN. 1983. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. Brain Res 261:312–316.

Murphy JT, Kwan MC, MacKay WA, Wong YC. 1978. Spatial organization of precentral cortex in awake primates. III. Input-output coupling. J Neurophysiol 41:1132–1139.

Musallam S, Corneil BD, Greger B, Scherberger H, Andersen RA. 2004. Cognitive control signals for neural prosthetics. Science 305:258–262.

Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. 1996. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. J Neurosci 16:785–807.

Li C-SR, Padoa-Schioppa C, Bizzi E. 2001. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. Neuron 30:593–607.

Padoa-Schioppa C, Li CS, Bizzi E. 2004. Neuronal activity in the supplementary motor area of monkeys adapting to a new dynamic environment. J Neurophysiol 91:449–473.

Paninski L, Fellows MR, Hatsopoulos NG, Donoghue JP. 2004. Spatiotemporal tuning of motor cortical neurons for hand position and velocity. J Neurophysiol 91:515–532.

Park MC, Belhaj- Saïf A, Cheney PD. 2004. Properties of primary motor cortex output to forelimb muscles in rhesus macaques. J Neurophysiol 92:2968–2984.

Park MC, Belhaj-Saïf A, Gordon M, Cheney PD. 2001. Consistent features in the forelimb representation of primary motor cortex in rhesus macaques. J Neurosci 21:2784–2792.

Paz R, Boraud T, Natan, Bergman H, Vaadia E. 2003. Preparatory activity in motor cortex reflects learning of local visuomotor skills. Nat Neurosci 6:882–890.

Rathelot JA, Strick PL. 2006. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. Proc Natl Acad Sci U S A 103:8257–8262.

Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. 1998. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. Nat Neurosci 1:230–234.
Rosén I, Asanuma H. 1972. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. Exp Brain Res 14:257–273.
Sanes JN, Suner S, Lando JF, Donoghue JP. 1988. Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. Proc Natl Acad Sci U S A 85:2003–2007.
Schwartz AB. 1993. Motor cortical activity during drawing movements: population representation during sinusoidal tracing. J Neurophysiol 70:28–36.
Schwartz AB, Kettner RE, Georgopoulos AP. 1988. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. J Neurosci 8:2928–2937.
Scott SH, Kalaska JF. 1997. Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. J Neurophysiol 77:826–852.
Sergio LE, Kalaska JF. 2003. Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. J Neurophysiol 89:212–228.
Sergio LE, Hamel-Pâquet C, Kalaska JF. 2005. Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. J Neurophysiol 94:2353–2378.
Shen L, Alexander GE. 1997. Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. J Neurophysiol 77:1171–1194.
Shinoda Y, Yokota J, Futami T. 1981. Divergent projections of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. Neurosci Lett 23:7–12.
Smith AM, Hepp-Reymond MC, Wyss UR. 1975. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. Exp Brain Res 23:315–332.
Thach WT. 1978. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next arm movement in motor cortex and cerebellum. J Neurophysiol 41:654–476.
Townsend BR, Paninski L, Lemon RN. 2006. Linear coding of muscle activity in primary motor cortex and cerebellum. J Neurophysiol. 96:2578–2592.
Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB. 2008. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature 453:1098–1101.
Wise SP, Moody SL, Blomstrom KJ, Mitz AR. 1998. Changes in motor cortical activity during visuomotor adaptation. Exp Brain Res 121:285–299.

38

Movimento voluntário: os córtices parietal e pré-motor

Neste capítulo, será descrito como o córtex cerebral utiliza a informação sensorial sobre o mundo para decidir quais ações executar e como organizar os movimentos voluntários para realizar essas ações. Estudos nos últimos 25 anos têm mostrado que o sistema motor cortical não é um circuito passivo, irrefletido, controlado por partes mais inteligentes do cérebro. Pelo contrário, esse sistema está intimamente envolvido em muitos processos neurais inter-relacionados necessários para escolher um plano de ação, incluindo processos que parecem ser mais de natureza perceptiva e cognitiva do que de natureza motora. O sistema motor também contribui para processos cognitivos que não parecem estar relacionados com o controle motor, como a compreensão das ações de outros indivíduos e as consequências potenciais dos eventos observados.

O movimento voluntário expressa uma intenção de agir

O comportamento voluntário é a expressão física de uma intenção de agir sobre o meio para atingir um objetivo. Considerando-se um indivíduo que queira beber uma xícara de café, pode haver muitas razões para isso. Ele pode querer desfrutar do efeito estimulante da cafeína ou simplesmente estar com sede. Seja qual for o motivo, a meta comportamental é estabelecida pelo estado motivacional, mas é realizada pelo comportamento motor voluntário. O sistema motor deve transformar a intenção em ação.

Como os objetivos serão alcançados depende das circunstâncias nas quais o indivíduo se encontra. Se a xícara de café já está preparada e colocada à frente dele, ele sim-

plesmente estenderá a mão para alcançá-la, segurá-la e levá-la aos lábios. Porém, em geral, a situação é mais complexa. O café pode não estar pronto ou pode nem haver café em casa. Neste caso, para satisfazer seu desejo, o indivíduo deve organizar e realizar uma sequência de ações complexas para cumprir o objetivo de tomar café. Ele deverá sair para comprar o café e retornar para casa, ou poderá ir a uma cafeteria, pedir um café e bebê-lo lá. Como alternativa, considerando que seja muito tarde da noite ou que o tempo esteja ruim, ele pode mudar o objetivo, como, por exemplo, beber chá, em vez de café.

Cada um desses comportamentos voluntários é uma ação que obedece a um objetivo intermediário. Entretanto, somente a sequência completa das ações pode atingir seu objetivo final. A capacidade de manter uma meta comportamental durante uma série de ações e de desenvolver estratégias comportamentais alternativas e sequências de ações para cumprir o objetivo é a marca registrada do comportamento voluntário. O córtex pré-frontal situado rostralmente às áreas motoras assume um papel crucial na organização desse comportamento. São apresentados, neste capítulo, os mecanismos neuronais dos córtices parietal e pré-motor que medeiam os comportamentos voluntários.

O comportamento voluntário envolve, em geral, interação física com objetos do meio externo. Para tanto, é necessário que o encéfalo converta as aferências sensoriais sobre o estado externo e sobre o estado interno do indivíduo em comandos motores. Como descrito no Capítulo 33, a transformação envolve uma sequência de operações neurais em muitas áreas corticais e subcorticais. Não há somente uma área responsável por todas as etapas entre a intenção e a ação ou, de fato, para qualquer operação especial. Essa forma de organização distribuída é uma característica de todos os aspectos do controle neural do comportamento voluntário.

Outra característica importante do comportamento voluntário é que, uma vez que se estabelece uma intenção, a ação pode ser adiada ou nem ser realizada. Não se é irrevogavelmente obrigado a agir com base em uma intenção no momento em que ela surge. Um reflexo, ao contrário, é evocado imediatamente pelo estímulo. Sem um autocontrole sobre se, como e quando agir, o comportamento seria determinado pela ocasião – impulsivo, compulsivo e até mesmo antissocial. Essas considerações sugerem que o sistema motor opere, no mínimo, em dois estágios: planejamento e execução do movimento. O planejamento envolve a decisão sobre qual ação ou quais conjuntos de ações serão realizados para cumprir uma intenção, e a execução instrumenta o movimento real.

Os estudos sobre quase todas as áreas corticais envolvidas no movimento do braço tentaram identificar as vias neurais específicas para o planejamento ou a execução. Isso, em geral, é feito impondo-se um intervalo (retardo) de tempo entre a instrução sobre o movimento a ser feito e a dica para executá-lo. Esses estudos mostram que nenhuma das áreas corticais contém uma população homogênea de neurônios dedicados apenas ao planejamento ou à execução. Em vez disso, amplas opções de funções neuronais são evidentes em cada área. Alguns neurônios respondem apenas durante a fase de planejamento da tarefa, enquanto outros disparam durante a fase de execução. Há outros neurônios, ainda, que mostram alterações na atividade durante ambas as fases (Figura 38-1).

A principal diferença entre as áreas corticais está associada à atividade neural predominante estar relacionada com o planejamento ou com a execução. Enquanto muitos neurônios do córtex motor primário disparam principalmente durante a execução, os córtices pré-motor e parietal contêm mais neurônios que são mais intensamente ativados durante o estágio de planejamento.

A atividade neural durante o estágio de planejamento fornece informação sobre o ato que o indivíduo pretende realizar. A atividade de neurônios individuais e de populações neuronais durante o período de retardo das tarefas de alcançar-e-pegar transmite informações como a localização do alvo, a direção do movimento do braço e a configuração da mão necessária para pegar um objeto. Essa atividade codifica inclusive informação sobre aspectos de ordem superior da ação, como seu objetivo e o valor da recompensa esperada.

Mesmo quando um macaco bem treinado faz um movimento errado em resposta a uma instrução, a atividade neural durante o período que precede o início do movimento geralmente prevê a resposta errada. Essa é uma forte evidência de que a atividade seja um correlato neural do ato motor intencional, e não uma resposta passiva ao estímulo que o instruiu.

Outra evidência do planejamento motor no córtex vem da comparação entre a atividade neural em um macaco quando ele é instruído a realizar movimentos de alcançar e a atividade neural quando ele é instruído a deter o movimento de alcançar. Muitos neurônios do córtex pré-motor geram atividade com sintonia direcional durante o período de retardo quando o macaco é instruído ao movimento, mas não quando ele é instruído a conter o movimento. Essa atividade diferencial representa um sinal inequívoco sobre a intenção do macaco tanto para alcançar em diferentes direções como para não se mover em resposta a uma dica de instrução segundos antes de a ação ser executada (Figura 38-2).

Esses estudos demonstram que a atividade em várias áreas corticais relacionadas ao movimento sinaliza informação sobre a natureza do ato motor intencional bem antes da execução desse ato. Muitos neurônios das mesmas áreas corticais também disparam durante a execução do movimento, indicando um papel dessas áreas no controle do movimento. Considerando a estreita proximidade anatômica da atividade relacionada com o planejamento e com a execução, mesmo no âmbito de neurônios individuais, uma importante questão não resolvida é por que a atividade neural relacionada com o planejamento não inicia imediatamente o movimento. Deve existir um mecanismo que previna a execução durante o estágio de planejamento no período de retardo e que permita iniciar o movimento mais tarde (ver Quadro 38-2).

O movimento voluntário requer informação sensorial sobre o mundo e o corpo

Retornando à ação de se obter uma xícara de café, a ação ilusoriamente simples de beber café não representa um

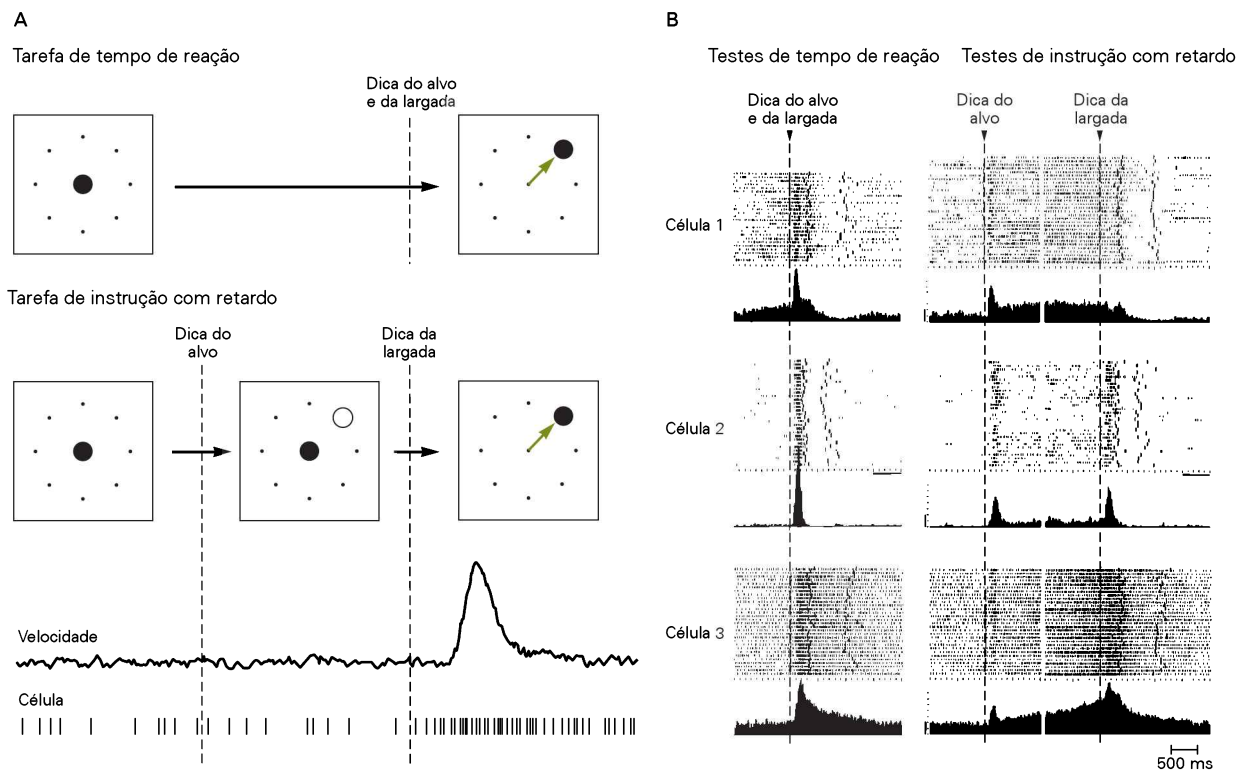



Figura 38-1 Os processos neurais relacionados ao planejamento e à execução do movimento podem estar dissociados temporalmente. (Reproduzida, com permissão, de Crammond e Kalaska, 2000.)

A. Em uma *tarefa de tempo de reação*, uma informação sensorial instrui o sujeito sobre para onde mover (dica do alvo) e quando mover (dica da largada). Todas as operações neuronais necessárias para planejar e iniciar a execução do movimento são realizadas no breve período entre o aparecimento da dica e o início do movimento. Em uma *tarefa de instrução com retardo*, uma dica inicial informa o sujeito sobre para onde fazer o movimento e somente mais tarde é dada a dica que avisa o início do movimento. O conhecimento fornecido pela primeira dica permite ao sujeito planejar o movimento futuro. Presume-se que quaisquer mudanças na atividade que ocorram após a primeira dica, mas antes da segunda, sejam correlatos neuronais do estágio de planejamento.

B. O planejamento e a execução do movimento não estão completamente segregados por neurônios individuais ou populações neuronais em determinadas áreas corticais. Os gráficos rasterizados e os histogramas acumulados mostram as respostas de três neurônios do córtex pré-motor a movimentos na direção preferida de cada célula durante os testes de tempo de reação e de instrução com retardo. No gráfico rasterizado, cada linha representa a atividade em uma única tentativa. Os traços pequenos e finos representam potenciais de ação, e os dois traços mais grossos mostram o momento do início e do fim do movimento. Nos testes de tempo de reação, o macaco não sabe para qual direção se mover até que apareça o alvo. Ao contrário, no teste de instrução com retardo, uma dica inicial informa ao macaco a localização do alvo, muito antes do aparecimento de um segundo sinal para iniciar o movimento. Durante o período de retardo, várias células pré-motoras mostram mudanças na atividade com sintonia direcional que sinaliza a direção do movimento iminente, com retardo. A atividade da célula 1 parece estar estritamente relacionada à fase de planejamento, pois não mostra atividade associada à execução após o sinal de largada na tarefa de instrução com retardo. As outras duas células mostram diferentes níveis de atividade relacionados tanto com o planejamento quanto com a execução.

único ato motor, mas uma sequência de atos motores, cada qual com um objetivo específico: alcançar a xícara, agarrá-la, erguê-la, sustentá-la e levá-la à boca. A sequência de atos deve ser coordenada de maneira que o braço e a mão possam interagir fisicamente com a xícara de modo eficiente para atingir o objetivo desejado.

Para alcançar e segurar a xícara, o sistema motor deve resolver dois problemas básicos. Primeiro, deve localizá-la no espaço e transformar essa localização em um movimento de alcance do braço para levar a mão à xícara. Segundo, deve codificar as propriedades físicas da xícara, como seu tamanho e sua forma, e transformá-las em um ato de agarrar específico. Pode-se supor que cada ato de alcançar e de pegar seja conduzido de forma sequencial. Entretanto, registros da cinemática da mão e do braço mostram que isso não ocorre assim: os dois atos ocorrem, em grande parte, simultaneamente. Assim que o braço se estende na direção da xícara, a mão começa a rotar e a abrir para se adaptar ao tamanho, à forma e à orientação do alvo. A mão e os dedos começam, então, a se fechar, mesmo antes de a mão entrar em contato com a xícara. Além disso, ainda que os dois processos ocorram em paralelo, eles podem influenciar um ao outro. Tanto a velocidade como a aceleração desses atos de alcançar e segurar podem depender, por exemplo, da localização, da distância, da orientação, do tamanho e da forma do objeto a ser erguido.

A Tarefa de tempo de reação

Dica do alvo e da largada

B Tarefa de instrução com retardo

Movimento intencional

Dica do alvo e da intenção

Dica da largada

Sem movimento intencional

Dica do alvo e da intenção

Dica da largada

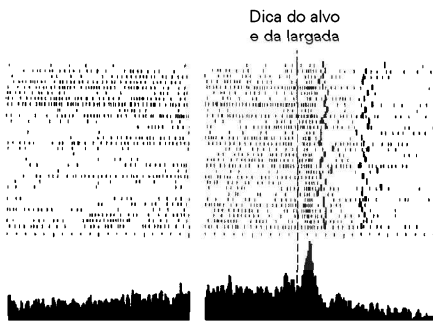
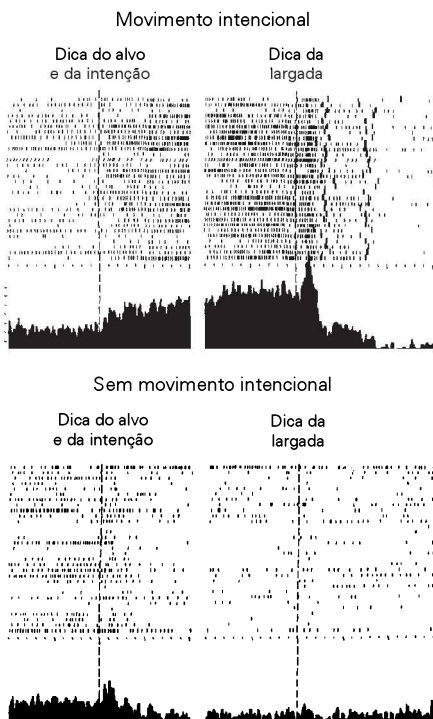



Figura 38-2 As decisões sobre as escolhas das respostas ficam evidentes na atividade dos neurônios do córtex pré-motor. (Reproduzida, com permissão, de Crammond e Kalaska, 2000.)

A. Na tarefa de tempo de reação (ato de alcançar), uma célula exibe um aumento gradual, não direcional, do disparo tônico durante a espera para o aparecimento de um alvo. Quando o alvo aparece (**dica da largada**), a célula gera uma resposta com sintonia direcional.

B. Na tarefa de instrução com retardo, quando o alvo é mostrado e o macaco é instruído a se mover apenas quando a dica da largada aparecer, a célula gera um sinal intenso e com sintonia direcional que perdura no período de retardo antes da dica da largada. Quando o alvo é mostrado, mas o macaco é instruído a não se mover ao aparecer a dica da largada, a atividade da célula diminui.

Juntamente com a informação sobre o objeto-alvo, o sistema nervoso requer informação sobre o estado vigente do braço, incluindo sua postura e o movimento e a posição da mão em relação ao alvo. As várias operações encefálicas necessárias para planejar e orientar os movimentos do braço são implementadas, em parte, por populações interconectadas de neurônios do córtex motor primário, do córtex pré-motor e do córtex parietal.

O lobo parietal é o primeiro alvo da via de informação visual dorsal. Essa via tem sido relacionada com várias funções como a percepção da estrutura espacial do mundo e com o controle da atenção dirigida. Consequentemente, a via visual dorsal costuma ser chamado de via "onde", para distingui-la da chamada via "o quê", a via de informação visual ventral que se projeta do córtex visual primário para o lobo temporal e está envolvida com o reconhecimento dos objetos.

Os estudos neurofisiológicos pioneiros sobre o lobo parietal em macacos ativos, conduzidos independentemente por Vernon Mountcastle e Juhani Hyvärinen e colaboradores na década de 1970, mostraram que muitos neurônios parietais também disparam durante os movimentos dos olhos, dos braços ou das mãos quando um animal explora e interage atentamente com seu meio ambiente. Uma propriedade notável que foi observada pelos dois grupos de pesquisadores é que o disparo de muitos neurônios parietais depende dos objetivos do comportamento. Os neurônios disparam intensamente quando um macaco tenta alcançar um objeto, procura por um objeto em uma caixa ou manipula um objeto com as mãos, mas são muito menos ativados quando o macaco realiza outros movimentos com as mãos e os braços.

Mais recentemente, estudos comportamentais de Mel Goodale, David Milner e colaboradores levaram a uma importante, e ainda controversa, hipótese sobre o papel da via de informação visual dorsal. Eles propuseram que uma função primária do lobo parietal é extrair informação sensorial sobre o mundo e sobre o próprio corpo que seja útil para o planejamento e a orientação dos movimentos. Essa orientação sensorial da ação deve operar em paralelo e independentemente dos processos perceptivos evocados pelas mesmas aferências sensoriais. Por exemplo, enquanto a percepção sobre o tamanho e a orientação dos objetos pode ser enganada por certas ilusões ópticas, o sistema motor em geral se comporta como se não fosse ludibriado e faz movimentos acurados (Figura 38-3). Em função disso, a via visual dorsal também é chamada de via "como" (ver Capítulo 18).

Isso não significa, contudo, que o lobo parietal não tenha uma função na percepção espacial ou na atenção. Pelo contrário, é reconhecido que suas contribuições à percepção espacial, à atenção e às transformações sensório-motoras estão intimamente interligadas. Essa interconexão funcional fica evidente ao se examinar como diferentes partes do lobo parietal e diferentes áreas motoras pré-centrais associadas contribuem para o planejamento e a execução da ação de alcançar-e-pegar necessários para se beber uma xícara de café.

O movimento de alcançar um objeto requer informação sensorial sobre a localização do objeto no espaço

Embora os processos neurais subjacentes aos atos de alcançar e de segurar sejam descritos separadamente, as duas

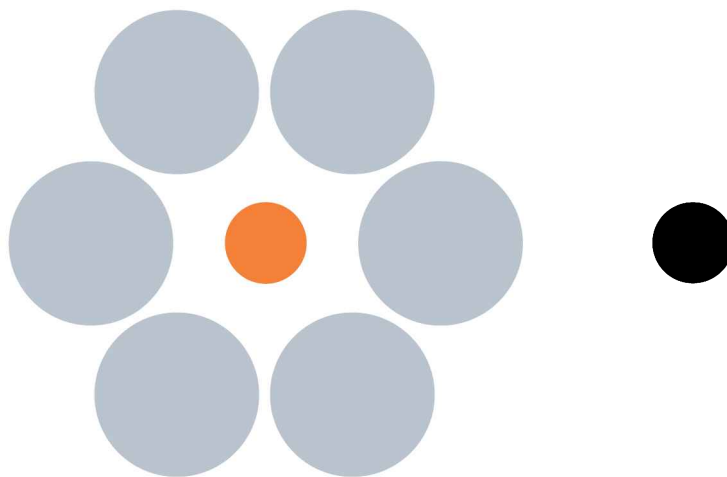



Figura 38-3 A informação visual que proporciona a percepção do objeto e o movimento pode ser processada em vias distintas em paralelo. Na ilusão de Ebbinghaus, os dois discos laranja de diâmetros idênticos parecem ser de tamanhos diferentes, pois um está circundado por discos grandes e o outro está circundado por discos pequenos. Mel Goodale e colaboradores relataram que, ao solicitarem aos participantes do estudo que indicassem o tamanho dos discos centrais com o polegar e o indicador, a separação entre os dedos era significativamente maior para o disco da direita. Contudo, quando os sujeitos tinham que pegar discos idênticos circundados por outros discos maiores ou menores, a separação entre seus polegares e indicadores era quase a mesma em ambos os casos. Essa evidência e outras similares sugerem que as vias visuais para o lobo parietal são distintas daquelas que servem para a percepção do objeto e que as aferências parietais não são as únicas projeções de saída das vias perceptivas.

ações normalmente são coordenadas. A coordenação é obtida por conexões axonais recíprocas entre as populações neuronais relacionadas com alcançar e com agarrar, tanto nas mesmas áreas corticais como entre áreas diferentes, e também por outras populações neuronais que disparam em conexão com os componentes de alcançar e de agarrar.

O espaço está representado nas várias áreas corticais com diferentes propriedades sensoriais e motoras

O planejamento de um movimento de alcançar tem sido definido como o processo neural pelo qual a localização de um objeto no espaço é traduzida em um movimento do braço que coloca a mão em contato com o objeto. A concepção intuitiva de espaço como uma extensão contínua única – que se estende em todas as direções e dentro da qual os objetos possuem localizações relativas entre si e em relação ao indivíduo – tem influenciado há muito a neurociência.

De acordo com a neurologia clássica, a contrapartida neural do espaço vivenciado é um mapa único no lobo parietal concebido por aferências de diferentes modalidades sensoriais. Supõe-se que essa réplica neural multimodal e unificada do mundo forneça toda a informação necessária para a ação sobre um objeto e seja compartilhada por diferentes circuitos motores que controlam os olhos, o braço, a mão e outros efetores.

Uma visão alternativa é que existem muitos mapas, cada qual relacionado a um efetor motor diferente e adaptado a suas necessidades específicas. Essas representações espaciais são criadas quando o indivíduo interage com seu ambiente externo, definindo uma série de relações motoras determinadas pelas propriedades de certo efetor. Por exemplo, um roedor possui um mapa no hipocampo e no córtex entorrinal adjacente que representa a localização vigente do animal e a direção de seu movimento. Essa hipótese alternativa sugere que a noção intuitiva de espaço surja, ao menos em parte, das interações motoras do indivíduo com o mundo.

Evidências obtidas em anos recentes claramente não sustentam a noção de que haja uma única representação topograficamente organizada do espaço no córtex parietal. Primeiro, o córtex parietal está organizado em uma série de áreas que trabalham em paralelo. Segundo, o *espaço peripessoal* ou *junto ao corpo*, o espaço dentro do alcance do indivíduo, está codificado em áreas diferentes das que representam o *espaço extrapessoal mais distante*, o espaço além do alcance do indivíduo. Terceiro, as propriedades funcionais dos neurônios nas áreas corticais parietais e frontais envolvidas na codificação espacial variam, dependendo da parte do corpo sob controle, como os olhos *versus* o braço.

Esses achados sustentam a ideia de que existam muitos mapas espaciais, alguns localizados no córtex parietal e outros no córtex frontal, cujas propriedades estão sintonizadas às necessidades motoras dos diferentes efetores. Além disso, os mapas espaciais de cada área cortical não são mapas no sentido comum de uma representação fiel, ponto a ponto, do espaço circundante, mas são mapas dinâmicos que podem se expandir ou diminuir de acordo com as necessidades motoras importantes para a interação com determinado objeto estacionário ou em movimento.

O córtex parietal inferior e o córtex pré-motor ventral contêm representações do espaço peripessoal

Nos macacos, várias áreas do córtex parietal inferior e de partes interconectadas do córtex pré-motor contêm repre-

sentações do espaço peripessoal. Uma dessas áreas, a área intraparietal ventral, localiza-se no fundo do sulco intraparietal (Figura 38-4A). Ela recebe projeções visuais de componentes da via visual dorsal, incluindo as áreas temporal medial superior (TMS) e temporal medial (TM) do córtex, que estão envolvidas na análise do fluxo óptico e do movimento visual.

Alguns neurônios intraparietais ventrais respondem apenas a estímulos visuais e preferencialmente a estímulos expansivos (que se aproximam) e constritivos (que se afastam) ou a estímulos que se movem nos planos horizontal ou vertical. Outros mostram campos receptivos polimodais dentro dos quais as aferências, de diferentes modalidades sensoriais, ficam em um registro espacial (Figura 38-5A). Esses neurônios respondem a estímulos táteis, a maioria, em geral, próxima à boca ou na face, mas também no braço ou no tronco, como também a estímulos visuais que se localizam imediatamente adjacentes ao campo receptivo tátil. Alguns respondem até a estímulos auditivos da mesma localização espacial. Certos neurônios polimodais respondem a estímulos tanto visuais como táteis que se movam na mesma direção, enquanto outros são intensamente ativados por estímulos visuais que se movam na direção do campo receptivo desses neurônios, mas somente se a trajetória do movimento eventualmente cruzar com o campo receptivo tátil.

Neurônios intraparietais ventrais parecem representar um estágio inicial na construção de um mapa espacial peripessoal que é mais plenamente expresso em uma parte caudal do córtex pré-motor ventral, a área F4, com a qual estão muito interconectados. Praticamente todos os neurônios da área F4 respondem às aferências somatossensoriais, em especial aos estímulos táteis. Os campos receptivos táteis referem-se fundamentalmente à face, ao pescoço, aos braços e às mãos. Metade dos neurônios também responde aos estímulos visuais, e uns poucos respondem aos estímulos auditivos.

Assim como os neurônios intraparietais ventrais, os campos receptivos da área F4 específicos por modalidade situam-se em registro (Figura 38-5B). Isso sugere que os campos receptivos visuais não são definidos pela localização do estímulo visual na retina, como para a maioria dos neurônios do córtex visual, mas estão ligados a partes específicas do corpo do indivíduo. Uma característica notável de tal neurônio polimodal, especialmente do córtex pré-motor ventral, é que seu campo receptivo visual permanece alinhado com o campo receptivo tátil quando o macaco olha em diferentes direções, mas se move com o campo receptivo

Figura 38-4 Vias parietofrontais independentes estão envolvidas nas transformações visuomotoras para ações de alcançar e de pegar.

A. A transformação visuomotora necessária para alcançar é mediada pela rede parietofrontal mostrada aqui. As áreas localizadas no sulco intraparietal são mostradas em uma forma desdobrada do sulco. Duas vias seriais estão envolvidas na organização dos movimentos de alcance. A via *ventral* tem seus principais pontos de conexão (nó da rede) na área intraparietal ventral (**IPV**) e na área F4 do córtex pré-motor ventral, enquanto a via *dorsal* tem retransmissão sináptica no lobo parietal superior (**IPM**, **V6A**) e no córtex pré-motor dorsal (**PMd**), que inclui a área F2. (As áreas parietais incluem **IPA**, área intraparietal anterior; **IPL**, área intraparietal lateral, e **V6A**, área visual da porção parietal da região parieto-occipital). PEc e PEip são áreas parietais de acordo com a nomenclatura de von Economo para o lóbulo parietal superior e o lado medial do sulco intraparietal, respectivamente. As áreas somatossensoriais 1, 2 e 3 e a área PE (lóbulo parietal superior), a qual fornece aferência somatossensorial para M1 (**F1**), não são mostradas na figura. As áreas pré-centrais incluem F5, uma subdivisão do córtex pré-motor ventral (PMv) e o córtex motor primário (**M1**, **F1**).
B. A transformação visuomotora necessária para o ato de pegar é mediada pela rede parietofrontal mostrada aqui. As áreas IPA e PFG estão relacionadas principalmente com os movimentos da mão, enquanto a área PF está relacionada com os movimentos da boca. PF e PFG são áreas parietais do lóbulo parietal inferior denominadas conforme a nomenclatura de von Economo. A área F5 do PMv está relacionada com os atos motores tanto da mão como da boca. Alguns neurônios envolvidos com o ato de pegar foram encontrados em F2, a parte ventral do PMd. A área M1 (ou F1) possui um grande setor que controla os dedos, a mão e o pulso (ver Figura 37-2A). Outras abreviaturas são explicadas na parte A.

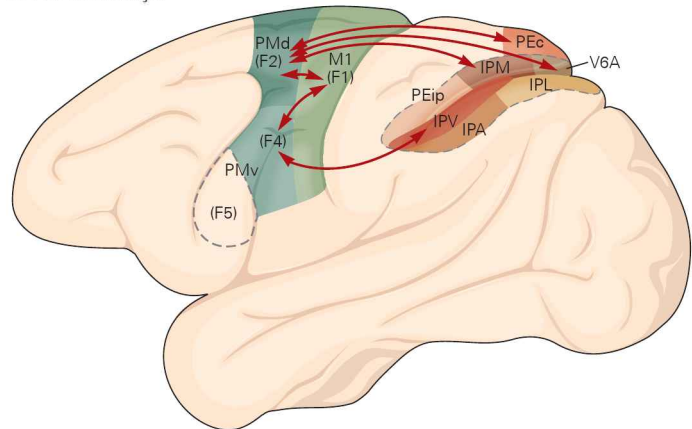
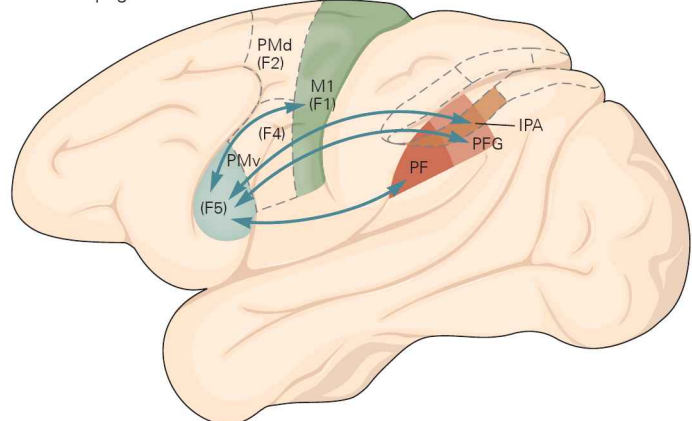
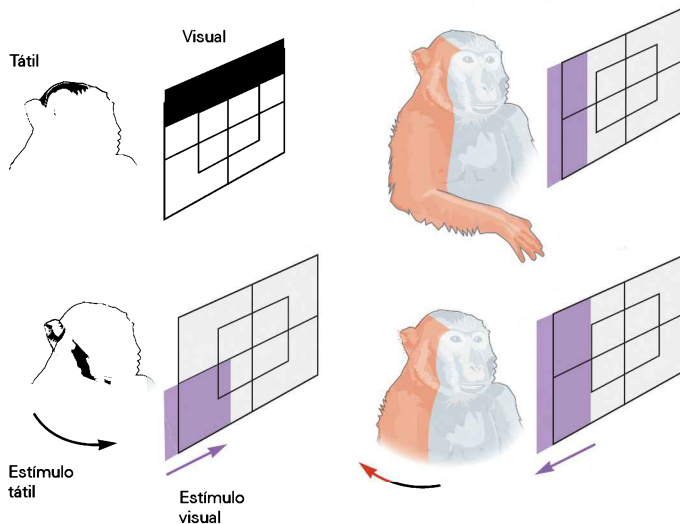
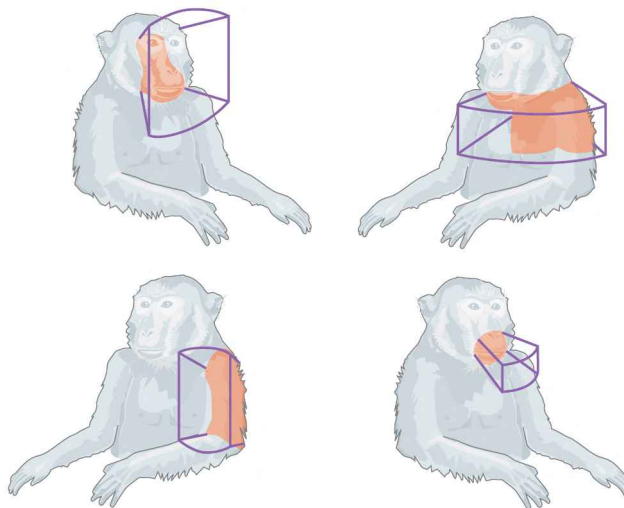



Figura 38-5 Alguns neurônios dos córtices parietal e pré-motor respondem a estímulos tanto táteis como visuais dentro dos campos receptivos que estão em registro espacial.

A. Alguns neurônios do córtex intraparietal ventral possuem campos receptivos táteis e visuais que estão alinhados de maneira congruente. As áreas em **cor de laranja** no macaco representam campos receptivos táteis; as áreas **roxas** na tela em frente à face do macaco e centradas em seu nariz representam campos receptivos visuais. Muitos dos neurônios também compartilham preferências direcionais para os movimentos dos estímulos táteis e visuais (**setas**). (Reproduzida, com permissão, de Duhamel, Colby e Goldberg, 1998.)

B. Os neurônios da área F4 do córtex pré-motor ventral respondem à estimulação tanto tátil como visual. As áreas em **cor de laranja** são campos receptivos táteis; as **linhas roxas** indicam os campos receptivos tridimensionais, dentro dos quais os estímulos visuais ativam o neurônio. (Reproduzida, com permissão, de Fogassi et al., 1996.)

tátil para uma parte diferente do espaço peripessoal quando o macaco move a parte correspondente do corpo.

A área F4, contudo, é uma área motora e seus neurônios também disparam em associação com movimentos, mas, em geral, do braço, do pulso, do pescoço e da face. Os neurônios nessa área controlam os movimentos da cabeça e do braço em relação às demais partes do corpo, ou em direção a objetos junto ao corpo, para permitir que o animal os segure com a boca ou a mão. Alguns neurônios disparam durante toda a ação de levar a mão à boca e ao abrir a boca para ingerir o alimento, como também durante o alcance do braço e os movimentos associados a orientações do pescoço e do tronco. A atividade de outros neurônios está correlacionada não apenas com o alcance, mas também com outros comportamentos, como a esquiva de estímulos aversivos. A representação sensorial do espaço peripessoal na área F4 contribui para o planejamento e a execução desses comportamentos.

O córtex parietal superior utiliza informação sensorial para orientar os movimentos do braço na direção de objetos no espaço peripessoal

Um requisito básico para uma ação de alcançar eficiente é o conhecimento de onde o braço se encontra antes e durante a ação. Os estudos com lesões sugerem que essa informação esteja representada na área 2 de Brodmann, na área somatossensorial primária (S-I) e no lóbulo parietal superior. Os pacientes com lesões dessas regiões são incapazes de realizar movimentos de alcance em direção a objetos de forma eficiente, mesmo não tendo déficits de percepção espacial, como negligência espacial, que é típica de lesões do lobo parietal inferior (ver Capítulo 19).

Embora os estudos de registros unitários de neurônios confirmem o papel dessas áreas no fornecimento de informação sobre a localização do braço, existem diferenças funcionais claras entre as duas áreas. Os neurônios da área 2 geralmente respondem a aferências táteis de uma parte

limitada do corpo ou a movimentos de uma única articulação ou de umas poucas articulações adjacentes para direções específicas e mais comumente do lado contralateral do corpo. Ao contrário, muitos neurônios do lóbulo parietal superior disparam durante movimentos combinados de múltiplas articulações, pressupostamente para posturas ou movimentos específicos dos membros e do corpo. Algumas células também respondem durante movimentos combinados dos braços e dos membros posteriores ou movimentos bilaterais de ambos os braços.

Esses achados indicam que, diferentemente dos neurônios da área 2 que codificam as posições e os movimentos de partes específicas do corpo, os neurônios do lobo parietal superior integram informação das posições de cada articulação, como também das posições de segmentos dos membros em relação ao corpo. Essa integração cria um esquema corporal que fornece informação sobre onde o braço está localizado em relação ao corpo e como os diferentes segmentos do braço estão posicionados com relação uns aos outros. Esse esquema fornece informação fundamental para a orientação proprioceptiva dos movimentos do braço.

Os setores mais posteriores e mediais do córtex parietal superior também recebem aferências das áreas V2 e V3 do córtex visual extraestriado. Importantes nós dessa rede incluem as áreas V6A e PEc e uma área do córtex parietal envolvida na ação de alcançar, descrita por Richard Andersen e colaboradores, que muito provavelmente corresponda à área intraparietal medial (IPM) e a partes vizinhas do córtex parietal superior e inferior (ver Figura 38-4A). Nessas áreas, a representação espacial para a ação de alcançar não tem como base coordenadas centradas no corpo. Por exemplo, os neurônios das áreas V6A e PEc em geral sinalizam a localização na retina de possíveis alvos para o alcance, mas sua atividade também é bastante modulada por combinações complexas de aferências relacionadas à direção do olhar, à postura vigente do braço e à posição da mão.

Andersen e colaboradores propuseram que a região do córtex parietal relacionada ao alcance seja especialmente importante para especificar o objetivo ou o alvo a ser alcançado, mas não como a ação poderia ser realizada. A atividade de muitos neurônios nessa área varia com a localização do alvo em relação à mão. De forma notável, contudo, a sinalização do erro motor não está centrada na localização vigente da mão ou do alvo, mas sim relacionada à direção do olhar a cada momento. Cada vez que o macaco olha para uma direção diferente, muda a atividade dos neurônios relacionada ao alcance (Figura 38-6). Ao contrário, a atividade de muitos neurônios da área PEip relacionados ao alcance é menos centrada no olhar e mais relacionada à posição vigente da mão e à postura do braço.

Outra propriedade importante dos neurônios da região envolvida com o alcance no parietal é que eles respondem não apenas a aferências sensoriais passivas, mas também antes do início dos movimentos e durante o período de planejamento das tarefas de alcance com retardo de tempo. Esse comportamento indica que esses neurônios recebem sinais gerados centralmente sobre as intenções motoras antes do início do movimento, provavelmente por meio de conexões recíprocas com as áreas motoras pré-centrais. Observações teóricas e experimentais recentes sugerem que essa combinação de aferências sensoriais periféricas e sinais motores centrais permite que a região de alcance no parietal integre a informação sensorial de entrada com cópias eferentes de comandos motores de saída para computar uma estimativa continuamente atualizada do estado corrente do braço e da previsão sobre como o braço responderá ao comando motor. Esse modelo interno antecipatório do braço poderia ser utilizado para fazer correções rápidas de erros de movimentos em curso do braço e para adquirir habilidades motoras.

As propriedades funcionais das áreas do córtex parietal superior relacionadas com o movimento de alcance sugerem uma explicação intrigante do fenômeno clínico da *ataxia óptica*. Pacientes com lesão no córtex parietal superior têm dificuldade com os movimentos do braço guiados visualmente em direção a um objeto. Ao cometer erros no plano frontal ou sagital, o braço tateia na direção do alvo até encontrar o objeto quase que por acaso. O déficit é grave quando o alvo está na parte periférica do campo visual, é menor quando o alvo se coloca na região perifoveal e é insignificante quando o paciente fixa o olhar no alvo. Os sintomas de ataxia óptica podem resultar de falha dos circuitos neurais que convertem a informação sensorial sobre os alvos e o braço em planos motores ou de falha dos circuitos que contribuem para um modelo antecipatório preditivo do estado vigente do braço.

O córtex pré-motor e o córtex motor primário formulam planos motores mais específicos sobre os movimentos intencionais de alcançar

As áreas do córtex parietal relacionadas ao movimento de alcance estão conectadas reciprocamente a várias áreas motoras pré-centrais, incluindo o córtex motor primário, o córtex pré-motor dorsal e ventral, e à área motora suplementar. Os neurônios de todas essas áreas contribuem para as transformações sensório-motoras que fornecem informação cada vez mais detalhada sobre a cinemática espacial desejada e os detalhes mecânicos que desencadeiam os movimentos.

Por exemplo, os neurônios do córtex pré-motor dorsal relacionados com o movimento de alcance são menos intensamente influenciados pela direção do olhar do que os neurônios da área de alcance parietal. Em vez disso, eles estão envolvidos com a direção dos movimentos de alcance intencionais durante o período de planejamento das tarefas de alcance com retardo e durante os movimentos de alcance propriamente ditos. Além disso, durante o período de planejamento, muitos neurônios pré-motores dorsais sinalizam a direção do movimento ao alvo se o braço esquerdo ou direito for usado para alcançar esse alvo (Figura 38-7). Esse achado sugere que os neurônios pré-motores representem a cinemática espacial extrínseca apropriada do movimento de alcance independentemente do braço que irá realizá-lo. Ao contrário, a atividade da maioria dos neurônios relacionados com o alcance do córtex motor primário está associada ao movimento do braço contralateral.

Em outros estudos, um macaco foi treinado para realizar movimentos do braço para mover um cursor em um

Diferentes posições iniciais da mão

A

Diferentes posições iniciais dos olhos

C

120 Hz

1 s

B

D

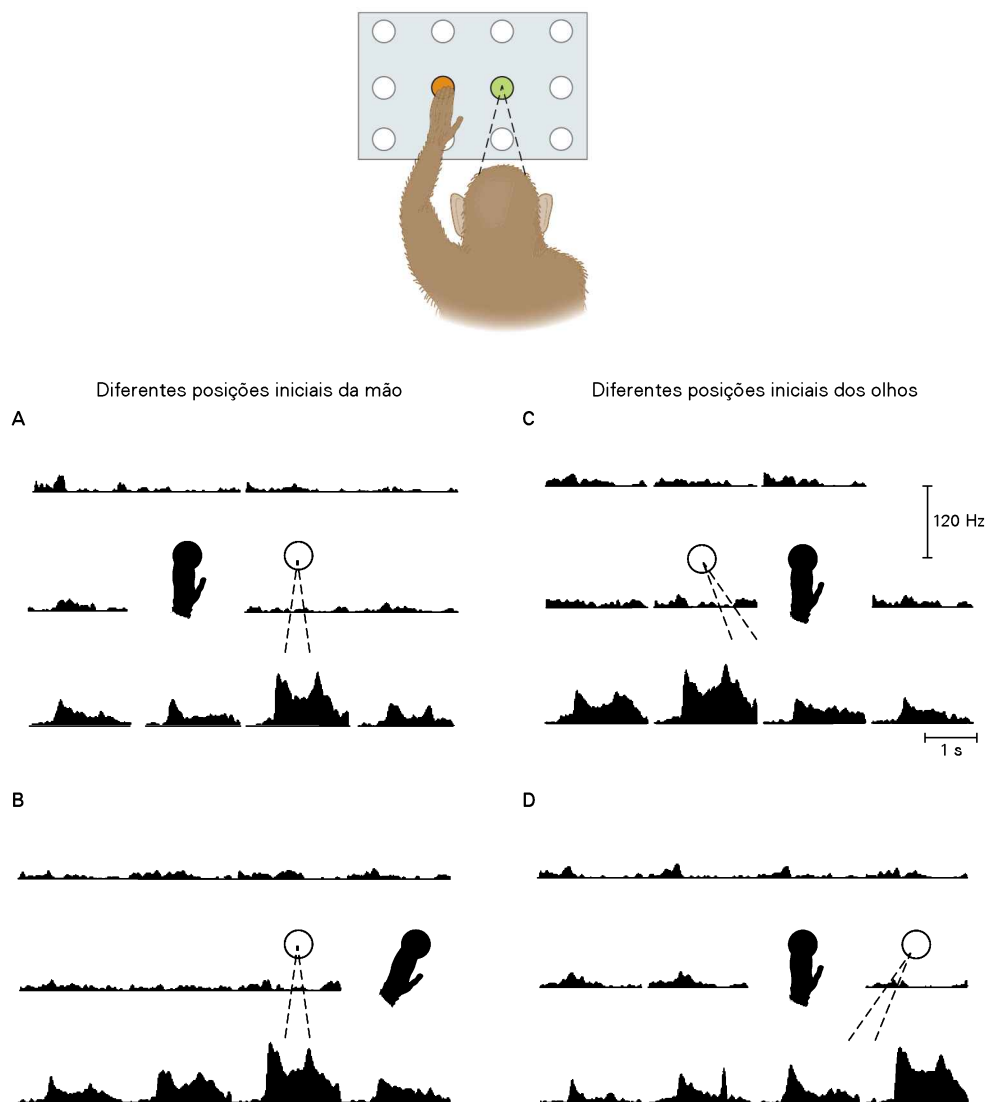



Figura 38-6 Os neurônios do movimento de alcance da área parietal codificam a localização do alvo em coordenadas centradas no olho. Um quadro vertical contém um conjunto de botões ordenados. Os quatro painéis mostram as condições comportamentais possíveis no início de um teste. A posição inicial da mão e o ponto de fixação visual estão indicados por **botões verdes** e em **cor de laranja**, respectivamente. Os histogramas de atividade de um único neurônio estão dispostos de forma a corresponder às localizações dos botões do quadro que servem como alvos de um movimento de alcance a partir de um ponto de partida nas diferentes tentativas. O padrão de disparo desse neurônio não varia com as mudanças na posição inicial do membro (**A**, **B**), mas é deslocado por uma mudança na direção inicial do olhar (**C**, **D**). O neurônio sinaliza, então, a localização-alvo em relação à direção vigente do olhar, independentemente da direção do movimento do braço necessária para alcançar o alvo. (Modificada, com permissão, de Andersen e Buneo, 2002.)

monitor de computador. Em alguns testes, os movimentos do braço e do cursor estavam colineares. Em outros, eles estavam desacoplados por algum desses três motivos: pela rotação do movimento do cursor em um ângulo de 90° em relação ao movimento do braço, pela aplicação de uma transformação especular da imagem ou pela solicitação ao macaco que fizesse movimentos elípticos do braço para desenhar um círculo com o cursor. Alguns neurônios, especialmente do córtex motor primário, sinalizaram os movimentos do braço em ambas as condições, colinear ou desacoplada. Outros neurônios concentrados no córtex pré-motor dorsal e ventral sinalizaram os movimentos desejados do cursor nas condições visuomotoras diferentes.

Esses achados indicam que neurônios do córtex pré-motor podem gerar uma representação abstrata do objetivo da resposta motora, nesse caso o movimento do cursor realizado pelo macaco, independentemente dos movimentos do braço que controlam o deslocamento do cursor. Outros neurônios do córtex pré-motor e do córtex motor primário traduzem aquela representação abstrata em uma sinalização de quais movimentos o braço deve produzir para obter os movimentos desejados do cursor.

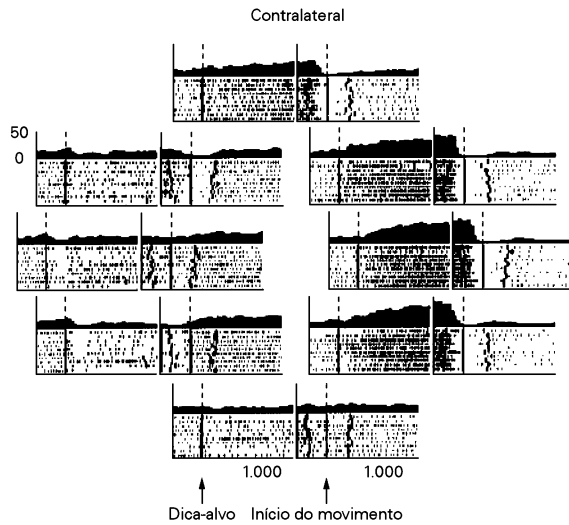
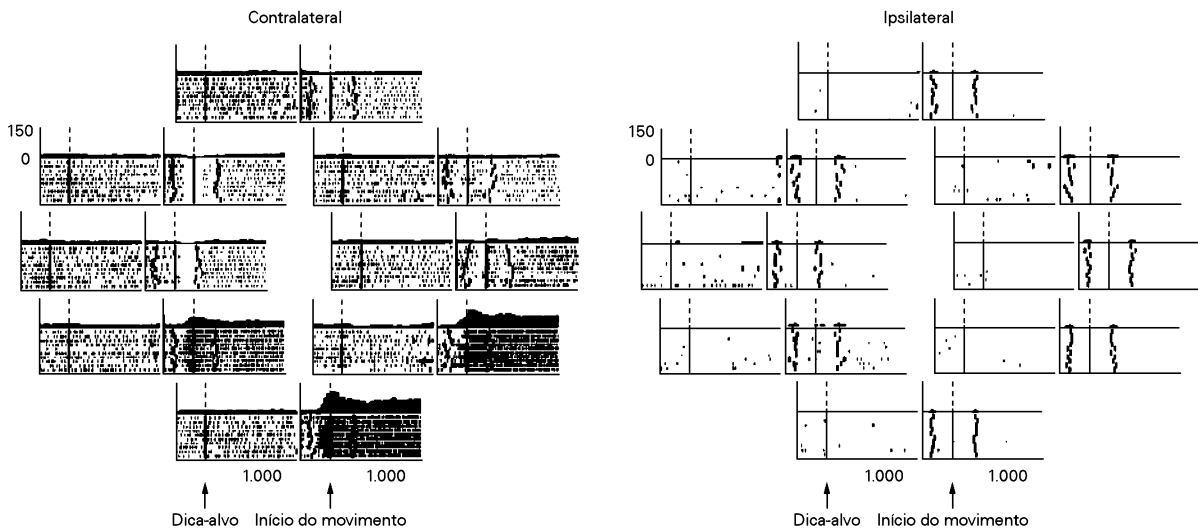



Figura 38-7 O movimento de alcance está representado de modo diferente nos córtices pré-motor e motor primário durante o planejamento e a execução do movimento. (Modificada, com permissão, de Cisek, Crammond e Kalaska, 2003.)

A. Atividade de um neurônio do córtex pré-motor dorsal de um macaco durante uma tarefa de alcançar com instrução com retardo. O animal é treinado para alcançar alvos com seu braço em oito direções a partir de uma posição central inicial, usando qualquer dos braços. Durante o teste, um braço está contralateral e o outro está ipsilateral ao local de registro. Durante o período de planejamento – o tempo entre a apresentação da dica do alvo e o início com retardo do movimento – o neurônio está direcionalmente sintonizado com uma preferência de movimentos para a direita. A sintonia direcional é idêntica, seja o braço esquerdo ou o direito a ser utilizado. O neurônio está relativamente inativo durante a execução do movimento. Em cada gráfico rasterizado, a linha vertical à esquerda indica a apresentação da dica-alvo, e a linha vertical à direita indica o início do movimento do braço. Os traços grossos à esquerda e à direita da linha do início do movimento em cada teste indicam, respectivamente, a apresentação da dica do momento da largada e o fim do movimento.

B. Atividade de um neurônio do córtex motor primário durante a mesma tarefa apresentada na parte A. O neurônio está intensamente ativo e direcionalmente sintonizado na direção dos alvos inferiores quando o braço contralateral é usado, mas apenas durante a fase de execução. Ele fica essencialmente inativo quando o braço ipsilateral é utilizado.

Embora esses resultados sugiram que o sistema motor inicialmente planeje os movimentos de alcance em coordenadas espaciais extrínsecas, o indivíduo move-se por meio de contrações musculares. Muitos estudos neurofisiológicos têm procurado os correlatos neurais da transformação de um padrão de movimento espaço-temporal desejado em forças causais e atividade muscular. O consenso é de que o córtex motor primário assume um papel importante na transformação (ver Capítulo 37). Contudo, o comando motor final para os padrões de atividade muscular necessários à execução do movimento de alcance desejado provavelmente seja gerado por circuitos motores espinais.

Em resumo, estudos neurofisiológicos têm apoiado a hipótese geral de que os movimentos de alcance envolvem processos neuronais que realizam uma sequência de transformações entre as aferências sensoriais e as eferências motoras. Esses processos ocorrem em uma rede distribuída e dinâmica de áreas corticais, em vez de uma via estritamente em série. Não existem transições abruptas de propriedades celulares entre as áreas corticais; em vez disso, existe uma progressão. Correlatos neurais de cada suposta transformação podem ser observados tanto em áreas parietais como em áreas pré-centrais, cuja natureza e funções reais ainda não são plenamente conhecidas (Quadro 38-1).

O ato de pegar um objeto requer informação sensorial sobre as propriedades físicas do objeto

Ao mesmo tempo em que as populações neurais em várias áreas dos córtices parietal e pré-central estão controlando os movimentos de alcance para levar a mão de um indivíduo até uma xícara de café, as populações neurais de várias outras áreas parietais e pré-centrais adjacentes e sobrepostas estão preparando a mão para pegar e erguer a xícara. Essas áreas incluem a área intraparietal anterior (IPA) e a área PFG do córtex parietal inferior rostral, o córtex pré-motor ventral e a grande zona central do mapa motor do braço no córtex motor primário (ver Figura 38-4B).

Foi visto como o planejamento e o controle do movimento de alcance envolvem uma sequência de transformações sensório-motoras que convertem a aferência sobre a localização espacial da xícara de café em um comando motor para mover a mão até a xícara. A transformação sensório-motora envolvida no ato de pegar a xícara de café é de certa forma diferente. O sistema sensório-motor para a mão deve possuir um mecanismo que pode equiparar-se à configuração da mão e dos dedos e às forças para segurar a xícara, exercidas pelos dedos, adequadas às propriedades físicas da xícara. Estas incluem propriedades visíveis, como o tamanho, a forma e a orientação espacial da xícara de café, como também propriedades físicas que foram aprendidas pela experiência, como a fragilidade e o peso esperado da xícara e se ela contém líquido quente ou frio. Todos esses fatores influenciam a maneira como a mão é usada para pegar e erguer a xícara.

Para ajudar a compreender como a informação visual sobre um objeto é transformada em movimentos específicos para pegá-lo e manipulá-lo, deve-se falar sobre as *possibilidades de interação oferecidas pelo objeto* (*affordances; "oferecibilidades"*), um conceito introduzido por James Gibson. Quando um indivíduo observa um objeto, o sistema visual automaticamente identifica as partes desse objeto que permitem sua manipulação eficiente. Essas partes não são necessariamente as características que permitem o reconhecimento do objeto, mas aquelas que propiciam oportunidades específicas para a ação. Por exemplo, a alça, o corpo e a borda da xícara de café proporcionam a oportunidade para que seja segurada. Qualquer uma dessas possibilidades de interação oferecidas pela xícara pode ser mais apropriada dependendo das circunstâncias. Se a xícara estiver quente, por exemplo, será preferível segurá-la pela alça. Se a alça for grande, poderá ser possível inserir todos os quatro dedos nela, mas se for pequena, será possível usar apenas um ou dois dedos. Se o café não estirar muito quente, provavelmente ela poderá ser agarrada pelo corpo ou pela borda.

Os neurônios do córtex parietal inferior associam as propriedades físicas de um objeto a atos motores específicos

Além de estar envolvido na representação do espaço e na orientação sensorial dos movimentos de alcance, o fluxo visual dorsal também provê o córtex parietal inferior com informação visual necessária para codificar as possibilidades de interação oferecidas pelos objetos. Os processos corticais que extraem as possibilidades de interação dos objetos observados e as associam com ações específicas começam nas

Quadro 38-1 O sistema motor cortical não resolve equações newtonianas

A compreensão dos mecanismos corticais subjacentes ao planejamento e à execução dos movimentos de alcance requer que se conheça como os neurônios isoladamente e as populações neuronais codificam diferentes propriedades dos movimentos intencionais e como eles transformam essa informação em comandos motores.

Por muitos anos, os estudos dos mecanismos de controle motor do córtex cerebral têm seguido as terminologias e os conceitos emprestados da física, da engenharia e da teoria de controle. Muitos estudos têm, portanto, buscado e encontrado correlações estatísticas entre a atividade de neurônios de áreas corticais relacionadas ao movimento e os parâmetros relacionados ao movimento, como a localização do alvo, as velocidades do deslocamento da mão e da trajetória do alcance, a força da resposta motora e o torque da articulação.

É improvável, entretanto, que o sistema motor controle movimentos codificando-os nos termos familiares, mas arbitrários, da mecânica newtoniana ou solucionando equações derivadas das leis do movimento de Newton. Mesmo que as respostas neurais sejam consistentes com uma sequência de transformações sensório-motoras, é improvável que os circuitos neurais explicitamente resolvam as equações trigonométricas e algébricas que definem essas transformações.

Os mecanismos corticais do planejamento e do controle dos movimentos de alcance não têm como base os formalismos e princípios fundamentais da física, da mecânica e da matemática. Eles são determinados por fluxos de sinais fornecidos pelos sensores periféricos, pelas propriedades geradoras de força dos músculos, pelas propriedades mecânicas dinâmicas emergentes do braço e pelas propriedades dos circuitos motores espinais que convertem os comandos motores descendentes em atividade muscular e movimentos.

partes lateral e rostral do córtex parietal inferior, especialmente nas áreas IPA e PFG (ver Figura 38-4B).

As propriedades funcionais dos neurônios da área IPA do macaco têm sido investigadas por Hideo Sakata e colaboradores. Eles registraram as respostas dos neurônios sob três condições: pegando objetos sob iluminação, quando podem ser vistos, no escuro, quando não podem ser vistos, e apenas observando os objetos. Os experimentos mostraram que os neurônios se classificam em três principais categorias: neurônios com dominância visual, visuomotores e com dominância motora. Essas três classes de neurônios juntas contribuem para as operações neurais que utilizam aferência visual para codificar as possibilidades de interação oferecidas pelos objetos observados e associá-las com atos motores apropriados.

Os *neurônios com dominância visual* disparam quando o macaco fixa o olhar em um objeto ou o pega em condições de iluminação, mas não quando o macaco pega um objeto no escuro (Figura 38-8). Os *neurônios com dominância motora*, ao contrário, estão ativos durante o ato de pegar tanto quando há iluminação como no escuro. Contudo, eles não estão ativos durante a fixação do olhar no objeto, indicando que sinalizam principalmente o ato motor de pegar, independentemente da aferência visual. Muitos neurônios com dominância visual e com dominância motora respondem seletivamente a objetos de formas específicas, como esferas, anéis e discos, cada um dos quais requerendo um tipo diferente de preensão.

Os *neurônios visuomotores* disparam quando o macaco pega objetos, seja no escuro ou sob iluminação, mas tam-

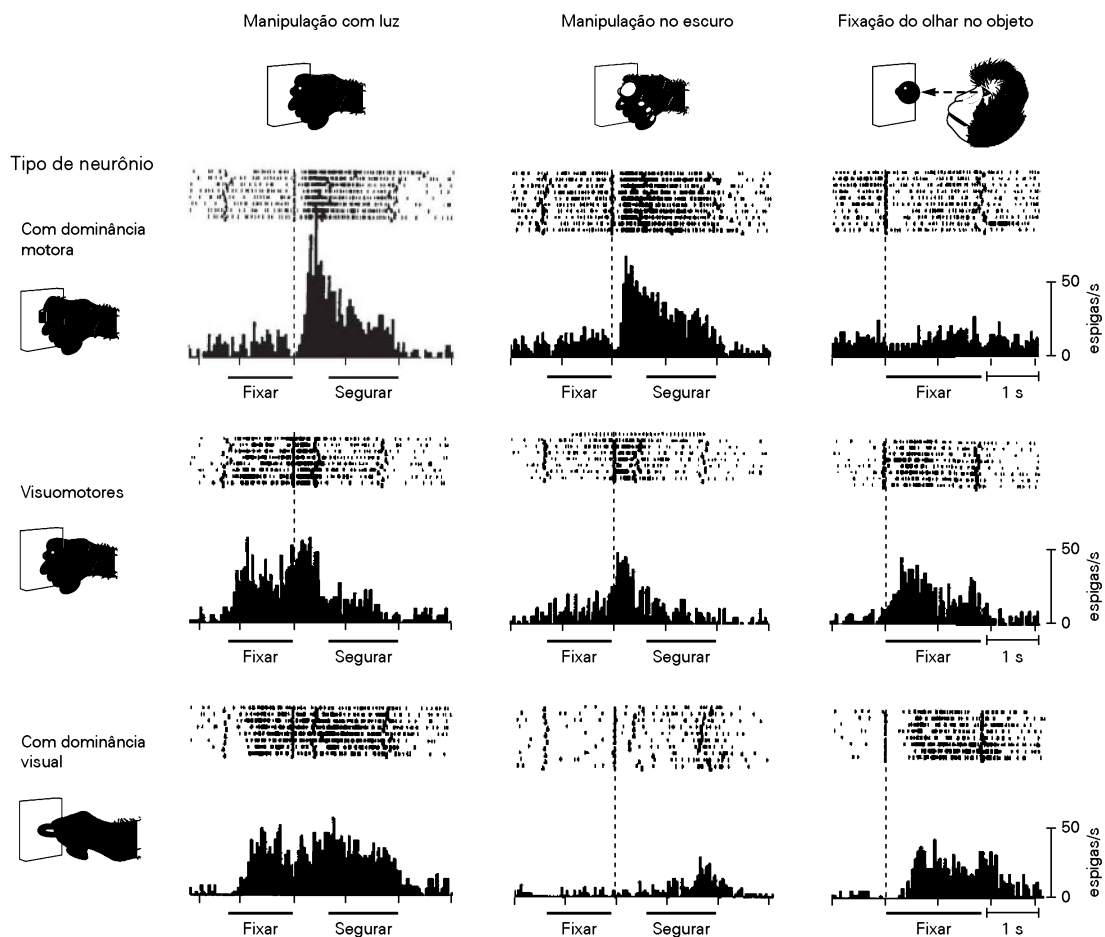



Figura 38-8 As três principais categorias de neurônios da área intraparietal anterior. Um macaco está sentado em frente a uma caixa preta que contém seis objetos distintos, que são apresentados um de cada vez e em uma ordem aleatória. A atividade neural é registrada durante três comportamentos: manipulação do objeto em condições de iluminação, manipulação do objeto no escuro e fixação do olhar no objeto. O protocolo para a manipulação sob iluminação começa com um ponto de luz vermelha projetado no objeto. O macaco fixa o ponto de luz e pressiona uma alavanca que liga a luz dentro da caixa e ilumina o objeto. Após o macaco ter segurado a alavanca por 1,0 a 1,2 s, a luz muda para verde, informando o macaco para soltar a alavanca e pegar o objeto. Nos registros mostrados aqui, os testes estão dispostos lado a lado, no final do período de fixação visual e início do período de alcançar-e-pegar. O protocolo para a manipulação no escuro é similar, exceto que todos os testes após o primeiro são executados no escuro. No protocolo de fixar o olhar no objeto, a luz verde indica ao macaco para fixar o ponto de luz vermelha e pressionar a alavanca para iluminar o objeto; o animal, então, solta a alavanca, mas não agarra o objeto. Os registros dos testes estão alinhados com o início do período de fixação visual. A atividade dos diferentes neurônios da área intraparietal anterior mostra diferentes níveis de dependência dos componentes visuais e motores dessa tarefa. (Modificada, com permissão, de Murata et al., 2000.)

bém durante a fixação visual. Além disso, determinados neurônios visuomotores respondem preferencialmente à forma: um neurônio que se torna ativo quando o macaco olha para um pequeno disco também dispara quando o macaco agarra o disco, mas não dispara quando ele agarra uma esfera. Essa especificidade à forma dos objetos visualizados indica que esses neurônios ligam as possibilidades de interação oferecidas por um objeto a determinadas ações motoras.

A atividade de neurônios do córtex parietal inferior é influenciada pelo propósito de uma ação

Com frequência são realizados atos motores similares para propósitos diferentes. Um indivíduo pega uma xícara de café para beber o líquido ou para lavar a xícara. O ato motor de agarrar é o mesmo, mas o objetivo é distinto.

Como já foi citado, Mountcastle e Hyvärinen relataram que a ativação de vários neurônios parietais depende do objetivo do ato sendo realizado. Mais recentemente, Leonardo Fogassi e colaboradores compararam os padrões de disparos de neurônios do parietal inferior relacionados com o ato de pegar sob duas condições. Em uma, um macaco pegava um pedaço de alimento e o levava à boca; na outra, ele colocava o alimento em um recipiente. A atividade de muitos dos neurônios variou nas duas tarefas. Alguns ficavam intensamente ativados quando o macaco apanhava o alimento para levá-lo à boca, mas mostravam fraca excitabilidade quando o animal apanhava o alimento e o colocava no recipiente. Outros neurônios mostravam a resposta oposta (Figura 38-9). Fatores como força de agarrar, cinemática do movimento de alcance e tipo de estímulo não poderiam ser responsáveis por tal ativação de neurônios específica quanto ao contexto.

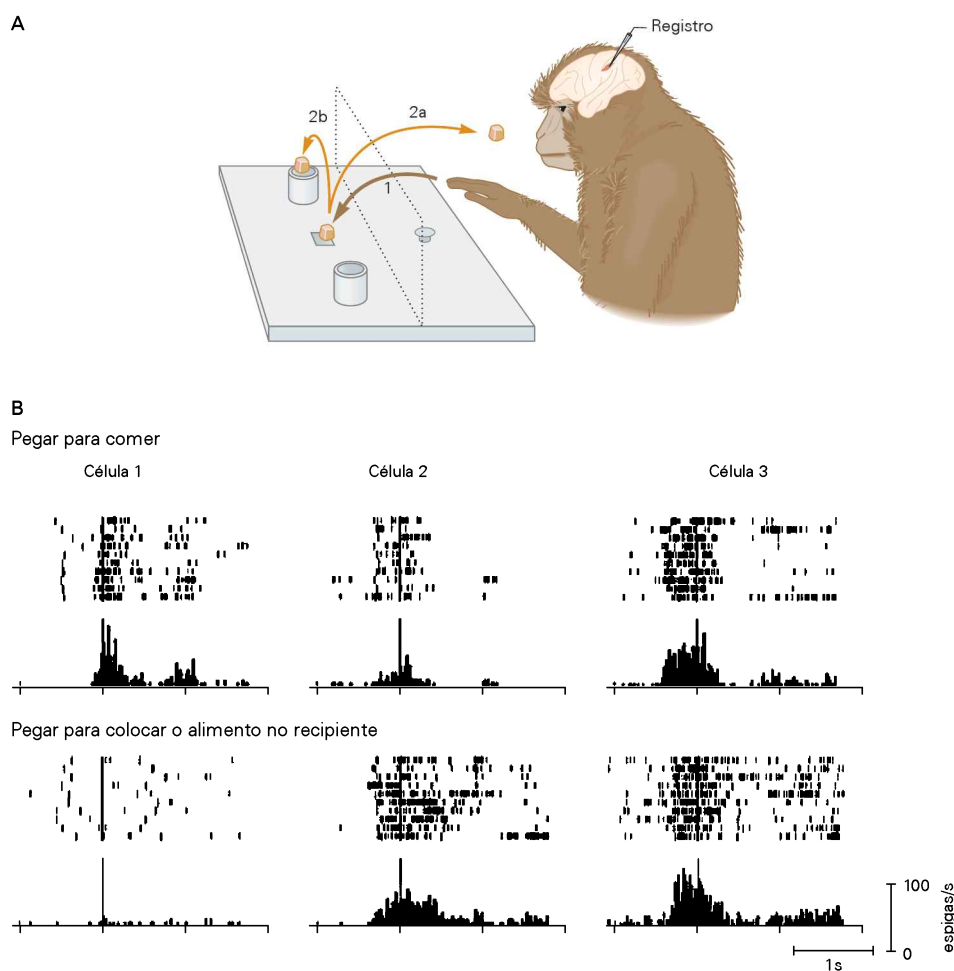



Figura 38-9 A atividade de neurônios motores parietais funcionalmente distintos varia com o propósito de uma ação de pegar. (Modificada, com permissão, de Fogassi et al., 2005.) **A.** Aparato e protocolo para o experimento. Um macaco é treinado para pressionar um botão (posição de partida) e alcançar e pegar um pedaço de alimento (**1**), seja para levá-lo à boca (**2a**) ou para colocá-lo em um recipiente (**2b**). Na primeira condição, o macaco come o alimento levado à boca, enquanto na segunda ele recebe um outro alimento como recompensa após a resposta correta.

B. Atividade de três neurônios do córtex parietal inferior durante as duas ações. A célula 1 dispara mais intensamente quando o macaco pega o alimento para comer do que quando ele pega o alimento simplesmente para movê-lo. O comportamento da célula 2 é o contrário. A célula 3 não mostra diferença entre as duas ações. Os gráficos rasterizados e os de histogramas estão alinhados com o momento em que o animal toca o objeto que será pego. Os **traços cor de laranja** indicam quando o macaco solta sua mão do botão na posição de partida; os **traços verdes** indicam quando a mão toca o recipiente.

A atividade de neurônios do córtex pré-motor ventral está correlacionada com atos motores

A parte rostral do córtex pré-motor ventral, geralmente chamada de área F5, tem conexões recíprocas com a área intraparietal anterior, a parte rostral do córtex parietal inferior e a área somatossensorial secundária. O mapeamento funcional da área F5 com base na estimulação elétrica mostra que essa área contém representações de movimentos da mão e da boca que se sobrepõem consideravelmente.

Estudos de registros em macacos indicam que as propriedades de resposta dos neurônios da área F5 são elaborações das propriedades dos neurônios nas regiões parietais que se projetam para a área F5. Entretanto, diferentemente da área intraparietal anterior, a F5 contém poucos ou nenhum neurônio com dominância visual. Murata e colaboradores observaram que muitos neurônios da área F5 disparam exclusivamente durante a execução de certos atos motores, tanto sob iluminação como no escuro. Cerca de 20% dos neurônios, denominados *neurônios canônicos*, também respondem à visão de objetos tridimensionais. Eles disparam, então, se o animal pega um objeto ou se simplesmente o observa e mostram uma preferência por um modo específico de agarrar (Figura 38-10).

A sinalização de um neurônio canônico é a mesma, seja quando o macaco só observa o objeto ou quando ele o agarra. Sendo assim, quando o neurônio é ativado pela visão de um objeto, sua atividade significa como interagir com o objeto. A ativação de um neurônio canônico não leva automaticamente a uma ação visível, pois há controle inibitório exercido por outros circuitos neurais. Apenas quando o neurônio for liberado dessa inibição é que a representação interna se manifesta em uma ação.

Outra propriedade fundamental dos neurônios da área F5 é que seus disparos se correlacionam com o objetivo de um ato motor e não com os movimentos individuais que o constituem. Assim, muitos neurônios da F5 disparam quando o ato de agarrar é executado por efetores tão variados quanto a mão direita, a mão esquerda

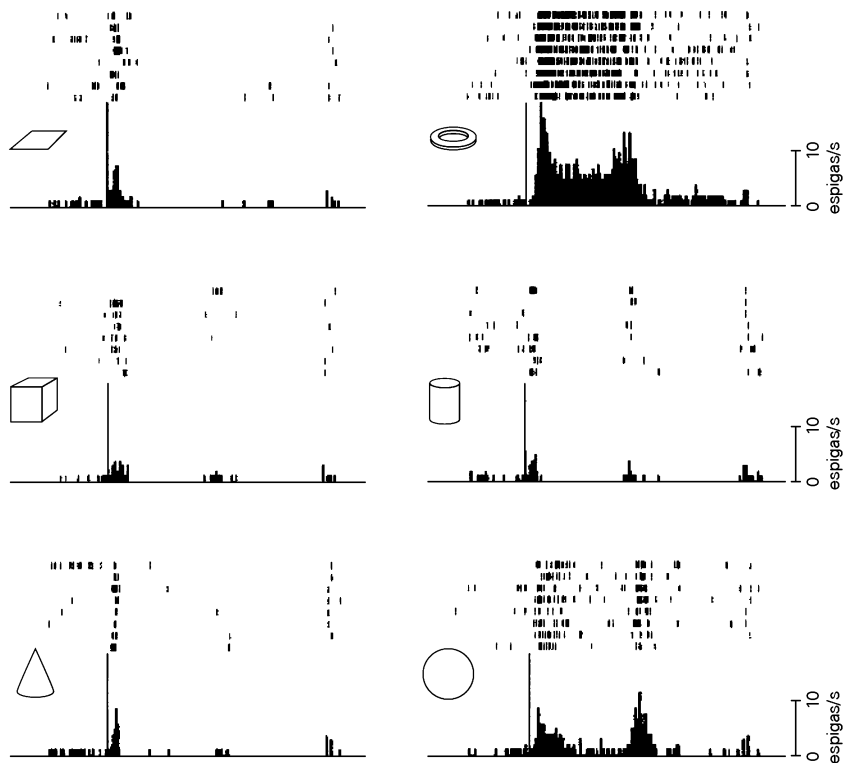
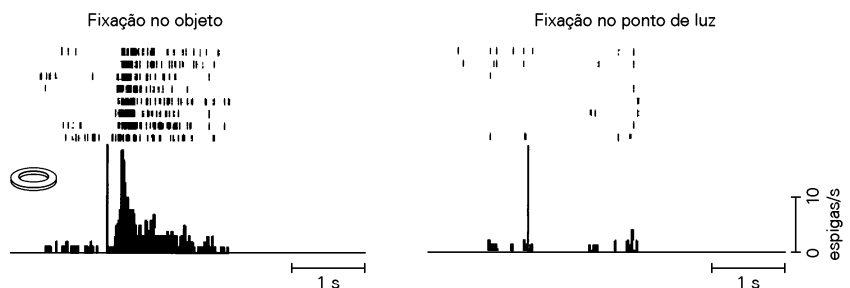



Figura 38-10 **Um neurônio canônico do córtex pré-motor ventral (área F5) de um macaco.** (Reproduzida, com permissão, de Murata et al., 1997.)

A. As respostas dos neurônios à visualização e ao manuseio de seis objetos variam de acordo com o formato dos objetos. Esta célula é mais intensamente ativada por aqueles em formato de anel do que por outras formas.

B. O neurônio responde quando o animal fixa o olhar em um objeto com forma de anel, mas não quando o animal fixa o olhar em um ponto de luz. Os gráficos rasterizados e de histogramas estão alinhados (**barra vertical**) com o momento em que o objeto fica visível.

e até mesmo a boca. Por sua vez, um neurônio da área F5 pode ficar ativado quando o dedo indicador é flexionado para pegar um objeto, mas não quando o animal flexiona o mesmo dedo para se coçar. Essa propriedade dos neurônios relacionados com o ato de pegar da área F5 lembra a de muitos neurônios relacionados com o ato de alcançar do córtex pré-motor dorsal.

Com base nessas propriedades, Giacomo Rizzolatti e colaboradores subdividiram os neurônios da F5 em várias classes funcionais que disparam preferencialmente durante certas ações estereotipadas da mão, como agarrar, sustentar, rasgar ou manipular objetos. Em cada uma dessas classes, muitos neurônios disparam apenas se o macaco usar um tipo específico de preensão, como preensão de precisão, preensão com toda a mão ou preensão com os dedos (Figura 38-11). A preensão de precisão é o tipo de movimento mais bem representado. Além disso, os neurônios da F5 podem disparar individualmente de forma seletiva em determinados estágios de um tipo de preensão. Alguns disparam durante toda a ação, outros durante a abertura dos dedos e outros, ainda, durante o fechamento dos dedos.

Essa concepção de que a organização da área F5 tenha como base um repertório de atos motores tem implicações importantes. Primeira, a existência de neurônios que codificam um conjunto limitado de atos motores específicos é consistente com, e pode explicar, o fato de que os indivíduos repetidamente interagem com determinados objetos de maneira específica. Existe, a princípio, um número muito grande de maneiras possíveis para se pegar um objeto, mas normalmente apenas umas poucas opções são usadas. Quase nunca são utilizados o quarto e o quinto dedo para se erguer uma xícara de café, por exemplo. A organização da área F5 permite que as possibilidades de interação oferecidas pelo objeto, analisadas pela área intraparietal anterior, sejam associadas com ações motoras apropriadas. Como será visto mais adiante, essa organização também pode estar subjacente à ca-

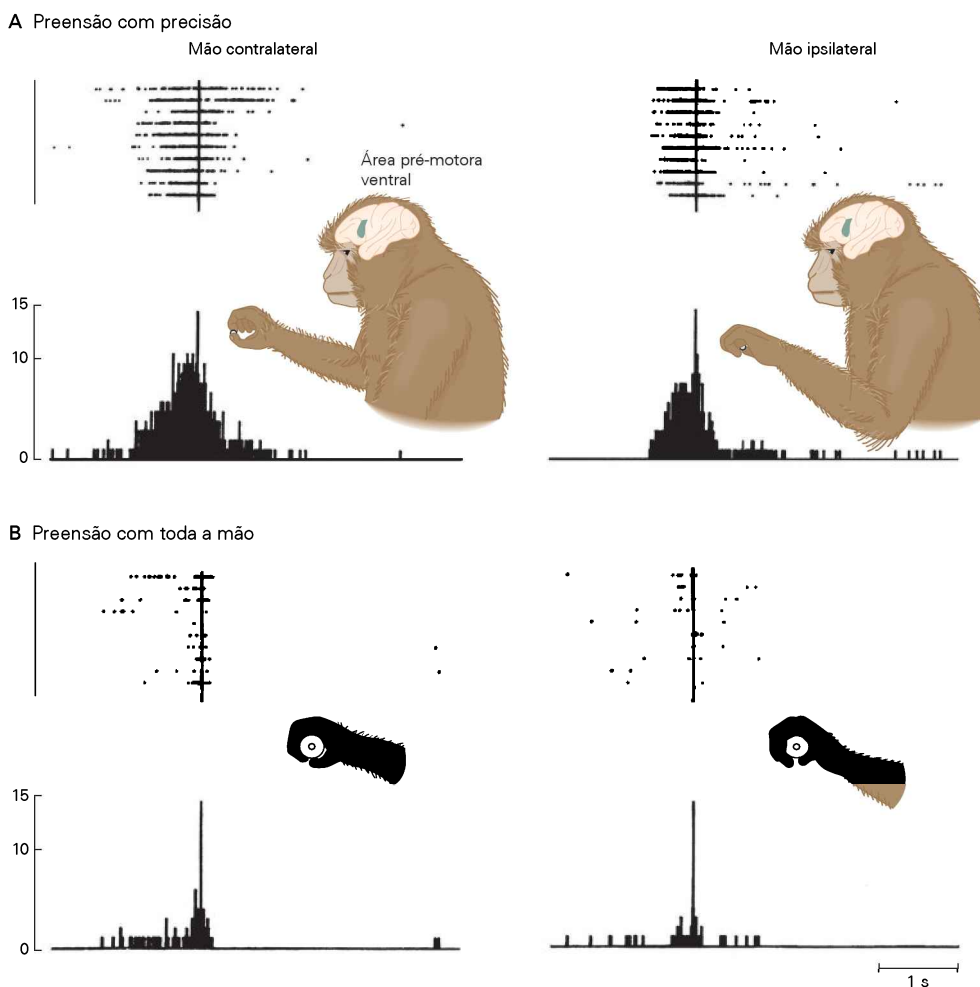



Figura 38-11 Alguns neurônios individuais do córtex pré-motor ventral (área F5) de um macaco disparam seletivamente durante um tipo de ato de preensão. Este neurônio dispara de forma vigorosa durante o movimento de preensão com precisão, tanto com a mão direita como com a esquerda, mas quase não dispara durante um ato de preensão usando toda a mão, qualquer que seja a mão. Os gráficos rasterizados e de histogramas estão alinhados (linha vertical) com o momento em que o macaco toca o alimento (**A**) ou agarra a alavanca (**B**). (Reproduzida, com permissão, de Rizzolatti et al., 1988.)

pacidade de reconhecer os objetivos das ações realizadas por outros indivíduos.

O córtex motor primário transforma o plano da ação de pegar um objeto em movimentos apropriados dos dedos

O córtex pré-motor ventral, incluindo as áreas F4 e F5, projeta-se para os campos da mão e do braço no córtex motor primário, o qual contém a maior e mais detalhada representação de movimentos dos dedos e da mão entre todas as áreas motoras corticais (ver Capítulo 37).

Embora alguns neurônios relacionados com a mão no córtex motor primário disparem mais em função do objetivo de um ato motor do que dos movimentos específicos, muitos outros estão ativos durante os movimentos dos dedos ou do pulso em uma ampla variedade de movimentos de agarrar e de manipular objetos e durante outras atividades. Sinais de entrada seletivos a determinado ato de agarrar, vindos de áreas pré-motoras, poderiam facilitar o recrutamento e a organização de um conjunto de neurônios distribuídos pelo mapa motor que controla uma ação específica de agarrar adequada à forma de um objeto (Figura 38-12).

Durante o ato de pegar um objeto, os músculos da mão devem exercer as forças de preensão, perpendiculares à superfície do objeto, para segurá-lo entre os dedos evitando que escorregue e superando as forças da carga impostas pela gravidade. Muitos neurônios do córtex motor primário são muito sensíveis à retroalimentação sensorial oriunda dos receptores somáticos da mão, que sinalizam deformações perpendiculares à superfície da pele. Esses neurônios estão organizados de modo ideal para fornecer controle retroalimentar das forças de preensão e de carga durante o ato de pegar e manipular um objeto.

Em resumo, quando um indivíduo olha para uma xícara de café, os neurônios do córtex parietal inferior, em especial da área intraparietal anterior, iniciam a sinalização das possibilidades de interação oferecidas pela xícara. Essas possibilidades estão associadas a representações para o ato de pegar específicas, no córtex parietal e no córtex pré-motor ventral. Essa atividade não é suficiente para iniciar o ato de pegar. Outras áreas que controlam o início da ação também devem estar ativadas para permitir que a ação representada na área F5 seja executada. Quando essa ação ocorre, os neurônios da F5 ativam os neurônios do córtex motor primário que controlam os movimentos independentes dos dedos e os neurônios motores e interneurônios espinais envolvidos com a abertura e o fechamento da mão. Finalmente, à medida que a mão toca a alça da xícara, a retroalimentação sensorial fornece a informação somatossensorial necessária para fazer e manter uma preensão estável.

Esse exemplo da geração do ato de agarrar é muito esquemático. Ele não leva em consideração a atividade de conexões recíprocas do córtex motor primário para áreas pré-motoras e dessas para as áreas parietais associadas. Ainda mais importante, detém-se exclusivamente nos mecanismos corticais responsáveis pela geração da ação, deixando de analisar as importantes contribuições do cerebelo e dos núcleos da base (ver Capítulos 42 e 43).

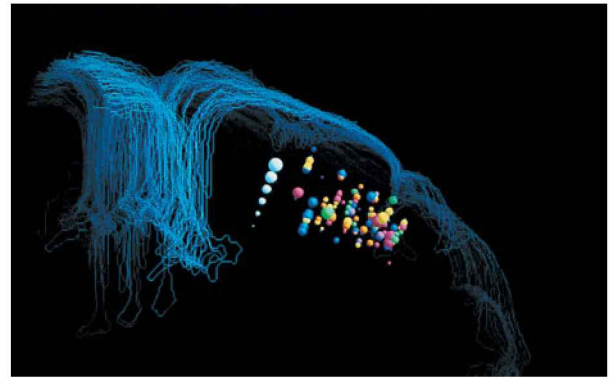
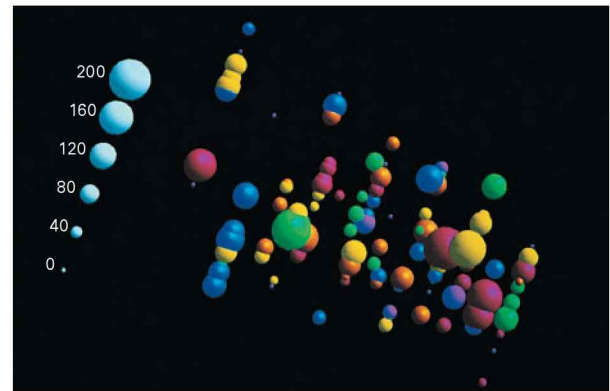



Figura 38-12 Os neurônios que controlam o movimento individual dos dedos estão distribuídos por toda a área de controle da mão do córtex motor primário. (Reproduzida, com permissão, de Schieber e Hibbard, 1993.)

A. Uma visão do polo frontal do córtex cerebral de um macaco mostra a fissura inter-hemisférica e a convexidade lateral. As esferas coloridas representam as localizações de neurônios individuais na região de controle da mão do córtex motor primário, onde foram feitos os registros.

B. Os mesmos dados mostrados com maior ampliação. Os neurônios que disparam preferencialmente durante movimentos isolados de cada dígito e do pulso estão representados por diferentes cores. De acordo com a escala da esquerda, o diâmetro de uma esfera indica a alteração na frequência de disparos de um neurônio (espigas por segundo). Os neurônios que estão mais ativados para determinado dígito ou para o pulso não estão agrupados, mas distribuídos por toda a área de controle da mão do córtex motor primário.

O complexo motor suplementar possui um papel crucial na seleção e na execução de ações voluntárias apropriadas

Estudos clássicos de estimulação elétrica de regiões motoras do córtex mostraram que a face medial do córtex frontal contém um mapa dos movimentos corporais contralaterais (ver Capítulo 37). Essa região foi inicialmente chamada de área motora suplementar. Há um consenso atualmente de que essa região contenha duas áreas com características citoarquitetônicas, conexões e propriedades funcionais distintas: uma área mais caudal, a área mo-

tora suplementar propriamente dita (AMS), e uma área mais rostral, a área motora pré-suplementar (pré-AMS), as quais serão coletivamente chamadas de complexo motor suplementar (CMS).

O mapa motor da AMS compreende todo o corpo contralateral, mas não é tão detalhado quanto o mapa motor do córtex motor primário. Os neurônios da AMS requerem forte corrente estimuladora para evocarem movimentos, que, em geral, são ações complexas, como ajustes posturais, ou ações como caminhar e escalar e podem envolver ambos os lados do corpo. Tais movimentos raramente são evocados por estimulação do córtex motor primário. Nos seres humanos, a estimulação do CMS abaixo do limiar para desencadear movimentos evoca, algumas vezes, um desejo de se mover. Lesões do CMS não resultam em paralisia, mas produzem dificuldades para iniciar ou suprimir um movimento (Quadro 38-2).

Os resultados dos estudos usando estimulação ou usando lesão do CMS indicam que centros motores externos ao córtex motor primário possuem função no controle motor. Outros dados que sustentam essa ideia surgiram de estudos em seres humanos com a utilização de potenciais evocados. Os registros de potenciais corticais lentos de áreas motoras durante a execução de movimentos espontâneos mostraram que um potencial lento surge no córtex frontal 0,8 a 1,0 s antes do início do movimento. Esse sinal, denominado *potencial de prontidão*, apresenta seu pico na parte medial da região motora pré-central no CMS. Como esse pico ocorre bem antes do movimento, o potencial de prontidão fornece a evidência de que essa região esteja envolvida na formação da intenção de se mover e não exatamente na execução do movimento.

Os neurônios tanto da AMS como da pré-AMS disparam antes e durante os movimentos voluntários. Há um gradiente das propriedades de resposta ao longo de cada uma dessas áreas. Estudos recentes têm indicado que muito do controle superior do comportamento motor atribuído originalmente à AMS reflete, de fato, a contribuição da pré-AMS. Diferentemente dos neurônios do córtex motor primário, a atividade da maioria dos neurônios da AMS é acoplada de forma menos rígida a ações específicas de determinadas partes do corpo, parecendo estar mais associada a ações motoras mais complexas e coordenadas da mão, do braço, da cabeça ou do tronco.

Os neurônios da pré-AMS, por sua vez, começam a disparar, em geral, muito antes do início do movimento, estão menos ligados à execução de movimentos e mostram uma relação mais dependente do contexto para os movimentos iminentes. Por exemplo, comparando-se os neurônios pré-AMS em um teste aplicado nas mesmas condições usadas para avaliar a atividade dos córtices parietal e pré-motor ventral durante os movimentos de alcançar e de pegar, a atividade dos neurônios pré-AMS se mostra menos acoplada às distintas ações da mão ou do braço do que a atividade dos neurônios das outras duas regiões, estando, em vez disso, relacionada à ação completa de alcançar-e-pegar e de manipular objetos.

Alguns neurônios pré-AMS começam a disparar quando um objeto que pode ser agarrado aparece em qualquer parte do campo visual de um macaco e os disparos aumentam à medida que o objeto se move para dentro da área de alcance. Outros neurônios estão inicialmente inibidos quando o objeto aparece, mas começam a disparar assim que ele entra na área de alcance. Alguns neurônios disparam durante o movimento real de alcançar-e-pegar, enquanto outros estão inibidos. Embora os padrões de resposta possam variar, o que permanece constante é que as mudanças na frequência de disparos dependem de a preensão do objeto poder ou não ser posta em prática. A pré-AMS deve conter, portanto, um sistema que controle a execução dos atos motores que são codificados em circuitos parietais e pré-centrais mais laterais.

Diversas funções têm sido atribuídas ao CMS nos comportamentos voluntários, e permanecem controvérsias so-

Quadro 38-2 Os distúrbios neurológicos afetam a iniciação e a supressão dos movimentos voluntários

Lesões da área motora suplementar, da área motora pré-suplementar e de áreas pré-frontais conectadas a elas produzem déficits na iniciação e na liberação dos movimentos.

Os déficits de iniciação manifestam-se como perda dos movimentos espontâneos dos braços, mesmo que o paciente possa se mover quando solicitado. Esse déficit pode envolver partes contralesionais do corpo (*acinesia*) e a fala (*mutismo*).

O fenômeno da liberação dos movimentos, ao contrário, inclui grande variedade de comportamentos que não podem ser suprimidos quando inapropriados. Eles incluem o ato compulsivo de agarrar, desencadeado por um estímulo na mão ao tocar um objeto (*preensão forçada*), movimentos irreprimíveis de alcançar e de buscar, o ato de perseguir um objeto apresentado visualmente (*movimento de perseguição*) e movimentos impulsivos das mãos e dos braços para pegar objetos próximos e até pessoas sem o controle consciente da intenção de fazê-los (síndromes da *mão alheia* ou *anárquica*).

Especialmente interessante é a síndrome conhecida como *comportamento de utilização*, na qual um paciente pega objetos de modo compulsivo e os utiliza sem considerar a necessidade de fazê-lo ou o contexto social. Entre os exemplos estão pegar e colocar vários óculos, sobrepondo-os, ou alcançar e comer alimentos sem que se esteja com fome ou quando a comida faz parte da refeição de outro indivíduo.

Esses déficits da iniciação e da supressão de ações podem representar facetas opostas da mesma atribuição funcional da área motora suplementar e, especialmente, da área motora pré-suplementar no controle condicional do comportamento voluntário.

bre sua contribuição. Uma hipótese popular era de que o CMS esteja relacionado com o comportamento gerado ou orientado internamente, enquanto os córtices pré-motores dorsal e ventral controlam principalmente o comportamento orientado por informações externas. Entretanto, estudos recentes de registros unitários de neurônios não sustentam essa dicotomia funcional.

O CMS vem sendo associado a funções de organização e execução de sequências de movimentos. Tanji e colaboradores mostraram que alguns neurônios do CMS disparam antes da realização de uma sequência específica de três movimentos, mas não antes de uma sequência diferente dos mesmos movimentos (Figura 38-13). Outros neurônios disparam quando determinado movimento ocorre em uma posição específica de uma sequência ou quando ocorre um par de movimentos consecutivos específicos, independentemente da ordem deles. Alguns neurônios do CMS codificam a posição de um movimento em uma sequência, independentemente da natureza da ação ou de quantos movimentos faltam para serem executados antes da recompensa ser entregue.

Outros estudos têm sugerido, ainda, que o CMS esteja relacionado principalmente com a aquisição de certas habilidades motoras e menos envolvido com o desempenho dessas habilidades. Finalmente, o CMS tem sido relacionado com o chamado *controle executivo* do comportamento, como nas operações necessárias para as mudanças entre as diferentes ações, planos e estratégias. Por exemplo, alguns neurônios do CMS disparam intensamente quando um indivíduo recebe uma dica sensorial que o instrui a mudar os alvos do movimento ou a inibir um movimento previamente planejado.

Esses comportamentos aparentemente discrepantes podem refletir uma função mais geral do CMS no *controle contextual* do comportamento voluntário. O controle contextual está relacionado com a seleção e a execução de ações consideradas apropriadas com base nas diferentes combinações de dicas internas e externas, assim como com a supressão de ações inapropriadas. Esse controle também permite situar determinada ação em uma sequência voltada a um objetivo ou em um contexto ambiental e social específico.

O sistema motor cortical está envolvido no planejamento da ação

Até agora, o foco deste capítulo foi o papel das áreas motoras corticais nas transformações sensório-motoras necessárias aos movimentos de alcance e de preensão de um objeto. Contudo, o comportamento voluntário nem sempre está voltado diretamente aos objetos ou configurado por suas propriedades físicas. Ele é determinado, em geral, pelos objetivos a longo prazo e por convenções sociais, podendo envolver seleção entre ações alternativas.

Além disso, assim como o CMS, muitas áreas corticais envolvidas no controle sensório-motor dos atos de alcan-

A
Empurrar Girar Puxar
Empurrar Puxar Girar
1 s

B
Puxar Empurrar Girar
Empurrar Puxar Girar
1 s

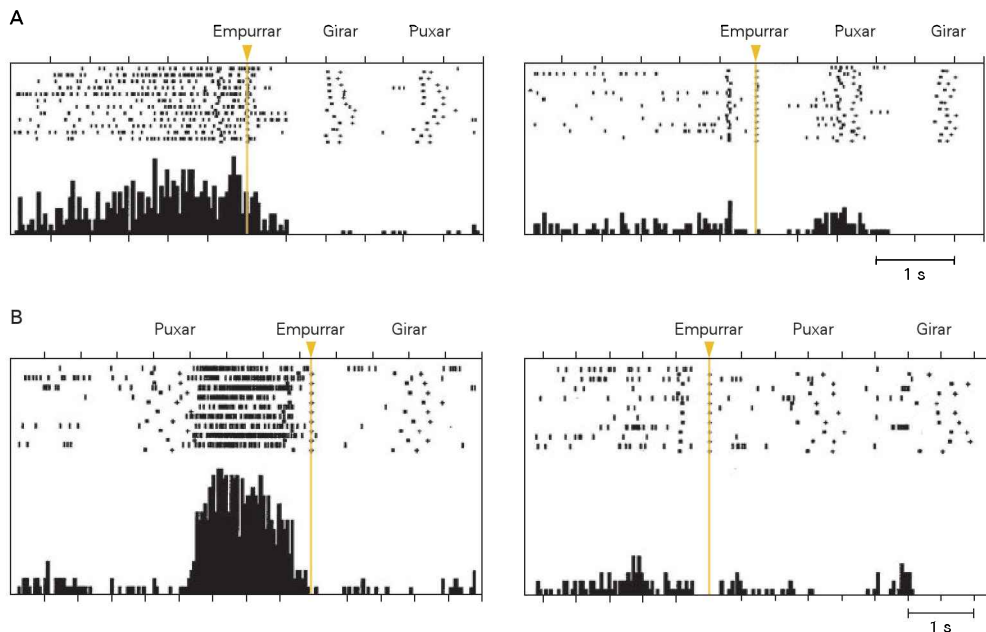



Figura 38-13 Alguns neurônios do complexo motor suplementar codificam uma sequência específica de atos motores. (Modificada, com permissão, de Tanji, 2001.)

A. Um neurônio dispara seletivamente durante um período de espera antes do primeiro movimento da sequência memorizada de empurra-gira-puxa (gráfico da esquerda). A célula permanece relativamente em silêncio, entretanto, quando a sequência é empurra-puxa-gira (gráfico da direita), mesmo que o primeiro movimento em ambas as sequências seja igual. Os triângulos na parte superior de cada gráfico rasterizado indicam o início do primeiro movimento.

B. Registros de um neurônio cuja atividade aumenta seletivamente durante o intervalo entre o término de um ato motor, de puxar, e o início de outro ato, de empurrar. A célula não está ativa quando o ato de empurrar é o primeiro movimento da sequência, ou quando o ato de puxar é sucedido pelo de girar.

çar e de pegar também contribuem para a escolha da ação. Os neurônios dessas áreas estão envolvidos não apenas na escolha de determinadas ações, mas também no estabelecimento e na aplicação das regras nas quais se baseiam as escolhas.

As áreas motoras corticais aplicam as regras que regulam o comportamento

O comportamento normalmente é orientado por regras que associam informações simbólicas específicas a determinadas ações. Ao dirigir um carro, um indivíduo deve realizar diferentes ações, dependendo da luz do semáforo estar verde, amarela ou vermelha. Nos macacos que aprenderam a associar informações arbitrárias a movimentos específicos, muitas células dos córtices motor e pré-motor respondem seletivamente a informações específicas.

Essa atividade é dependente da natureza da regra para a seleção. Nos macacos que foram treinados para escolher entre vários movimentos possíveis com base em uma regra espacial (localização de um ícone) ou em uma regra semântica (um significado designado por um ícone), muitos neurônios tanto do córtex pré-frontal como do pré-motor estão mais ativados quando o animal escolhe um movimento utilizando uma regra, mas não outra. Essa forte correlação das respostas neuronais com a seleção usando regras mostra que ambos os córtices pré-motor e pré-frontal usam regras concretas para interpretar as aferências sensoriais relevantes do ponto de vista comportamental e as associam a ações apropriadas. Tal atividade neuronal não está relacionada com o tipo de aferência sensorial nem com a ação escolhida, mas com a associação entre eles.

As áreas corticais estão envolvidas na implementação de regras, até mesmo muito abstratas. Jonathan Wallis e Earl Miller treinaram macacos para decidir sobre fazer ou não determinado movimento com a mão (*decisão: vai ou para*). Em cada teste, o macaco tinha primeiro que tomar uma decisão perceptiva, se duas imagens eram iguais ou diferentes. Em alguns testes, o animal precisava mover a mão caso as imagens fossem idênticas e abster-se de mover a mão se elas diferissem; em outros testes, a regra era invertida após a visualização de uma sequência de pares de imagens complexas (*decisão: igual ou diferente*). Os animais tinham, portanto, que tomar duas decisões, uma perceptiva e outra comportamental, sendo que nenhuma tinha algum significado *a priori*.

As populações neurais de ambos os córtices pré-frontal e pré-motor dorsal geraram atividade correlacionada tanto com a decisão perceptiva como com a decisão comportamental (Figura 38-14). As correlações neuronais da decisão perceptiva eram mais proeminentes no córtex pré-frontal, enquanto as correlações das decisões comportamentais eram intensas no córtex pré-motor dorsal. O mais notável, entretanto, é que a atividade correlacionada com a escolha perceptiva era mais intensa e ocorria antes no córtex pré-motor dorsal do que no pré-frontal. Esses resultados sugerem que o córtex pré-motor dorsal tenha como função principal aplicar regras que regulam a adequação de um comportamento e tomar decisões sobre o movimento de acordo com as regras prevalentes.

O córtex pré-motor contribui para as decisões perceptivas que orientam o comportamento motor

Uma série elegante de estudos feitos por Ranulfo Romo e colaboradores fornece mais uma evidência de que as áreas motoras corticais possuam não apenas as representações da informação sensorial que orienta os movimentos voluntários, mas também as operações neuronais necessárias para agir em decisões perceptivas. Embora intuitivamente possa parece que os processos perceptivos não estejam sob domínio do controle motor, os resultados de Romo indicam o contrário.

Um macaco foi treinado para discriminar a diferença de frequência entre dois estímulos vibratórios breves aplicados em um dedo e separados por uma de diferença de tempo de alguns segundos. O animal devia decidir se a frequência do segundo estímulo era maior ou menor que a do primeiro estímulo e relatar a decisão perceptiva fazendo um ou dois movimentos com a outra mão.

O processo da tomada de decisão nessa tarefa pode ser concebido como uma cadeia de operações neurais: codificar a frequência do primeiro estímulo (f1) quando ele for apresentado; manter uma representação de f1 na memória de trabalho durante o intervalo entre os dois estímulos; codificar a frequência do segundo estímulo (f2) quando ele for apresentado; comparar o f2 com o traço de memória de f1; decidir se a frequência de f2 é maior ou menor que a de f1 e, finalmente, utilizar essa decisão para escolher o movimento apropriado da outra mão. Todas as fases antes da última etapa poderiam estar inteiramente no domínio do processamento sensorial.

Enquanto o macaco realizava a tarefa, os neurônios dos córtices somatossensoriais primário (S-I) e secundário (S-II) codificavam as frequências dos estímulos à medida que eles eram apresentados. Durante o intervalo entre f1 e f2, não houve atividade sustentada em S-I que pudesse representar o f1 memorizado e houve apenas uma representação transitória em S-II que se esvaneceu antes que o f2 fosse apresentado.

Entretanto, muitos neurônios do córtex pré-frontal, do córtex motor suplementar e do córtex pré-motor ventral nitidamente codificaram as frequências de f1 e f2. Além disso, alguns dos neurônios do pré-frontal e do pré-motor que codificaram a frequência de f1 sustentaram sua atividade durante o intervalo (retardo) de tempo entre f1 e f2 (Figura 38-15). Ainda mais notável, muitos neurônios daquelas áreas, em especial do córtex pré-motor ventral, codificaram a *diferença* de frequência entre f2 e f1, independentemente do valor absoluto da frequência desses estímulos. Esse sinal gerado centralmente é apropriado para mediar a discriminação perceptiva que determinou a resposta motora correspondente. Os neurônios que codificaram a diferença entre f2 e f1 não foram encontrados em S-I e foram mais comumente localizados no complexo motor suplementar e no córtex pré-motor ventral do que em S-II.

A atividade do córtex pré-motor que codifica, armazena e compara f1 e f2 não necessariamente contribui para as sensações evocadas pelos estímulos táteis. Ainda assim, esses experimentos mostram, de forma notável, que o córtex pré-motor contém representações proeminentes de in-

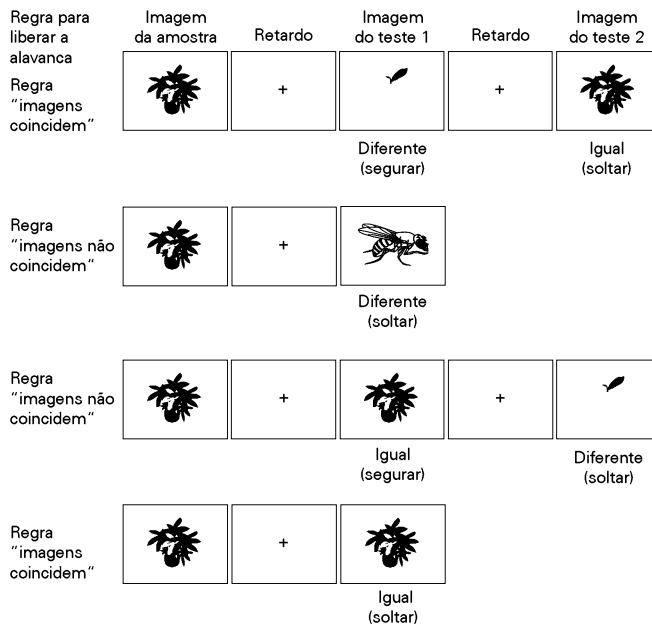



Figura 38-14 Os neurônios do córtex pré-motor selecionam comportamentos voluntários específicos com base em regras de decisão. (Reproduzida, com permissão, de Wallis e Miller, 2003.)

A. Um macaco deve tomar uma decisão sobre soltar uma alavanca ou permanecer segurando-a com base em duas decisões anteriores: uma escolha perceptiva, se a imagem do teste for igual ou diferente da imagem da amostra, apresentada anteriormente, e uma escolha comportamental, se a regra vigente é soltar a alavanca quando a imagem do teste for igual à da amostra (regra *igual:* no teste de amostragem coincidente com retardo as imagens devem coincidir) ou quando as imagens forem diferentes (regra *diferente:* no teste de amostragem não coincidente com retardo, as imagens devem ser distintas). O macaco é informado sobre a regra comportamental que se aplica a cada teste por uma dica, como um tom auditivo ou gotas de suco, os quais são apresentadas por 100 ms e ao mesmo tempo que a imagem da amostra.

B. Um neurônio do córtex pré-motor dorsal tem uma frequência de disparos maior quando a regra *diferente* está valendo durante o intervalo entre a apresentação das imagens da amostra e do teste. O conjunto de registros dos gráficos superior e inferior foi obtido da mesma célula em testes com diferentes imagens de amostra, indicando que a atividade dependente da regra não foi alterada com a mudança das imagens. Da mesma forma, como mostrado pelos pares de curvas de taxas de disparo, diferenciados por cores para cada regra, a atividade também não depende do tipo de dica para a regra (tom auditivo ou gotas de suco). Outras células do córtex pré-motor dorsal (não mostrado) respondem preferencialmente à regra *igual.* A atividade diferencial do neurônio até a apresentação da imagem do teste reflete a natureza da regra que orientará a resposta motora do animal à imagem do teste, e não a natureza física dos estímulos visuais ou a resposta motora.

formação sensorial selecionada e de operações neuronais necessárias para a tomada de uma decisão perceptiva antes da seleção de uma ação motora.

O córtex pré-motor está envolvido no aprendizado de habilidades motoras

Considera-se que o córtex pré-motor esteja envolvido na aquisição de novas habilidades motoras. Steven Wise e colaboradores obtiveram registros de neurônios do córtex pré-motor dorsal de um macaco durante o aprendizado de uma regra para associar dicas visuais não familiares com diferentes direções de movimento. Embora as escolhas de um macaco fossem inicialmente ao acaso, o animal podia aprender as regras em algumas dezenas de treinos.

Ainda que o macaco fizesse um movimento do braço em resposta a cada dica, muitos neurônios do córtex pré-motor dorsal ficavam apenas fracamente ativados durante a fase inicial, de adivinhação, do aprendizado. A atividade desses neurônios aumentou gradualmente à medida que o animal aprendeu qual dica sinalizava determinado movimento. Outros neurônios mostraram um declínio recíproco na atividade à medida que a regra foi sendo aprendida. Essas mudanças na atividade refletiram não apenas as escolhas dos movimentos, mas também o conhecimento da regra que associa as informações com as ações.

Esses achados demonstram que diferentes áreas corticais estão envolvidas na aquisição de novas habilidades motoras e na evocação das habilidades aprendidas. A função das áreas corticais pode ser modificada à medida que novas habilidades motoras se tornem hábitos, presumivelmente necessitando de menos atenção, monitoramento do desempenho e controle retroalimentar.

As áreas motoras corticais contribuem para a compreensão das ações observadas nos outros indivíduos

As áreas pré-motoras e parietais podem ser ativadas na ausência de alguma ação intencional visível, como, por exemplo, quando se solicita a um sujeito que imagine a rea-

lização de determinado ato motor ou quando ele observa alguém realizando uma ação.

A primeira condição, denominada *imaginário motor*, tem sido demonstrada em seres humanos por imageamento encefálico funcional. Quando um indivíduo segue a instrução "imagine-se realizando uma ação específica", os córtices pré-motor e parietal e, inclusive, o córtex motor primário ficam ativados, mesmo que nenhuma ação visível ocorra. Se a instrução for "imagine você observando a si mesmo realizando uma ação em um filme e não como se estivesse agindo", o sistema motor fica apenas fracamente ativado e prevalece a ativação dos centros visuais. O imaginário motor é interpretado pelo cérebro como uma preparação à ação, dissociada da execução motora.

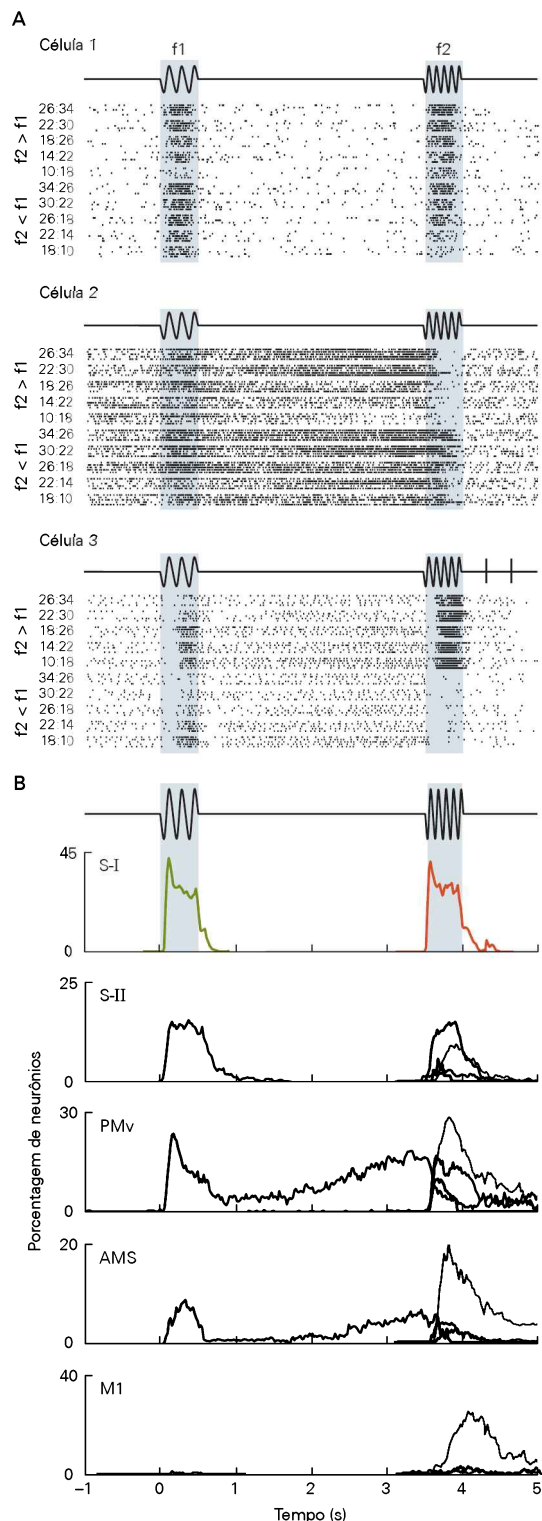
A segunda condição na qual os circuitos motores corticais são ativados é quando um indivíduo observa outro indivíduo realizando atos motores que fazem parte de seu próprio repertório motor. O controle do comportamento e da interação social depende muito da capacidade de reconhecer e compreender o que os outros estão fazendo e por que estão fazendo. Tal entendimento poderia, obviamente, vir da análise visual dos estímulos e do subsequente raciocínio inferencial. Uma interpretação alternativa das ações executadas por outros é a *hipótese da combinação direta*, a qual propõe que a observação das ações dos outros ativa circuitos responsáveis por ações motoras similares do observador. Essa ativação dos circuitos motores por empatia forneceria uma conexão entre as ações observadas e a memória do observador sobre a natureza, os motivos e as consequências de suas próprias ações correspondentes.

Uma evidência convincente que apoia a hipótese da combinação direta foi fornecida por Rizzolatti e colaboradores ao descobrirem uma população notável de neurônios da área F5 do córtex pré-motor ventral. Os chamados *neurônios-espelho* disparam quando o macaco realiza um

A
Célula 1
f1
f2
f2 > f1
26:34
22:30
18:26
14:22
10:18
f2 < f1
34:26
30:22
26:18
22:14
18:10
Célula 2
Célula 3
B
S-I
S-II
PMv
AMS
M1
Porcentagem de neurônios
Tempo (s)

Figura 38-15 O córtex pré-motor ventral contém as operações necessárias para selecionar uma resposta motora com base na informação sensorial. (Modificada, com permissão, de Romo, Hernandez e Zainos, 2004.)

A. Estes registros de três neurônios do córtex pré-motor ventral de um macaco foram feitos enquanto o animal realizava uma tarefa em que tinha que decidir, entre dois estímulos vibratórios (f1 e f2 aplicados no dedo indicador de uma das mãos), se o segundo estímulo era de frequência maior ou menor que o primeiro. A escolha era sinalizada pelo acionamento de um ou outro botão com a mão não estimulada. As frequências do f1 e do f2 estão indicadas pelos números à esquerda de cada conjunto de gráficos rasterizados. A célula 1 codificou as frequências do f1 e do f2 enquanto os estímulos estavam sendo apresentados, mas não mostrou atividade em qualquer outro momento. Esse perfil de resposta lembra as respostas de diversos neurônios do córtex somatossensorial primário. A célula 2 codificou a frequência do f1 e sustentou sua resposta durante o período de retardo. Durante a apresentação do f2, as respostas do neurônio foram maiores quando f1 excedeu f2 e foram menores quando f2 excedeu f1. A célula 3 respondeu ao f1 durante a estimulação e mostrou menos atividade durante o período de retardo. Porém, durante a exposição ao f2, a atividade da célula sinalizou explicitamente a diferença f2-f1, de modo independente das frequências específicas de f1 e f2.

B. Os histogramas mostram a porcentagem de neurônios de diferentes áreas corticais cuja atividade estava correlacionada a cada instante com diferentes parâmetros durante a tarefa de discriminação tátil. **Verde** mostra a correlação com f1; **vermelho**, a correlação com f2; **preto**, a interação entre f1 e f2, e **azul**, a correlação com a diferença entre f2-f1. (**S-I**, córtex somatossensorial primário; **S-II**, córtex somatossensorial secundário; **PMv**, córtex pré-motor ventral; **AMS**, área motora suplementar; **M1**, córtex motor primário.)

ato motor e também enquanto ele observa um ato motor similar ser realizado por outro macaco ou pelo experimentador (Figura 38-16).

Os neurônios-espelho não respondem quando um macaco está simplesmente observando um objeto ou quando observa simulações de movimentos de braço e mão sem um objeto-alvo. Como cada indivíduo compreende as causas e as consequências de seus atos motores, a hipótese da combinação direta propõe que a atividade dos neurônios-espelho durante a observação das ações de outros forneça um mecanismo de transformação das aferências visuais complexas em uma compreensão de ordem superior das ações observadas.

Outros experimentos com macacos têm fornecido outra evidência de que os neurônios-espelho se tornam ativados sempre que um indivíduo reconhece e compreende os atos motores dos outros. Por exemplo, uma ação ruidosa como rasgar papel ou descascar amendoim pode ser reconhecida pelos sons emitidos sem observação visual direta. Muitos neurônios-espelho da área F5 respondem a esses sons na ausência de informações visuais. Alguns neurônios da F5 disparam de forma seletiva quando o macaco observa o ato de agarrar um objeto com a mão. Quando o objeto-alvo é ocultado por um anteparo, alguns desses neurônios-espelho disparam à medida que a mão se aproxima do objeto escondido e continuam a responder enquanto a mão está atrás do anteparo. Se, contudo, for mostrado ao macaco que não há objeto atrás do anteparo, então aqueles mesmos neurônios permanecem em silêncio durante o desaparecimento da mão atrás do anteparo. Esse resultado sugere que os neurônios-espelho gerem uma representação interna da ação mesmo quando ela não está visível.

Embora a área F5 não receba aferência direta de áreas visuais, o córtex intraparietal rostral que se projeta para F5 recebe aferência visual do sulco temporal superior, uma região que codifica informação visual de ordem superior livre de sinalizações motoras. Alguns neurônios do lóbulo intraparietal rostral possuem propriedades similares às dos neurônios-espelho de F5. Eles disparam mais intensamente quando o macaco observa os atos motores que tenham um objetivo específico, por exemplo, pegar o alimento para comê-lo e não apenas movimentá-lo (Figura 38-17). Esse tipo de codificação indica que, quando o macaco entende a intenção por trás de uma ação observada, ele é capaz de prever a ação motora seguinte.

Estudos neurofisiológicos e de imageamento encefálico mostram que os seres humanos também são dotados de mecanismos-espelho, que combinam ações observadas com ações codificadas em seu sistema motor. Esse mecanismo está localizado em várias áreas, incluindo o lóbulo parietal inferior rostral, o sulco intraparietal, o córtex pré-motor ventral e a região posterior do giro frontal inferior. Estudos recentes sugerem que defeitos no sistema neurônio-espelho de seres humanos contribuem para alguns dos

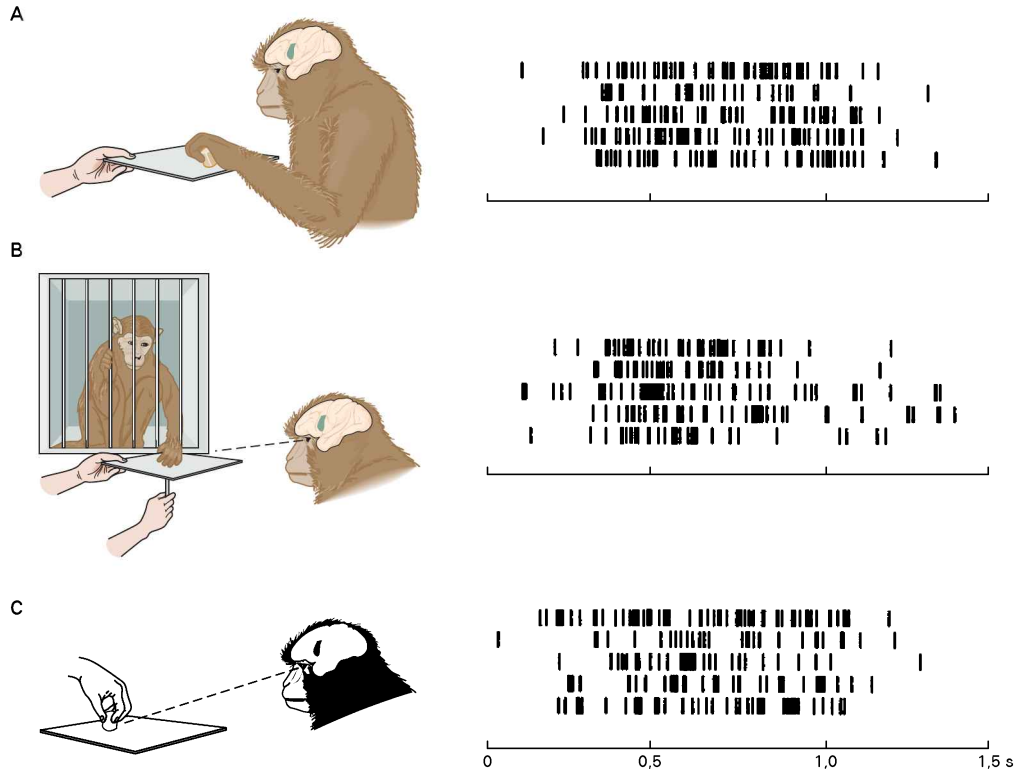



Figura 38-16 Um neurônio-espelho do córtex pré-motor ventral (área F5). (Reproduzida, com permissão, de Rizzolatti et al., 1996.)

A. O neurônio está ativado quando o macaco agarra o objeto.

B. O mesmo neurônio também está excitado quando o macaco observa outro macaco agarrar o objeto.

C. O neurônio está igualmente ativado quando o macaco observa o experimentador humano agarrar o objeto.

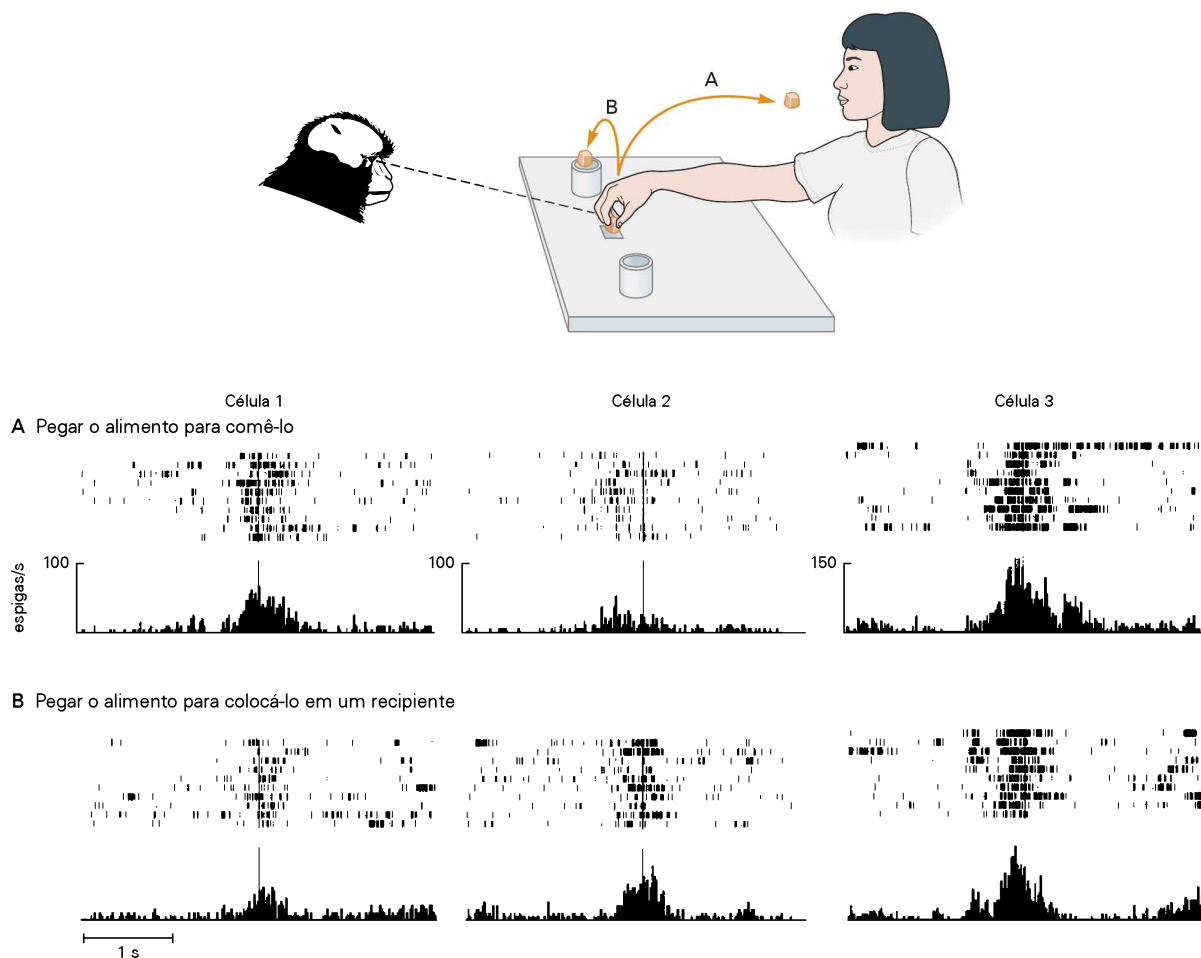



Figura 38-17 Os neurônios-espelho do córtex parietal inferior de um macaco estão ativados quando o animal observa um ato motor. Um macaco observa o experimentador realizar a mesma ação de pegar o alimento para levá-lo à boca (**A**) ou para colocá-lo em um recipiente (**B**). A célula 1 dispara mais intensamente quando o macaco observa o experimentador pegar o alimento para comê-lo, enquanto a célula 2 dispara mais intensamente quando o macaco observa o experimentador pegar o alimento para colocá-lo em outro recipiente. A célula 3 não mostra diferença de atividade entre as duas condições. Os gráficos rasterizados e de histogramas estão alinhados com o instante em que o experimentador toca no alimento a ser pego. (Modificada, com permissão, de Fogassi et al., 2005.)

sintomas do autismo. Enquanto o sistema motor de uma criança com desenvolvimento normal está ativado quando ela observa outra pessoa realizando uma ação, essa ativação não ocorre em crianças com autismo. Como resultado, as crianças autistas podem não possuir os mecanismos neuronais que normalmente processam a compreensão direta e empírica das intenções de outros. Supõe-se que as crianças autistas que são capazes de compreender o comportamento dos outros indivíduos usem processamento cognitivo inferencial para compensar a falta de um sistema neurônio-espelho funcional.

O envolvimento dos circuitos motores corticais na compreensão e na previsão das consequências dos eventos observados pode não estar limitado ao mecanismo neurônio-espelho dos córtices parietal e pré-motor ventral. Experimentos recentes têm revelado processamentos similares no córtex pré-motor dorsal. Cisek e Kalaska observaram muitos neurônios do córtex pré-motor dorsal que mostraram atividade com sintonia direcional quando um macaco usou informações visuais para selecionar o alvo correto para os movimentos do braço e do cursor entre oito possibilidades. O animal observou as pistas e os movimentos do cursor em um monitor; o cursor foi movido por alguém invisível ao macaco. Ele recebia um suco como recompensa sempre que o cursor se aproximasse do alvo correto, mas não recebia recompensa se o cursor se movesse na direção errada. O macaco começou a lamber o tubo de recompensa logo que o cursor iniciou seu movimento na direção correta, mesmo muito antes de o suco ser realmente liberado. Quando, entretanto, o cursor foi movido na direção errada, o macaco rapidamente afastou a boca do tubo. Esse comportamento mostrou que o macaco foi capaz de interpretar corretamente o que viu e que ele previu as consequências.

Merece ser assinalado que a atividade da maioria dos neurônios pré-motores dorsais era muito similar tanto se o macaco utilizasse as informações visuais para planejar

e fazer os movimentos do braço como simplesmente para observar e prever as consequências. Esses neurônios paravam de responder durante as observações se nenhuma recompensa fosse liberada após as tentativas corretas ou se o animal ficasse saciado e desinteressado das recompensas oferecidas. Isso mostrou que os neurônios não estavam simplesmente respondendo às aferências sensoriais, mas, em vez disso, estavam processando os eventos sensoriais observados para prever a consequência resultante para o sujeito, ou seja, a probabilidade da obtenção de uma recompensa.

A relação entre os atos motores, o sentido da volição e o livre arbítrio é incerta

No início do capítulo anterior, afirmou-se que o comportamento voluntário é propositado: uma ação é considerada voluntária se for iniciada intencionalmente pelo ator após a decisão de agir, incluindo a decisão de rejeitar a alternativa de não agir. Esse conceito é um princípio fundamental do sistema legal: uma pessoa é passível de acusação criminal e tem responsabilidade civil por seus atos se eles forem realizados voluntariamente e com plena consciência de suas implicações.

A experiência subjetiva associada a um movimento voluntário é diferente daquela evocada quando o movimento é imposto passivamente; ela inclui a noção de domínio da ação. A experiência cotidiana também dá a sensação de que o comportamento voluntário humano está sob controle consciente e que a intenção precede a ação. Entretanto, muitos movimentos voluntários habilidosos podem ser realizados com níveis mínimos de atenção consciente; um indivíduo pode, por exemplo, andar de bicicleta ou dirigir um carro enquanto está conversando.

A relação entre comportamento, intenção, vontade e livre arbítrio tem sido, há muito tempo, alvo de intenso debate na filosofia e na psicologia. Alguns pesquisadores propõem que, ao contrário do pensamento comum, a experiência subjetiva de que a intenção e a volição são processos mentais que precedem a ação é, de fato, um construto *a posteriori* do cérebro. De acordo com essa hipótese, sempre que o cérebro detecta uma correlação temporal entre um comando motor e os eventos sensoriais subsequentes, incluindo a retroalimentação dos membros em movimento, ele infere retrospectivamente que o comando motor causou aqueles eventos e, portanto, que a ação foi intencional e que o indivíduo foi o agente causal.

Benjamin Libet e colaboradores exploraram essa questão no início da década de 1980 examinando a atividade eletroencefalográfica durante uma tarefa de movimento sob autocontrole. Eles solicitaram aos sujeitos que fizessem um movimento com a mão quando quisessem e usassem uma escala de tempo visual como o relógio para relatar quando foi o primeiro instante em que perceberam sua intenção de se mover. A descoberta surpreendente foi que os sujeitos relataram ter reconhecido pela primeira vez a intenção de seu movimento apenas cerca de 200 ms antes do início da atividade muscular, cerca de 1 segundo após o início do potencial de prontidão, um sinal bilateral que surge no córtex frontal e está associado com a preparação volitiva para o movimento. Libet concluiu que os processos neurais que levam ao início de um movimento voluntário começam muito antes de o sujeito relatar qualquer consciência da intenção de se mover e, desse modo, a consciência e o livre arbítrio teriam um papel pequeno nos processos iniciais relacionados com o controle do comportamento voluntário.

Os resultados de Libet têm sido corroborados por outros estudos mostrando que o momento em que se tem a consciência da intenção está mais correlacionado com um evento encefalográfico mais tardio, o *potencial de prontidão lateralizado*, que é registrado no córtex motor contralateral ao membro em atividade cerca de 200 ms antes do movimento. Considera-se, em geral, que o potencial de prontidão lateralizado reflita o final do processo de tomada de decisão e o início da formação do comando motor no córtex motor.

Embora a questão permaneça controversa, o consenso a partir desses estudos é de que a atenção consciente de que se está por realizar uma ação voluntária está temporariamente acoplada à atividade neural das áreas cerebrais associadas com o planejamento e o controle dos movimentos. A noção de agente causal de uma ação iminente e do fato de a ação ser um ato de livre arbítrio pode estar mais ligada à atividade das áreas encefálicas relacionadas com o movimento do que a uma atividade separada de áreas corticais de ordem superior que supostamente instruem as áreas motoras sobre o que fazer.

Visão geral

Até pouco tempo, o sistema motor era visto como um aparato passivo utilizado pelas partes mais "inteligentes" do encéfalo para executar seus planos. Resultados experimentais obtidos nos anos mais recentes implicaram uma profunda reavaliação do papel do sistema motor na totalidade da função cerebral.

Pesquisas teóricas e comportamentais sugerem que o controle do comportamento motor envolva uma sequência de operações neuronais que fazem a seleção, o planejamento e a execução de um movimento. Estudos neurofisiológicos identificam essas operações nas populações de neurônios das regiões parietal, pré-motora, pré-frontal e motora primária do córtex cerebral. Os neurônios não codificam os atos motores em termos de sistemas convencionais de coordenadas e de parâmetros motores derivados dos princípios de física e de engenharia. Em vez disso, sua atividade reflete soluções empíricas estabelecidas pela evolução.

As funções estão distribuídas por todo o sistema motor cortical sem uma ordem sequencial fixa. Determinada operação neuronal está distribuída ao longo de múltiplas áreas corticais, e operações relacionadas ocorrem em paralelo em várias áreas. A distribuição específica de atividade ao longo dessa rede varia a todo o momento em função das combinações de informações que mudam e das operações neuronais necessárias para o aprendizado, o planejamento e a execução do comportamento desejado em diferentes situações.

A percepção, a cognição e a ação têm sido tradicionalmente consideradas como funções distintas e organizadas

de forma sequencial: um indivíduo percebe o mundo, reflete sobre a representação interna resultante do mundo e, finalmente, age. Essa perspectiva relega ao sistema motor o papel de um aparato passivo que executa as decisões tomadas pelas partes mais inteligentes do cérebro. Pesquisas contemporâneas indicam que a percepção, a cognição e a ação não estão anatomicamente segregadas, nem são funcionalmente independentes. As correlações neurais das operações de tomada de decisão envolvidas no comportamento voluntário estão distribuídas pelas áreas corticais responsáveis pelo controle motor dos efetores que executam as decisões. Não há uma área única que seja responsável por decisões gerais sobre a ação, que, depois, sejam retransmitidas aos sistemas efetores para a execução da ação.

O comportamento complexo dos primatas superiores é, em geral, considerado como uma consequência do desenvolvimento de sistemas de percepção e cognitivos sofisticados e adaptativos. Esse ponto de vista pode inverter a relação evolutiva. Os processos cognitivos mais sofisticados não têm valores de sobrevivência inerentes sem os meios para transformá-los em ação. A evolução de interações motoras com o mundo cada vez mais complexas pode ter impulsionado a tendência evolutiva que levou ao desenvolvimento de capacidades de percepção e cognitivas mais sofisticadas para atender às necessidades da ação.

Giacomo Rizzolatti
John F. Kalaska

Leituras selecionadas

Andersen RA, Buneo CA. 2002. Intentional maps in posterior parietal cortex. Ann Rev Neurosci 25:189–220.

Buneo CA, Andersen RA. 2006. The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. Neuropsychologia 44:2594–2606.

Cisek P, Kalaska JF. 2010. Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. Annu Rev Neurosci 33:269–298.

Colby CL, Duhamel JR. 1996. Spatial representations for action in parietal cortex. Cogn Brain Res 5:105–115.

Colby CL, Goldberg ME. 1999. Space and attention in parietal cortex. Annu Rev Neurosci 22:319–349.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G. 2008. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. Physiology 23:171–179.

Gibson JJ. 1979. *The Ecological Approach to Visual Perception.* Boston: Houghton Mifflin.

Haggard P. 2009. Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci 9:934–946.

Hyvärinen J. 1982. Posterior parietal lobe of the primate brain. Physiol Rev 62:1060–1129.

Jeannerod M. 1988. *The Neural and Behavioral Organisation of Goal-Directed Movements.* Oxford: Clarendon Press.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314–320.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations with extra-personal space. J Neurophysiol 38:871–908.

Nachev P, Kennard C, Husain M. 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 9:856–869.

Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. Neuron 31:889–901.

Rizzolatti G, Sinigaglia C. 2010. The functional role of the of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. Nat Rev Neurosci 11:264–274.

Tanji J. 2001. Sequential organization of multiple movements: Involvement of cortical motor areas. Ann Rev Neurosci 24:631–651.

Referências

Ajemian R, Green A, Bullock D, Sergio L, Kalaska J, Grossberg S. 2008. Assessing the function of motor cortex: -single-neuron models of how neural response is modulated by limb biomechanics. Neuron 58:414–28.

Buch ER, Brasted PJ, Wise SP. 2006. Comparison of population activity in dorsal premotor cortex and putamen during the learning of arbitrary visuomotor mappings. Exp Brain Res 169:69–84.

Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Boria S, Pieraccini C, Monti A, Cossu G, Rizzolatti G. 2007. Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. Proc Natl Acad Sci U S A 104:17825–17830.

Cisek P, Crammond DJ, Kalaska JF. 2003 Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. J Neurophysiol 89:922–942.

Cisek P, Kalaska JF. 2005. Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. Neuron 45:801–814.

Cisek P, Kalaska JF. 2004. Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex. Nature 431:993–996.

Crammond DJ, Kalaska JF. 2000. Prior information in motor and premotor cortex: activity in the delay period and effect on pre-movement activity. J Neurophysiol 84:986–1005.

Cui H, Andersen RA. 2007. Posterior parietal cortex encodes autonomously selected motor plans. Neuron 56:552–559.

Deecke L, Kornhuber HH. 1969. Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. Exp Brain Res 7:158–168.

Duhamel JR, Bremmer F, BenHamed S, Graf W. 1997. Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. Nature 389:845–848.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME. 1998. Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. J Neurophysiol 79:126–136.

Fattori P, Kutz DF, Breveglieri R, Marzocchi N, Galletti C. 2005. Spatial tuning of reaching activity in the medial parieto-occipital cortex (area V6A) of macaque monkey. Eur J Neurosci 22:956–972.

Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G. 2005. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. Science 308:662–667.

Fogassi L, Gallese V, Fadiga L, Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G. 1996. Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). J Neurophysiol 76:141–157.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. 1996. Action recognition in the premotor cortex. Brain 119:593–609

Graziano MSA, Yap GS, Gross CG. 1994. Coding of visual space by premotor neurons. Science 266:1054–1057.

Hikosaka O, Sakai K, Nakahara H, Lu X, Miyachi S, Nakamura K, Rand MK. 1999. Neural mechanisms for learning of sequential procedures. In: MS Gazzaniga (ed). *The New Cognitive Neurosciences,* pp. 553–572. Cambridge, MA: MIT Press.

Hoshi E, Tanji J. 2006. Differential involvement of neurons in the dorsal and ventral premotor cortex during processing of visual signals for action planning. J Neurophysiol 95: 3596–3616.

Hoshi E, Tanji J. 2004. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. J Neurophysiol 92:3482–3499.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314–320.

Jeannerod M, Decety J. 1995. Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. Curr Opin Neurobiol 5:727–732.

Kakei S, Hoffman DS, Strick PL. 2001. Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. Nat Neurosci 4:1020–1025.

Kalaska JF, Crammond DJ. 1995. Deciding not to go: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. Cereb Cortex 5:410–428.

Libet B. 2004. *Mind Time: The Temporal Factor in Consciousness.* Cambridge, MA: Harvard Univ Press.

Luppino G, Matelli M, Camarda RM, Gallese V, Rizzolatti G. 1991. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. J Comp Neurol 311:463–482.

Massion J. 1992. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. Prog Neurobiol 38:35–56.

Mitz AR, Godschalk M, Wise SP. 1991. Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. J Neurosci 11:1855–1872.

Murata A, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Raos V, Rizzolatti G. 1997. Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. J Neurophysiol 78:2226–30.

Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H. 2000. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. J Neurophysiol 83:2580–2601.

Nakayama Y, Yamagata T, Tanji J, Hoshi E. 2008. Transformation of a virtual action plan into a motor plan in the premotor cortex. J Neurosci 28:10287–10297.

Ochia T, Muchiake H, Tanji J. 2005. Involvement of the ventral premotor cortex in controlling image motion of the hand during performance of a target-capturing task. Cereb Cortex 15:929–937.

Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M. 1988. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movement. Exp Brain Res 71:491–507.

Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M, Fogassi L. 1990. Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6ab). Exp Brain Res 82:337–350.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res 3:131–141.

Romo R, Hernández A, Zainos A. 2004. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. Neuron 41:165–173.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. 1995. Neural mechanism of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. Cereb Cortex 5:429–438.

Schieber MH, Hibbard LS. 1993. How somatotopic is the motor cortex hand area? Science 261:489–492.

Wallis JD, Miller EK. 2003. From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. J Neurophysiol 90:1790–1806.

Yamagata T, Nakayama Y, Tanji J, Hoshi E. 2009. Processing of visual signals for direct specification of motor targets and for conceptual representation of action targets in the dorsal and ventral premotor cortex. J Neurophysiol 102:3280–3294.

39

O controle do olhar

Nos capítulos anteriores, foram apresentados os sistemas motores que controlam os movimentos do corpo no espaço. Neste capítulo e nos dois seguintes, serão considerados os sistemas motores com relação ao olhar, ao equilíbrio e à postura. Quando o indivíduo explora o mundo que o cerca, esses sistemas motores agem para estabilizar o corpo, em particular os olhos. Ao examinar esses sistemas motores, deve-se prestar atenção em como eles têm dado conta de três desafios biológicos para o indivíduo saber onde está no espaço. Como explora visualmente o ambiente de forma rápida e eficiente? Como compensa movimentos da cabeça voluntários (planejados) e involuntários (não planejados)? Como fica ereto?

O sistema dos movimentos oculares estabiliza a imagem de um objeto na retina quando o objeto se move no mundo, ou quando a cabeça se movimenta, e mantém os olhos fixos quando a imagem se mantém imóvel. Esse sistema tem dois componentes: o sistema oculomotor e o sistema de movimento da cabeça. O oculomotor movimenta os olhos nas órbitas e o de movimento da cabeça movimenta as órbitas oculares.

Neste capítulo, será descrito o sistema oculomotor e como a informação visual conduz os movimentos oculares. Ele é um dos sistemas motores mais simples, que exige a coordenação de apenas 12 músculos, que movimentam os dois olhos. Em seres humanos e outros primatas, a principal tarefa do sistema oculomotor é controlar a posição da fóvea, a parte central e mais sensível da retina. A fóvea tem

menos de 1 mm de diâmetro e cobre uma fração muito pequena do campo visual. Quando um indivíduo quer examinar um objeto, precisa mover sua imagem sobre a fóvea.

Seis sistemas de controle neuronal mantêm os olhos no alvo

Hermann Helmholtz e outros psicofísicos do século XIX que primeiro estudaram de modo sistemático a percepção visual estavam particularmente interessados nos movimentos oculares. Deram-se conta de que uma análise dos movimentos dos olhos era essencial para compreender a percepção visual. Contudo, não perceberam que havia mais de um tipo de movimento ocular. Em 1890, Edwin Landott descobriu um segundo tipo de movimento dos olhos. Ao ler, os olhos não se movimentam suavemente ao longo de uma linha do texto, mas fazem movimentos rápidos, intermitentes – movimentos sacádicos –, cada um seguido de uma pequena pausa (ver Capítulo 29).

Em 1902, Raymond Dodge foi capaz de identificar cinco tipos distintos de movimentos oculares que direcionam a fóvea para um alvo visual e a mantêm lá. Todos esses movimentos oculares compartilham uma via efetora que se origina nos três grupos bilaterais de neurônios oculomotores no tronco encefálico.

- Movimentos sacádicos dos olhos desviam a fóvea rapidamente para um novo alvo visual.
- Movimentos de seguimento lento mantêm a imagem de um alvo em movimento na fóvea.
- Movimentos de vergência movimentam os olhos em direções opostas para que a imagem fique posicionada em ambas as fóveas.
- Reflexos vestíbulo-oculares mantêm as imagens fixas na retina durante breves movimentos da cabeça.
- Movimentos optocinéticos mantêm as imagens fixas durante a rotação ou a translação sustentada da cabeça.

O sexto sistema, o sistema de fixação, mantém o olho fixo durante o olhar intencional quando a cabeça não está se movimentando. Isso requer uma supressão ativa dos movimentos oculares. Os sistemas optocinético e vestibular são discutidos no Capítulo 40, sendo considerados aqui os quatro outros sistemas.

Um sistema de fixação ativo mantém a fóvea em um alvo fixo

A visão é mais acurada quando os olhos estão parados. O sistema do olhar impede ativamente que os olhos se movam quando um indivíduo examina um objeto de interesse. Não é tão ativo para a supressão do movimento quando o indivíduo está fazendo algo que não requer a visão, como um cálculo mental. Pacientes com distúrbios no sistema de fixação – por exemplo, alguns indivíduos com nistagmo congênito – têm menos visão, não porque sua acuidade visual seja deficiente, mas porque não podem manter seus olhos parados para que o sistema visual funcione corretamente.

O sistema sacádico dirige a fóvea para objetos de interesse

Os olhos exploram o mundo usando uma série de movimentos sacádicos muito rápidos que movem a fóvea de um ponto de fixação para outro (Figura 39-1). Os movimentos sacádicos permitem ao indivíduo esquadrinhar o ambiente rapidamente e ler, sendo altamente estereotipados. Eles têm uma forma de onda padrão caracterizada por um único aumento e uma diminuição suave da velocidade do olho. Também são extremamente rápidos, ocorrendo em uma fração de segundos, em velocidades angulares de até 900 graus por segundo (Figura 39-2A). A velocidade de um movimento sacádico é determinada apenas pela distância do alvo a partir da fóvea. Pode-se modificar a amplitude e a direção dos movimentos sacádicos voluntariamente, mas não a velocidade.

Normalmente não há tempo para que uma retroalimentação visual modifique o curso de um movimento sacádico. Correções da direção do movimento são feitas por movimentos sacádicos sucessivos. Apenas fadiga, drogas ou estados patológicos podem diminuir sua velocidade. Movimentos sacádicos precisos podem ser feitos não apenas para alvos visuais, mas também para sons, estímulos táteis, memórias de localizações no espaço e até comandos verbais ("olhar à esquerda").

O sistema de seguimento lento mantém na fóvea os alvos em movimento

O sistema de seguimento lento mantém a imagem de um alvo em movimento sobre a fóvea, pois calcula a rapidez com que o alvo se movimenta, movendo então os olhos na mesma velocidade. Movimentos de seguimento lento têm uma velocidade angular máxima de cerca de 100 graus por segundo, muito mais lenta que a dos movimentos sacádicos. Drogas, fadiga, álcool e até mesmo a distração degradam a qualidade desses movimentos.

Os movimentos de seguimento lento e os movimentos sacádicos possuem sistemas centrais de controle muito diferentes, o que é bem observado quando um alvo salta do centro do olhar e, então, move-se de volta para ele. Inicia-se primeiro um movimento de seguimento lento (que ocorre de modo suave) por ter uma latência mais curta e responder ao movimento do alvo na retina periférica bem como na fóvea. À medida que o alvo se move de volta para o centro do olhar, o olho rapidamente afasta-se do alvo antes do início do movimento sacádico (Figura 39-2B). O movimento sacádico subsequente conduz, então, o olho em direção ao alvo.

O sistema de vergência alinha os olhos para olharem alvos em diferentes profundidades

Os sistemas de movimentos de seguimento lento e sacádicos produzem movimentos conjugados dos olhos: ambos movem-se na mesma direção e na mesma velocidade. Em contrapartida, o sistema de vergência produz movimentos disjuntivos dos olhos. Quando um indivíduo olha para um objeto próximo, os olhos giram um em direção ao outro, ou *convergem*; quando olha para um objeto mais distante, os olhos giram, distanciando-se um do outro, ou *divergem*

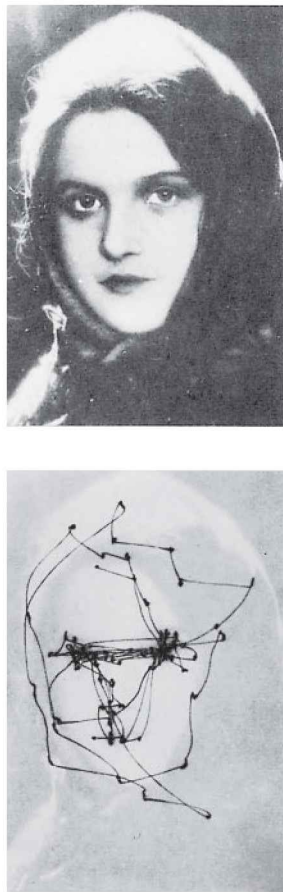



Figura 39-1 Os movimentos dos olhos rastreiam o contorno de um objeto de atenção. Um observador olha para a fotografia de uma mulher por um minuto. As posições dos olhos resultantes são então sobrepostas à fotografia. Como mostrado aqui, o observador concentrou-se em certas características do rosto, detendo-se nos olhos e na boca da mulher (*fixações*) e dedicando menos tempo a outras partes do rosto. Os movimentos rápidos entre pontos de fixação são os *movimentos sacádicos*. (Reproduzida, com permissão, de Yarbus, 1967.)

(Figura 39-3). Esses movimentos disjuntivos asseguram que a imagem do objeto caia sobre as fóveas de ambas as retinas. Enquanto o sistema visual utiliza pequenas diferenças na posição das retinas esquerda e direita, a *disparidade retinal*, para criar uma sensação de profundidade, o sistema de vergência faz movimentos disjuntivos para eliminar a disparidade retinal na fóvea.

A vergência é uma função apenas dos músculos retos horizontais. A visão para perto ocorre pelo aumento simultâneo do tônus dos músculos retos mediais e pela diminuição do tônus dos músculos retos laterais. A visão para longe se dá com a redução do tônus dos retos mediais e o aumento do tônus dos retos laterais. A acomodação e a vergência são controladas por neurônios do mesencéfalo, na região do núcleo oculomotor. Os neurônios nessa região disparam durante a vergência, a acomodação ou ambas.

Não há como todo o campo visual estar no foco da retina em um dado momento. Quando um indivíduo olha para algo que está próximo, os objetos distantes ficam borrados. Quando olha para algo distante, os objetos mais próximos ficam borrados. Quando deseja focar um objeto em um plano mais próximo no campo visual, o sistema oculomotor contrai o músculo ciliar, modificando, assim, o raio da curvatura do cristalino. Esse processo é chamado de *acomodação*. Em indivíduos mais velhos, a acomodação diminui devido à maior rigidez do cristalino. Óculos para leitura são, então, necessários para focar imagens a curtas distâncias.

Acomodação e vergência estão ligadas. A acomodação ocorre em função do embaçamento de uma imagem e, sempre que ocorre acomodação, os olhos também convergem. Por sua vez, a disparidade da retina induz à vergência e, sempre que os olhos convergem, também ocorre a acomodação. Ao mesmo tempo, as pupilas constringem-se de modo transitório para aumentar a profundidade de campo do foco. Os fenômenos relacionados de acomodação, vergência e constrição das pupilas compreendem a *resposta para visão de perto*.

O sinal neural enviado a cada músculo ocular tem dois componentes, um relacionado à posição dos olhos e outro à velocidade dos olhos. Os sinais de velocidade e posição são gerados por diferentes sistemas neurais que convergem para o neurônio motor. Além disso, os movimentos oculares horizontais e verticais são coordenados de modo independente. Os verticais são gerados na formação reticular mesencefálica, e os horizontais, na formação reticular pontina.

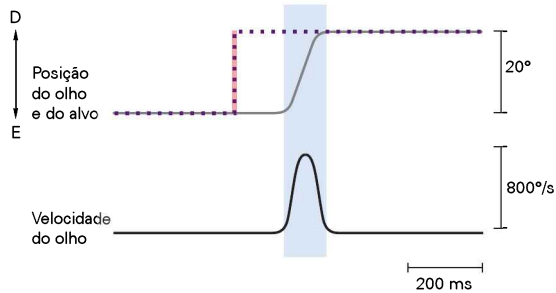
Neurônios inibitórios suprimem movimentos oculares indesejados. Os neurônios de pausa (*omnipause*) na formação reticular pontina inibem neurônios excitatórios no tronco encefálico, que estimulam os neurônios motores. Os neurônios de fixação do olhar no colículo superior rostral inibem neurônios coliculares relacionados ao movimento, enquanto excitam neurônios de pausa ponte. Os neurônios inibitórios da substância negra inibem os disparos desses mesmos neurônios relacionados ao movimento, exceto durante os movimentos sacádicos.

O olho é movido por seis músculos extraoculares

Os movimentos oculares giram o olho na órbita

Fazendo uma boa analogia, o olho é uma esfera posicionada em um soquete, a órbita. Movimentos oculares são simplesmente rotações do olho na órbita. A orientação do olho pode ser definida por três eixos de rotação – horizontal, vertical e de torção – que se intersectam no centro do globo ocular, e os movimentos dos olhos são descritos como rotações em torno desses eixos. Os movimentos horizontais e verticais modificam a linha de visão ao redirecionarem a fóvea. Os movimentos de torção giram o olho em torno da linha de visão, mas não modificam o olhar.

A rotação horizontal do olho para longe do nariz é chamada de *abdução*, e a rotação em direção ao nariz é chamada de *adução*. Os movimentos verticais são chamados de *elevação* (rotação para cima) e *depressão* (rotação para baixo, abaixamento). Finalmente, os movimentos de torção incluem *torção interna* (rotação do topo da córnea em direção ao nariz) e *torção externa* (rotação afastando-se do nariz).

A Movimento sacádico

B Movimento de seguimento lento

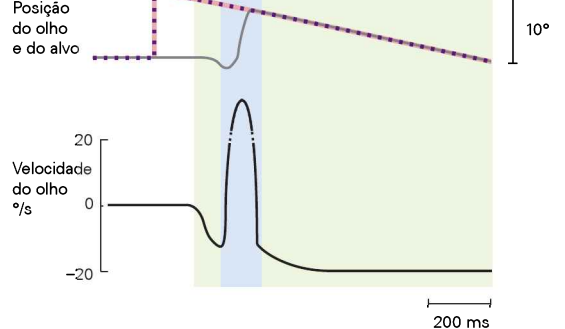



Figura 39-2 Movimentos oculares sacádicos e de seguimento lento. A posição dos olhos, a posição do alvo e a velocidade ocular são colocadas em gráficos em relação ao tempo. **A.** Movimento sacádico em seres humanos. No início, o olho está sobre o alvo (os traçados representando as posições dos olhos e do alvo estão sobrepostos). De repente, o alvo salta para a direita e, em 200 ms, o olho move-se para trazer o alvo de volta para a fóvea. Observa-se o perfil de velocidade suave e simétrico. Como os movimentos oculares são rotações do olho na órbita, são descritos pelo ângulo de rotação. Da mesma forma, os objetos no campo visual são descritos pelo ângulo de arco referente à órbita do olho. Visto à distância de um braço, um polegar compreende um ângulo de cerca de 1 grau. Um movimento sacádico de uma extremidade do polegar à outra, portanto, percorre 1 grau de arco.

B. Movimento de seguimento lento em seres humanos. Neste exemplo, solicita-se ao indivíduo que realize um movimento sacádico até um alvo que salta para longe do centro do olhar e, depois, lentamente, retorna ao centro. O primeiro movimento observado nos traçados de posição e velocidade é um movimento de seguimento lento na mesma direção do movimento do alvo. O olho *afasta-se* brevemente do alvo antes de o movimento sacádico iniciar, pois a latência do sistema de seguimento lento é menor do que a do movimento sacádico. O sistema de seguimento lento é ativado pelo alvo movendo-se de volta para o centro do olhar, o movimento sacádico ajusta a posição dos olhos para capturar o alvo e, daí em diante, o seguimento lento mantém o olhar no alvo. O registro da velocidade do movimento sacádico é fixado na escala do movimento de seguimento lento, uma ordem de magnitude mais lenta do que o movimento sacádico.

Exceto para a vergência, a maioria dos movimentos dos olhos é conjugada. Por exemplo, ao olhar para a direita, o olho direito abduz e o olho esquerdo aduz. Da mesma forma, se o olho direito faz torção externa, o esquerdo faz torção interna.

Os seis músculos extraoculares formam três pares de agonistas-antagonistas

Cada olho gira devido a seis músculos extraoculares dispostos em três pares agonistas-antagonistas (Figura 39-4). Os quatro músculos retos (lateral, medial, superior e inferior) compartilham uma origem comum, o anel de Zinn, no vértice da órbita. Eles se inserem na superfície do olho, ou esclera, anterior ao equador. A origem do músculo oblíquo inferior é na parede medial da órbita. O tendão do músculo oblíquo superior passa através da tróclea, ou polia, antes de se inserir no globo, de modo que sua origem efetiva também é na parede medial da órbita. Os músculos oblíquos inserem-se na região posterior do globo.

Cada músculo tem uma inserção dupla. A parte muscular mais distante do olho insere-se em uma polia de tecido mole através da qual o músculo passa em direção ao olho. Quando os músculos extraoculares se contraem, eles não apenas giram o olho, mas também modificam seu sentido de tração.

As ações dos músculos extraoculares são determinadas por sua geometria e pela posição do olho na órbita. Os retos mediais e laterais giram o olho horizontalmente. O reto medial aduz, enquanto o reto lateral abduz. Os retos superiores e inferiores e os oblíquos tanto giram o olho verticalmente quanto causam sua torção. O músculo reto superior e o oblíquo inferior elevam e o reto inferior e o oblíquo superior abaixam o olho. O reto superior e o oblíquo superior fazem torção interna do olho, enquanto o reto inferior e o oblíquo inferior fazem torção externa.

O grau relativo de rotação vertical e torção produzidas pelos retos superior e inferior e os oblíquos dependem da posição do olho. Os retos superior e inferior exercem sua função vertical máxima quando o olho está abduzido, isto é, quando a linha da visão fica paralela ao sentido de tração desses músculos. Por outro lado, os músculos oblíquos exercem sua ação vertical máxima quando o olho está aduzido (Figura 39-5).

Os movimentos dos dois olhos são coordenados

Seres humanos e outros animais com olhos na frente possuem visão binocular. Isso facilita a estereopsia, a habilidade de perceber uma cena visual em três dimensões, como também em profundidade. Ao mesmo tempo, a visão binocular requer a coordenação precisa dos movimentos dos dois olhos para que ambas as fóveas sempre estejam direcionadas para o alvo de interesse. Para a maioria dos movimentos oculares, ambos os olhos devem mover-se nas mesmas quantidade e direção. Isso ocorre, em grande parte, pelo pareamento dos músculos oculares dos dois olhos.

Figura 39-3 Movimentos de vergência. Quando os olhos focam em uma montanha distante, as imagens da montanha caem na fóvea, enquanto aquelas da árvore mais próxima ocupam posições diferentes na retina em relação às duas fóveas, dando a percepção de uma imagem dupla. Quando, por outro lado, o observador olha a árvore (**inferior**), o sistema de vergência deve girar cada olho para dentro. Agora a imagem da árvore ocupa posições semelhantes na fóvea de ambas as retinas e é observada como um objeto, mas as imagens da montanha ocupam locais diferentes das retinas e parecem duplas. (Reproduzida, com permissão, de F. A. Miles.)

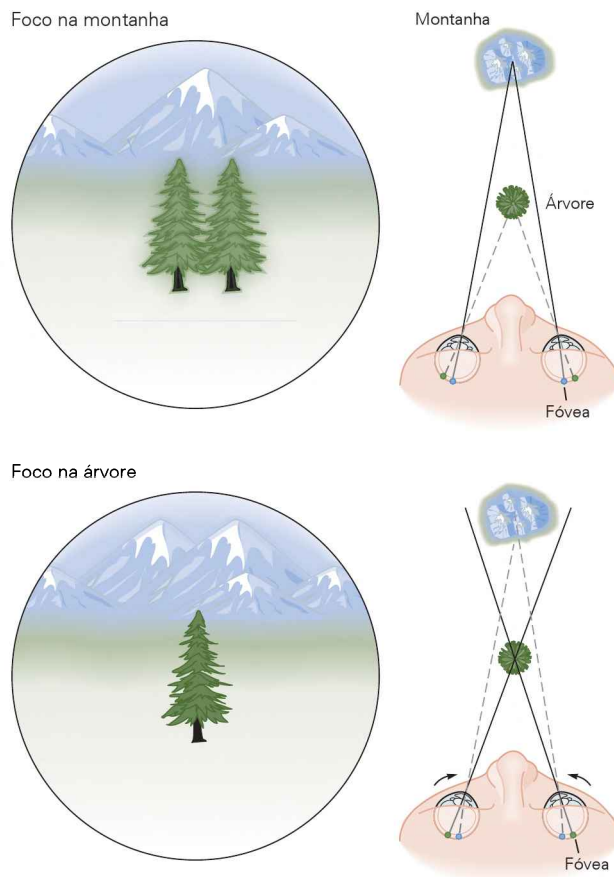
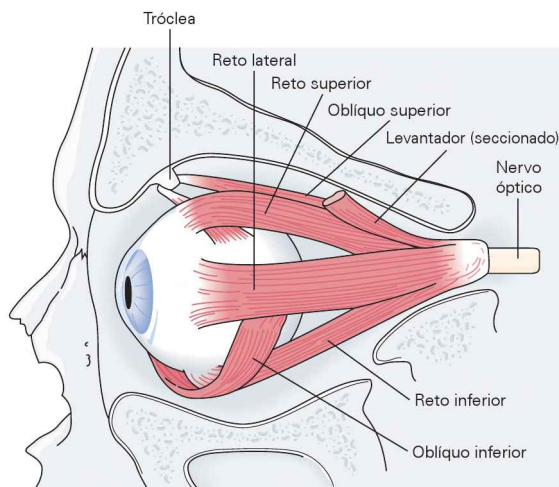
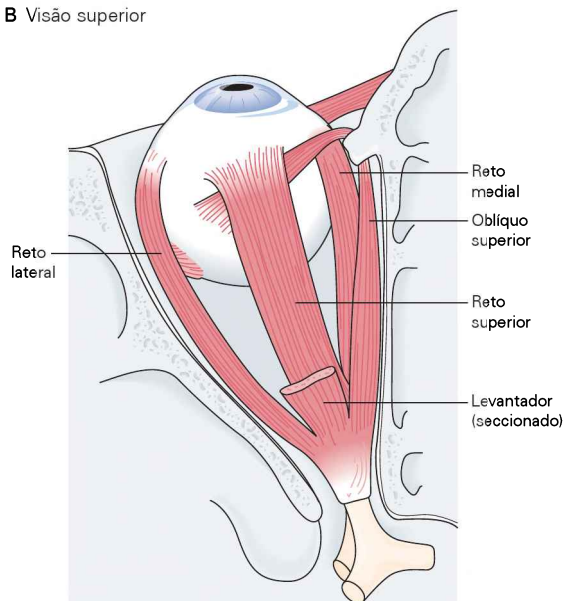



Figura 39-4 Origens e inserções dos músculos extraoculares.

A. Visão lateral do olho esquerdo com a parede orbital seccionada. Cada músculo reto se insere na frente do equador do globo ocular, de maneira que sua contração gira a córnea na direção do músculo. Por outro lado, os músculos oblíquos inserem-se por trás do equador, e sua contração gira a córnea para longe da inserção. O músculo oblíquo superior passa através de uma polia óssea, a tróclea, antes de se inserir no globo. O músculo levantador da pálpebra superior levanta a pálpebra.

B. Visão superior do olho esquerdo com a parede superior da órbita e o músculo levantador seccionados. O reto superior passa por cima do oblíquo superior e se insere em sua frente, no globo ocular.

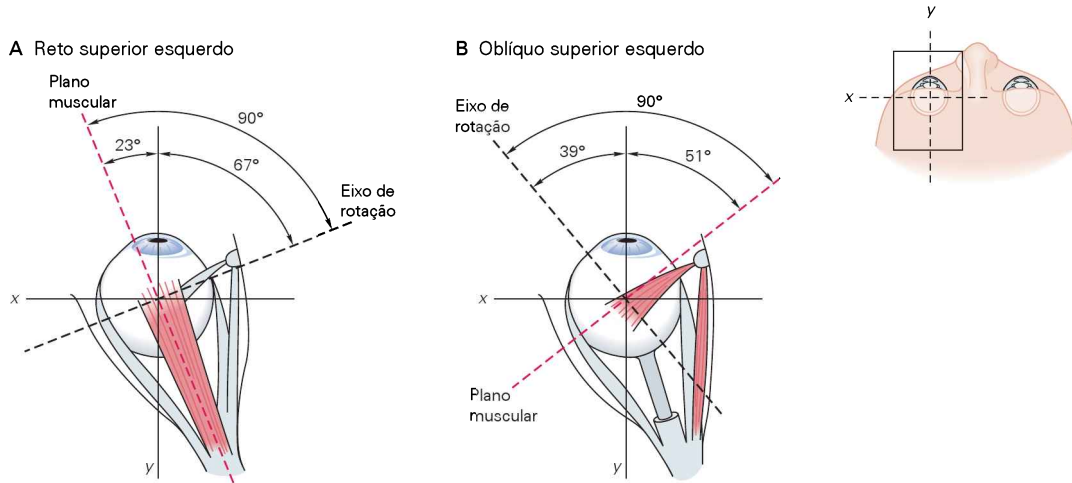



Figura 39-5 Cada um dos músculos retos e oblíquos superiores possui ambas as ações de torção e de elevação. O quanto de elevação e de torção cada músculo fornece depende da posição do olho. (Adaptada, com permissão, de von Noorden, 1980.)

A. Quando a posição do olho está no eixo visual primário (o eixo y no diagrama) ou lateralmente a ele (*abdução*), a elevação é fornecida pelo reto superior, e toda a torção interna é feita pelo músculo oblíquo superior. Quando o olho é posicionado completamente medial ao eixo visual (*adução*), a torção interna é fornecida predominantemente pelo reto superior, e a maior parte da elevação, pelo oblíquo inferior.

B. Quando o olho está posicionado 16 graus ou mais lateralmente ao eixo visual primário, o oblíquo superior gera torção interna do olho, e seu abaixamento se dá pelo reto inferior. Quando está completamente medial ao eixo visual, o oblíquo superior gira o olho verticalmente para baixo, e toda a torção interna é fornecida pelo reto superior.

Assim como cada músculo ocular é pareado com seu antagonista na mesma órbita (p. ex., os retos mediais e laterais), ele também é pareado com o músculo que move o outro olho na mesma direção. Por exemplo, o pareamento do reto lateral esquerdo com o reto medial direito move ambos os olhos para a esquerda durante o movimento sacádico para o lado esquerdo. As orientações dos músculos verticais são de tal maneira que cada par consiste em um músculo reto e um músculo oblíquo. Por exemplo, o reto superior esquerdo e o oblíquo inferior direito movem o olho para cima ao olhar para a esquerda. Os pares musculares binoculares estão listados na Tabela 39-1.

Os músculos extraoculares são controlados por três nervos cranianos

Os músculos extraoculares são inervados por grupos de neurônios motores cujos corpos celulares estão agrupados em três núcleos no tronco encefálico (Figura 39-6). O reto lateral é inervado pelo nervo abducente (NC VI), cujo núcleo está localizado na ponte, no soalho do quarto ventrículo. O músculo oblíquo superior é inervado pelo nervo troclear (NC IV), cujo núcleo está localizado no mesencéfalo, na altura do colículo inferior (o nervo troclear ganha esse

Tabela 39-1 Ação muscular vertical na adução e na abdução

Músculo	Ação em adução	Ação em abdução
Reto superior	Torção interna	Elevação
Reto inferior	Torção externa	Abaixamento
Oblíquo superior	Abaixamento	Torção interna
Oblíquo inferior	Elevação	Torção externa

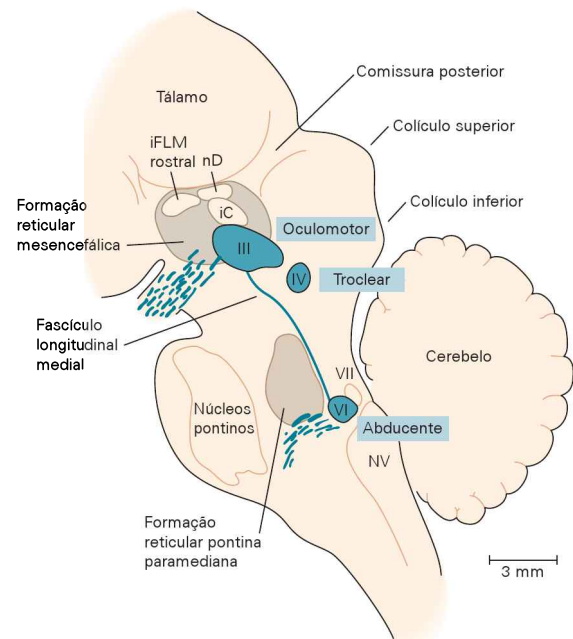



Figura 39-6 Núcleos motores oculares no tronco encefálico. Os núcleos são mostrados em um corte parassagital através do tálamo, da ponte, do mesencéfalo e do cerebelo de um macaco rhesus. O núcleo oculomotor (nervo craniano III) encontra-se no mesencéfalo, no nível da formação reticular mesencefálica. O núcleo troclear (nervo IV) é levemente caudal, e o núcleo do nervo abducente (nervo VI) encontra-se na ponte, no nível da formação reticular pontina paramediana, adjacente ao fascículo do nervo facial (VII). Comparar com a Figura 45-5. (**iC**, núcleo intersticial de Cajal; **iFLM,** núcleo intersticial do fascículo longitudinal medial; **nD**, núcleo de Darkshevich; **NV**, núcleos vestibulares.) (Adaptada, com permissão, de Henn et al., 1984.)

nome em função da tróclea, a polia óssea através da qual passa o músculo oblíquo superior).

Todos os outros músculos extraoculares – os retos medial, inferior e superior e o oblíquo inferior – são inervados pelo nervo oculomotor (NC III), cujo núcleo encontra-se no mesencéfalo, no nível do colículo superior. Esse nervo também possui fibras que inervam o músculo levantador da pálpebra superior. Os corpos celulares dos axônios que inervam ambas as pálpebras estão localizados no núcleo caudal central, uma estrutura única na linha média, no complexo oculomotor. Finalmente, com o nervo oculomotor estão as fibras parassimpáticas que inervam o músculo do esfincter da íris, o constritor da pupila e os músculos ciliares que ajustam a curvatura do cristalino para focar o olho durante a acomodação.

A pupila e a pálpebra também têm inervação simpática, que se origina na coluna intermediolateral da medula espinal torácica superior ipsilateral. As fibras desses neurônios fazem sinapse nas células do gânglio cervical superior na parte superior do pescoço. Os axônios dessas células pós-ganglionares seguem ao longo da artéria carótida até o seio carótico e depois para a órbita. As fibras pupilares simpáticas inervam o músculo dilatador da íris, fazendo a pupila se dilatar e assim provendo o componente pupilar da chamada reação de luta ou fuga. As fibras simpáticas também inervam o músculo de Müller, um levantador secundário da pálpebra superior. O controle simpático da dilatação da pupila e da elevação da pálpebra é responsável pelo olhar "arregalado" de excitação e sobrecarga simpática.

A melhor maneira de compreender as ações dos músculos extraoculares é considerar os movimentos dos olhos que permanecem após uma lesão de um nervo específico (Quadro 39-1).

Quadro 39-1 Lesões do músculo extraocular ou do nervo

Pacientes com lesões dos músculos extraoculares ou de seus nervos queixam-se de visão dupla (diplopia) porque as imagens do objeto da fixação do olhar não caem mais nos locais correspondentes da retina em ambos os olhos. Lesões dos diferentes nervos produzem sintomas característicos que dependem de quais músculos extraoculares são afetados. Em geral, a visão dupla aumenta quando o paciente tenta olhar na direção do músculo fraco.

Nervo abducente

Uma lesão do nervo abducente (VI) causa fraqueza do músculo reto lateral. Quando a lesão é completa, o olho não pode abduzir além da linha média, de modo que uma diplopia horizontal aumenta quando o indivíduo olha na direção do olho afetado.

Nervo troclear

Uma lesão do nervo troclear (IV) afeta os movimentos oculares de torção e vertical. Quando o paciente olha para a frente, o olho afetado fica acima do olho normal (Figura 39-7A). A diferença aumenta quando o paciente olha para a direita, aduzindo o olho com o músculo fraco (Figura 39-7B, à esquerda), e diminui quando ele olha para a esquerda, abduzindo o olho (Figura 39-7B, à direita), pois a ação predominante do músculo oblíquo superior é abaixar o olho em adução.

O déficit é pior quando o paciente tenta abaixar e aduzir o olho, porém melhora quando eleva o olho aduzido (Figura 39-7C). Pacientes com paresia do oblíquo superior com frequência mantêm a cabeça inclinada na direção oposta ao olho afetado. A inclinação da cabeça para um lado, apontando a orelha para baixo, induz uma leve torção do olho na direção oposta, conhecida como contrarrotação ocular.

Quando a cabeça se inclina para a esquerda, o olho esquerdo normalmente sofre torção interna causada pelo reto superior esquerdo e pelo oblíquo superior esquerdo, enquanto o olho direito sofre torção externa pelo reto superior direito e pelo oblíquo inferior direito. A ação de elevação do reto superior é cancelada pela ação de abaixamento do oblíquo superior e, assim, o olho apenas gira. Quando a cabeça se inclina para a direita, o oblíquo inferior e o reto inferior fazem uma torção externa do olho esquerdo e o oblíquo superior relaxa.

Com a paresia do músculo oblíquo superior esquerdo, quando a cabeça se inclina para a esquerda, a elevação do olho pelo reto superior não sofre oposição, e o olho movimenta-se para cima (Figura 39-7D, à direita). A diplopia pode ser minimizada inclinando-se a cabeça para a direita (Figura 39-7D, à esquerda).

Nervo oculomotor

Uma lesão do nervo oculomotor (III) tem efeitos complexos porque esse nervo inerva múltiplos músculos. Uma lesão completa poupa apenas os músculos reto lateral e oblíquo superior. Assim, o olho parético costuma ser desviado para baixo e abduzido em repouso e não pode se mover medialmente ou para cima a partir de uma posição média. O movimento para baixo é parcialmente afetado, pois o músculo reto inferior está enfraquecido, mas o oblíquo superior é preservado.

Pelo fato de as fibras que controlam a elevação da pálpebra, a acomodação do cristalino e a constrição da pupila passarem através do nervo oculomotor, um dano a esse nervo também provoca queda da pálpebra (ptose), visão borrada para objetos próximos e dilatação da pupila (midríase). Embora a inervação simpática ainda esteja intacta com uma lesão do nervo oculomotor, a ptose é praticamente completa, uma vez que o músculo de Müller contribui menos para a elevação da pálpebra superior do que o músculo levantador da pálpebra superior.

Nervos oculomotores simpáticos

As fibras simpáticas que inervam o olho se originam na medula espinal torácica, atravessam o ápice do pulmão e sobem até o olho pela superfície externa da artéria carótida.

A interrupção das vias simpáticas ao olho ocasiona a síndrome de Horner, cujas características são uma ptose ipsilateral parcial, devido à fraqueza do músculo de Müller, e uma relativa constrição (miose) da pupila ipsilateral. A assimetria pupilar é mais pronunciada com pouca iluminação porque a pupila normal é capaz de se dilatar, mas a pupila afetada pela síndrome de Horner não.

A

Oblíquo superior

Nervo troclear

B

C

D

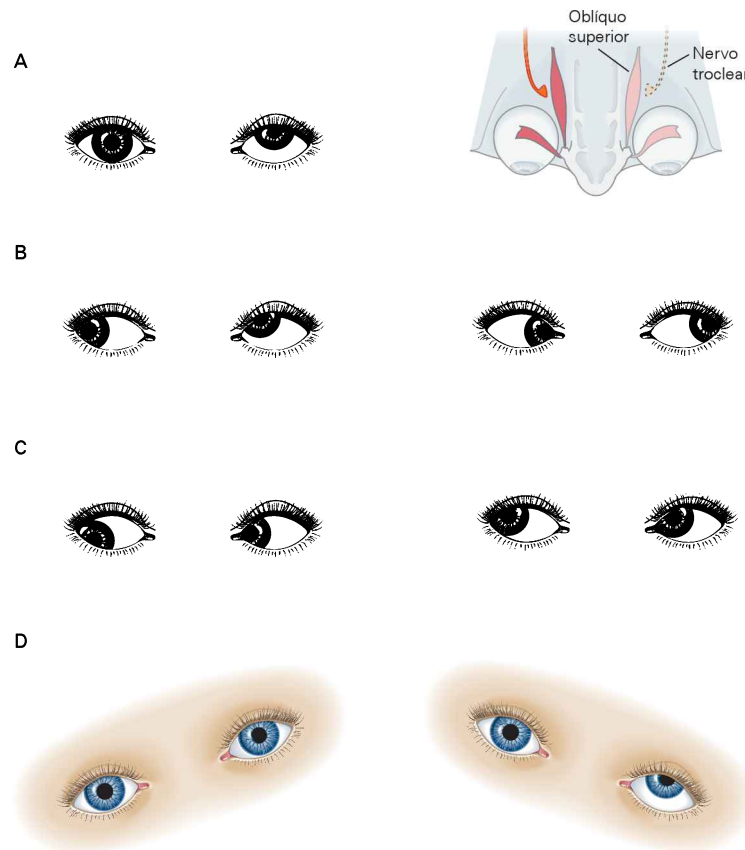



Figura 39-7 Efeito de uma paralisia do nervo troclear esquerdo. O nervo troclear inerva o músculo oblíquo superior que se insere atrás do equador do olho. Ele abaixa o olho quando é aduzido e provoca torção interna quando é abduzido.
A. Hipertropia ocorre quando o olho direito está no centro da órbita e o olho esquerdo fica levemente acima do direito.
B. A hipertropia piora quando o olho é aduzido, pois o músculo oblíquo inferior, sem oposição, empurra o olho mais para cima (**esquerda**). A condição melhora quando o olho é abduzido (**direita**), pois o músculo oblíquo superior contribui menos para seu abaixamento do que para sua torção interna.
C. Quando o paciente olha para a direita, a hipertropia piora quando o olhar é direcionado para baixo (**esquerda**) comparado a quando o olhar é direcionado para cima (**direita**).
D. A hipertropia melhora com a inclinação da cabeça para a direita (**esquerda**) e piora com a inclinação da cabeça para a esquerda (**direita**). O reflexo vestíbulo-ocular rotacional induz a torção interna do olho esquerdo quando a cabeça inclina para a esquerda e a torção externa do olho quando a cabeça inclina para a direita (ver Capítulo 40). Com a inclinação da cabeça para a esquerda, a torção interna requer maior atividade do músculo reto superior, cuja ação de elevação se encontra sem a oposição do oblíquo superior enfraquecido, aumentando a hipertropia. Com a inclinação da cabeça para a direita e a torção externa do olho esquerdo, o músculo reto superior sem oposição é menos ativo, e a hipertropia diminui.

Os neurônios motores extraoculares codificam a posição e a velocidade dos olhos

Pode-se ilustrar como o sistema de controle do olhar gera movimentos dos olhos ao se considerar a atividade de um neurônio oculomotor durante um movimento sacádico. Para movimentar o olho rapidamente e mantê-lo em uma nova posição na órbita, duas forças passivas precisam ser superadas: a força elástica da órbita, que tende a recolocar o olho em sua posição central, e uma força viscosa dependente da velocidade, que faz oposição ao movimento rápido. Assim, o sinal motor deve incluir informações sobre a posição tônica, que se opõe à força elástica, e sobre a velocidade, que supera a viscosidade orbital e movimenta o olho rapidamente para uma nova posição.

Informações sobre a posição e a velocidade do olho são transmitidas pela frequência de disparos de um neurônio oculomotor (Figura 39-8). A frequência de disparo do neurônio eleva-se rapidamente quando a velocidade do olho aumenta de zero para 900 graus por segundo, denominado *pulso sacádico*. A frequência desse pulso determina a velocidade do movimento sacádico, enquanto a duração do pulso controla a duração desse movimento. A diferença nas frequências de disparo antes e depois do movimento sacádico é chamada de *nível sacádico*. Conforme descrito a seguir, o pulso e o nível são gerados por diferentes estruturas do tronco encefálico.

Os neurônios oculomotores diferem dos neurônios motores esqueléticos de várias formas. Embora os mús-

culos extraoculares sejam ricos em sensores, parecendo-se com os fusos musculares dos músculos esqueléticos, não há reflexos de estiramento oculares. Os neurônios oculomotores não possuem conexões inibitórias recorrentes. Todos os neurônios oculomotores participam igualmente em todos os tipos de movimentos dos olhos; nenhum neurônio motor é especializado em movimentos sacádicos ou de seguimento lento.

Entretanto, como as unidades motoras esqueléticas, as unidades motoras dos olhos são recrutadas em uma sequência fixa (ver Capítulo 38). Seja qual for o tipo de movimento ocular, os neurônios motores específicos recrutados dependem da posição do olho na órbita e da velocidade do olho desejada. Por exemplo, à medida que o olho se movimenta lateralmente, o número de neurônios abducentes ativos aumenta, o que leva à contração de um maior número de fibras musculares do reto lateral.

Figura 39-8 Neurônios oculomotores sinalizam a posição e a velocidade dos olhos.

A. O registro é de um neurônio abducente de um macaco. Quando o olho está posicionado no lado medial da órbita, a célula está silente (posição θ_0). Quando o macaco faz um movimento sacádico lateral, há uma salva de disparos (**D1**), mas, na nova posição (θ_1), o olho ainda encontra-se muito medial para a célula manter continuamente a descarga. Durante o próximo movimento sacádico, há um disparo em salvas (**D2**) e, na nova posição (θ_2), há uma descarga tônica relacionada à posição. Antes e durante o próximo movimento sacádico (**D3**), ocorre novamente um pulso de atividade e uma descarga tônica maior quando o olho está na nova posição (θ_3). Quando o olho faz um movimento medial, há um período silente durante o movimento sacádico (**D4**), apesar de o olho finalizar em uma posição associada a uma descarga tônica (θ_4). (Adaptada, com permissão, de A. Fuchs, 1970.)

B. Os movimentos sacádicos estão associados a um nível de atividade que sinaliza a mudança de posição do olho e a um pulso de atividade que sinaliza a velocidade do olho. A atividade neural correspondente à posição e à velocidade do olho é ilustrada como um trem de disparos individuais e como uma estimativa da taxa de disparo instantâneo (picos por segundo).

Os circuitos motores para os movimentos sacádicos encontram-se no tronco encefálico

Como são determinados os sinais motores para velocidade e posição do olho? Os centros superiores que controlam o olhar especificam apenas uma alteração desejada na posição dos olhos. A atividade dos neurônios nesses centros especifica a localização de um alvo no campo visual. Esse sinal de localização deve ser transformado em um sinal motor que codifica a velocidade e a posição do movimento dos olhos.

Os movimentos sacádicos horizontais são gerados na formação reticular pontina

O sinal para os movimentos sacádicos horizontais origina-se na formação reticular pontina paramediana, adjacente ao núcleo do nervo abducente ao qual se projeta (Figura 39-9A). Essa formação contém uma família de *neurônios de salvas (ou de explosão)* que dá surgimento ao pulso sacádico. Essas células disparam em alta frequência um pouco antes e durante movimentos sacádicos ipsiversivos e sua atividade é semelhante ao componente de pulso de descarga do neurônio motor ocular (Figura 39-9B).

Há vários tipos de neurônios de salvas. Neurônios de salvas com intervalo de média duração* (*medium lead*) fazem conexões excitatórias diretas com neurônios motores e interneurônios no núcleo abducente ipsilateral. Neurônios de salvas com intervalo de longa duração estimulam os de salvas de média duração e recebem aferências excitatórias de centros superiores. Neurônios de salvas inibitórias suprimem a atividade dos neurônios abducentes contralaterais e de neurônios de salvas excitatórias contralaterais e são, eles próprios, excitados pelos neurônios de salvas com intervalo de média duração.

Uma segunda classe de células pontinas, os *neurônios de pausa*, dispara continuamente, exceto em torno do pe-

* N. de R.T. Esses neurônios de salvas dividem-se quanto ao intervalo entre seu disparo e o início do movimento sacádico em neurônios com intervalo de média duração (*medium lead*), geralmente até 15 ms, ou de longa duração (*long-lead*), com mais de 15 ms até o início do movimento.

ríodo de duração de um movimento sacádico. Os disparos cessam logo antes e durante todos esses movimentos (Figura 39-9B). Os neurônios de pausa estão localizados no núcleo da rafe dorsal, na linha média (Figura 39-9A). São neurônios inibitórios GABAérgicos (ácido γ-aminobutírico) que se projetam para os neurônios de salvas pontinos e mesencefálicos contralaterais. A estimulação elétrica de neurônios de pausa bloqueia o movimento sacádico, que retorna quando a estimulação cessa. Fazer um movimento sacádico exige excitação dos neurônios de salvas e a inibição simultânea das células de pausa. Isso dá ao sistema uma estabilidade adicional, de modo que movimentos sacádicos não desejados não são frequentes.

Se os neurônios motores recebessem apenas sinais das células de salvas, os olhos voltariam para a posição inicial, pois não haveria novo sinal de posição para mantê-los contrapondo-se a forças restaurativas elásticas. David A. Robinson foi o primeiro a salientar que o sinal de posição tônico, o nível sacádico, pode ser gerado a partir do sinal de salvas de velocidade pelo equivalente neural do processo de integração matemático. A velocidade pode ser computada diferenciando posição em relação ao tempo. Por sua

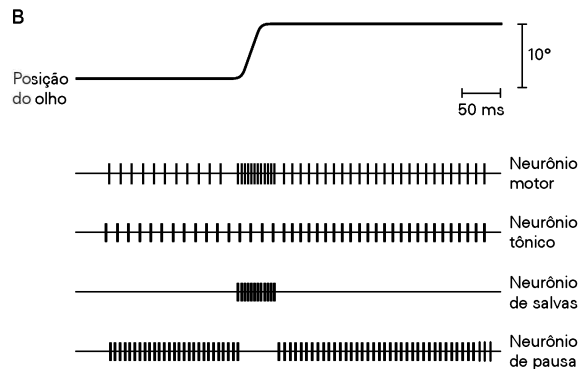
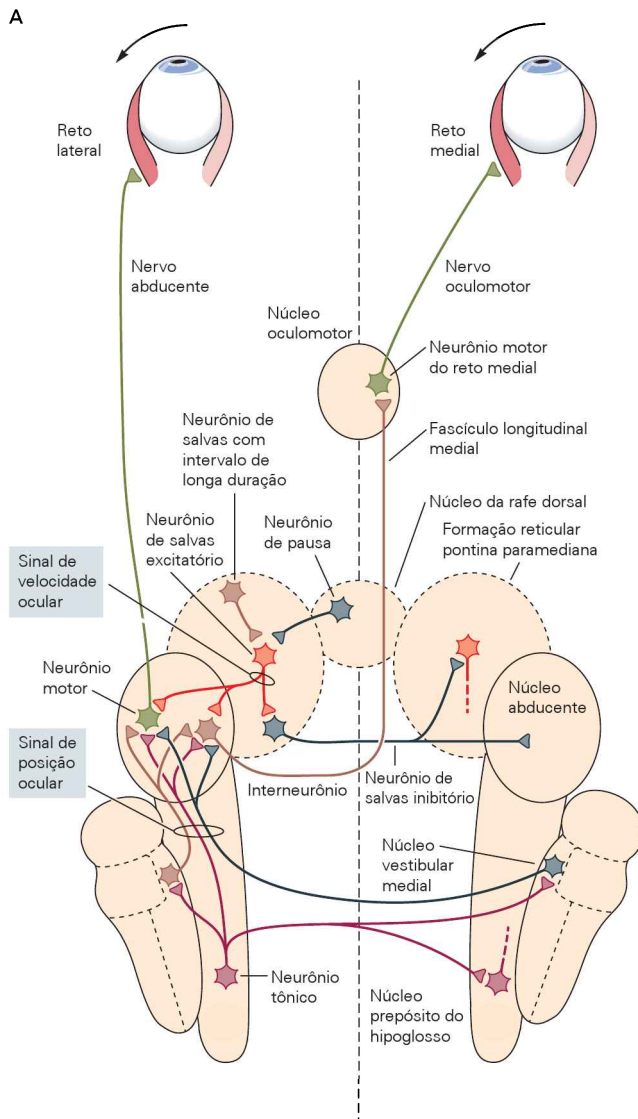



Figura 39-9 Circuito motor para movimentos sacádicos horizontais.

A. *Componente de velocidade ocular.* Neurônios de salvas com intervalo de longa duração retransmitem sinais de centros superiores para os neurônios de salvas excitatórios. O componente de velocidade ocular surge dos neurônios de salvas excitatórios na formação reticular pontina paramediana, que fazem sinapse nos neurônios motores e interneurônios do núcleo abducente. Os neurônios motores abducentes projetam-se para os músculos retos laterais ipsilaterais, enquanto os interneurônios se projetam para os neurônios motores dos retos mediais contralaterais, por axônios que atravessam a linha média e ascendem pelo fascículo longitudinal medial. Os neurônios de salvas excitatórios também acionam neurônios de salvas inibitórios ipsilaterais que inibem neurônios motores abducentes e neurônios de salvas excitatórios contralaterais.
Componente de posição ocular. Esse componente surge de um integrador neural que compreende neurônios distribuídos pelos núcleos vestibulares mediais e pelo núcleo prepósito, em ambos os lados do tronco encefálico. Esses neurônios recebem sinais de velocidade dos neurônios de salvas excitatórios, integrando o sinal de velocidade a um sinal de posição, o qual excita os neurônios abducentes ipsilaterais e inibe os neurônios abducentes contralaterais.
(Os neurônios **em cinza** são inibitórios, e todos os outros são excitatórios. A **linha tracejada** vertical representa a linha média do tronco encefálico.)
B. Diferentes neurônios fornecem diferentes informações para um movimento sacádico horizontal. O neurônio motor fornece sinais tanto de velocidade quanto de posição. O neurônio tônico (núcleo prepósito) sinaliza apenas a posição do olho. O neurônio de salvas excitatório (formação reticular pontina paramediana) sinaliza apenas a velocidade dos olhos. O neurônio de pausa dispara em alta frequência, exceto imediatamente antes, durante e logo após o movimento sacádico.

vez, a posição pode ser computada integrando velocidade em relação ao tempo.

Para movimentos horizontais dos olhos, a integração neural do sinal de velocidade é realizada pelos núcleos vestibular medial e prepósito do hipoglosso, em conjunto com o flóculo do cerebelo. Conforme esperado, animais com lesões nessas áreas fazem movimentos sacádicos horizontais normais, porém os olhos voltam a uma posição média depois desse movimento. A integração da atividade em salvas do movimento sacádico horizontal exige a coordenação dos núcleos prepósitos e vestibulares mediais bilaterais por conexões comissurais. Uma lesão dessas conexões na linha média leva a uma falha do integrador neural.

Neurônios de salvas com intervalo de média duração na formação reticular pontina paramediana e neurônios do núcleo vestibular medial e do núcleo prepósito do hipoglosso projetam-se até o núcleo abducente ipsilateral e conduzem, respectivamente, os componentes de pulso e nível do sinal motor. Duas populações de neurônios no núcleo abducente recebem esse sinal. Uma é um grupo de neurônios motores que inervam o músculo reto lateral ipsilateral. O segundo grupo consiste em interneurônios cujos axônios cruzam a linha média e ascendem pelo fascículo longitudinal medial até os neurônios motores do reto medial contralateral, localizados no núcleo oculomotor (Figura 39-9A).

Portanto, os neurônios motores do reto medial não recebem os sinais de pulso e nível diretamente. Esse arranjo permite a coordenação precisa dos movimentos correspondentes de ambos os olhos durante os movimentos sacádicos horizontais e outros movimentos oculares conjugados. O comprimento do fascículo longitudinal medial e sua vulnerabilidade à desmielinização e à isquemia o tornam clinicamente importante.

Os movimentos sacádicos verticais são gerados na formação reticular mesencefálica

Os neurônios de salvas responsáveis pelos movimentos sacádicos verticais encontram-se no núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial, na formação reticular mesencefálica (ver Figura 39-6). A integração neural vertical e de torção ocorre no núcleo intersticial de Cajal localizado nas proximidades. Ambos os sistemas, pontino e mesencefálico, participam na geração dos movimentos sacádicos oblíquos, que possuem componentes horizontais e verticais.

Movimentos sacádicos puramente verticais requerem atividade em ambos os lados da formação reticular mesencefálica, e a comunicação entre os dois lados ocorre pela comissura posterior. Por outro lado, não há neurônios de pausa diferentes para movimentos sacádicos horizontais e verticais. Células de pausa pontinas inibem tanto os neurônios de salvas pontinos quanto os mesencefálicos.

Lesões do tronco encefálico resultam em déficits característicos nos movimentos oculares

Pode-se compreender agora como diferentes lesões do tronco encefálico ocasionam síndromes características. Lesões que incluem a formação reticular pontina paramediana resultam na paralisia do olhar horizontal ipsiversivo de ambos os olhos, mas poupam os movimentos sacádicos verticais. Uma lesão no núcleo abducente tem um efeito similar, pois tanto os neurônios motores quanto os interneurônios abducentes são afetados. Lesões que incluem centros mesencefálicos do olhar causam paralisia dos movimentos verticais. Certos distúrbios neurológicos ocasionam a degeneração dos neurônios de salvas e prejudicam sua função, levando a uma lentidão progressiva dos movimentos sacádicos.

Lesões do fascículo longitudinal medial desconectam os neurônios motores do reto medial dos interneurônios abducentes (Figura 39-9A). Portanto, durante os movimentos horizontais conjugados dos olhos, como os sacádicos e os de seguimento lento, a abdução de um olho ocorre normalmente, porém a adução do outro olho é impedida. Apesar da paralisia nesses movimentos conectivos, o reto medial age normalmente em movimentos de vergência, pois os neurônios motores para vergência encontram-se no mesencéfalo, conforme será discutido mais tarde. Essa síndrome, chamada de *oftalmoplegia internuclear*, é consequência de um acidente vascular no tronco encefálico ou de doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla.

Os movimentos sacádicos são controlados pelo córtex cerebral por meio do colículo superior

Os circuitos de salvas pontinos e mesencefálicos fornecem sinais motores necessários para conduzir os músculos a movimentos sacádicos. Entretanto, entre mamíferos superiores, os movimentos dos olhos são basicamente orientados pelo comportamento cognitivo. A decisão de quando e para onde realizar um movimento sacádico é importante para o comportamento e é geralmente tomada pelo córtex cerebral. Uma rede de áreas corticais e subcorticais controla o sistema sacádico pelo colículo superior (Figura 39-10).

O colículo superior integra informações visuais e motoras em sinais oculomotores para o tronco encefálico

O colículo superior no mesencéfalo dos mamíferos é uma importante região de integração visuomotora, homóloga ao teto óptico de vertebrados não mamíferos. Pode ser dividido em duas regiões funcionais: as camadas superficiais e as camadas intermediárias e profundas.

As três camadas superficiais recebem aferências diretas da retina, além de uma projeção do córtex estriado representando todo o hemicampo visual contralateral. Os neurônios nas camadas superficiais respondem a estímulos visuais. Em macacos, há um aumento quantitativo da resposta de metade desses neurônios visuais quando o animal se prepara para fazer um movimento sacádico em resposta a um estímulo no campo receptivo da célula. Esse aumento é específico para movimentos sacádicos. Se o macaco dá atenção a um estímulo sem fazer um movimento sacádico em sua direção – por exemplo, fazendo um movimento de mãos em resposta à alteração de claridade – não há aumento da resposta do neurônio.

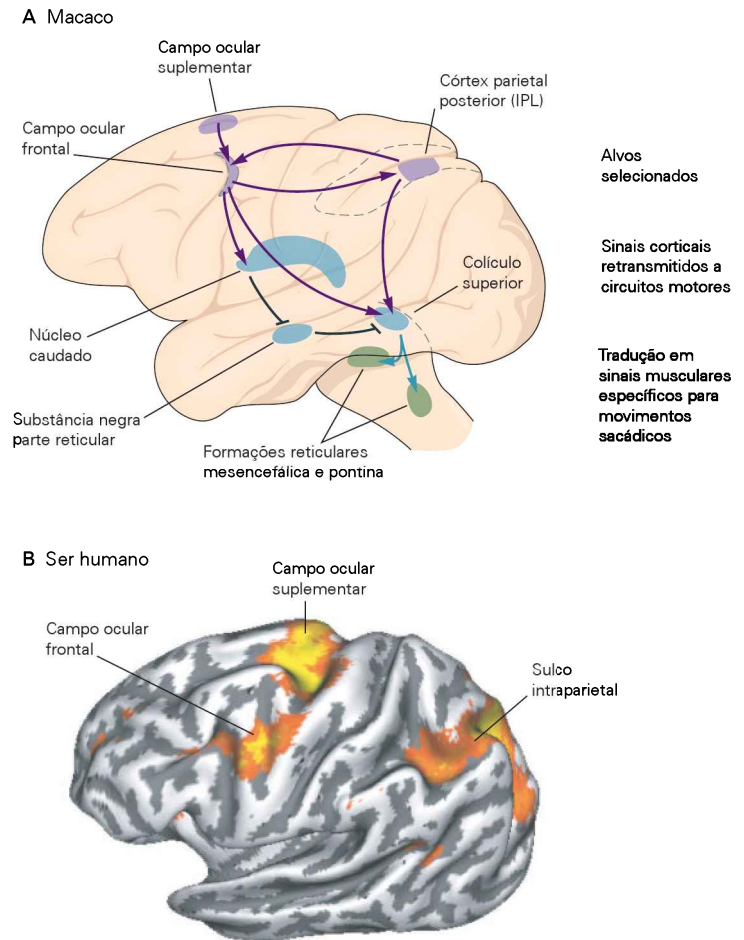
A atividade neural nas duas camadas intermediárias e profundas está principalmente relacionada a ações oculomotoras. Os neurônios relacionados a movimento nessas camadas recebem informações visuais dos córtices pré-

A Macaco

B Ser humano

Figura 39-10 Vias corticais para movimentos sacádicos.

A. Nos macacos, o gerador de movimentos sacádicos no tronco encefálico recebe comando do colículo superior. O colículo recebe projeções excitatórias diretas dos campos oculares frontais e da área intraparietal lateral (IPL) e uma projeção inibitória da substância negra. A substância negra é inibida pelo núcleo caudado, que, por sua vez, é excitado pelos campos oculares frontais. Portanto, esses campos diretamente excitam o colículo e indiretamente o liberam da supressão pela substância negra excitando o núcleo caudado que a inibe. (Reproduzida, com permissão, de R. J. Krausliz.)

B. Esse escaneamento lateral de um cérebro humano mostra áreas do córtex ativadas durante um movimento sacádico. (Reproduzida, com permissão, de Curtis e Connelly, 2010.)

-estriado, temporal médio e parietal e informações motoras do campo ocular frontal. As camadas intermediárias e profundas também contêm mapas somatotópicos, tonotópicos e retinotópicos de aferências sensoriais, todos conectados entre si. Por exemplo, a imagem de um pássaro excitará um neurônio visual, enquanto o chilrear do pássaro excitará um neurônio adjacente relacionado à audição, e ambos ativarão um neurônio bimodal. Mapas espaciais polimodais permitem o desvio dos olhos em direção a estímulos auditivos ou somatossensoriais, bem como visuais.

Muito das pesquisas anteriores sobre a resposta dos neurônios na camada intermediária a estímulos sensoriais foi feito em animais anestesiados. Entretanto, para saber como o cérebro gera movimento, a atividade dos neurônios precisaria ser estudada com os animais acordados, durante o comportamento normal. Edward Evarts foi pioneiro nessa abordagem, em estudos do sistema motor esquelético que, após, foram ampliados para o sistema oculomotor.

Um dos primeiros estudos celulares em animais ativos revelou que há neurônios específicos relacionados ao movimento no colículo superior que disparam seletivamente antes de cada movimento sacádico com amplitudes e direções específicas, assim como ocorre para neurônios relacionados à visão no colículo superior que respondem a estímulos com diferentes distâncias e direções da fóvea (Figura 39-11A). Os neurônios relacionados ao movimento formam um mapa ocular motor potencial em consonância com uma variedade de aferências sensoriais visuotópicas e tonotópicas, de modo que as células ativadas pelos sons e pelas imagens de um alvo em particular e os neurônios para controle dos movimentos para esse alvo se encontram na mesma região. Cada neurônio relacionado ao movimento no colículo superior tem um *campo motor*, uma região do campo visual que é alvo para os movimentos sacádicos controlados por aquele neurônio. A estimulação elétrica das camadas intermediárias do colículo superior evoca movimentos sacádicos para os campos motores dos neurônios estimulados.

Os campos motores são amplos, de modo que cada célula do colículo superior dispara antes de uma grande variedade de movimentos sacádicos, embora cada célula dispare de modo mais intenso antes de movimentos sacádicos de direção e amplitude específicas. Uma grande população de células está, portanto, ativa antes de cada movimento sacádico, e o movimento dos olhos é codificado pela sintonia do conjunto dessas células. Como cada célula dá apenas uma pequena contribuição à direção e à amplitude do movimento, qualquer variabilidade ou ruído na descarga de determinada célula é minimizado. Uma codificação de população semelhante é encontrada no sistema olfatório (ver Capítulo 32) e no sistema motor esquelético (ver Capítulo 37).

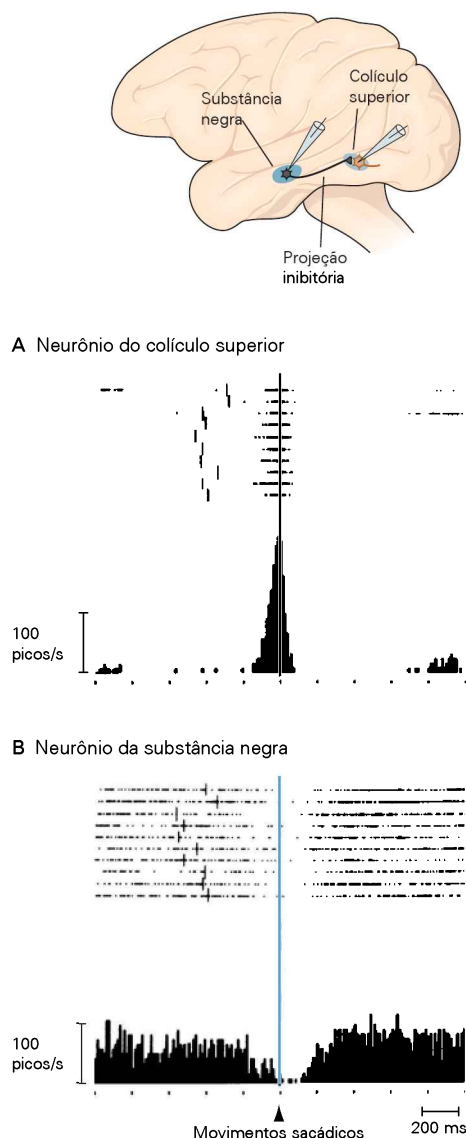



Figura 39-11 Neurônios no colículo superior e na substância negra estão ativos durante o tempo de um movimento sacádico. Registro simultâneo dos dois neurônios. (Reproduzida, com permissão, de Hikosaka e Wurtz, 1989.)

A. Um neurônio no colículo superior apresenta uma salva de disparos imediatamente antes do movimento sacádico. Gráficos de raster da atividade em tentativas sucessivas da mesma tarefa são somadas para formar o histograma abaixo.

B. Um neurônio na parte reticular da substância negra é tonicamente ativo, tornando-se silencioso logo antes do movimento sacádico e reiniciando a atividade após esse movimento. Esse tipo de neurônio possui ação inibitória sobre neurônios nas camadas intermediárias do colículo superior.

Pode ocorrer atividade nas camadas superficiais e intermediárias do colículo superior de maneira independente: a atividade sensorial nas camadas superficiais nem sempre desencadeia uma resposta motora, e pode ocorrer atividade motora sem atividade sensorial nas camadas superficiais. De fato, os neurônios das camadas superficiais não fornecem uma grande projeção diretamente às camadas intermediárias. Pelo contrário, seus axônios terminam em neurônios nos núcleos pulvinar e lateroposterior do tálamo que retransmitem os sinais das camadas superficiais do colículo superior para regiões corticais, que, por sua vez, projetam-se de volta às camadas intermediárias do colículo.

Lesões de uma pequena parte do colículo afetam a latência, a precisão e a velocidade dos movimentos sacádicos. A destruição por inteiro do colículo torna o macaco incapaz de fazer qualquer movimento sacádico contralateral, embora, com o tempo, essa habilidade possa ser recuperada.

O colículo superior rostral facilita a fixação visual

A porção mais rostral do colículo superior contém uma representação da fóvea. Os neurônios nas camadas intermediárias dessa região apresentam forte descarga durante a fixação visual ativa e antes de pequenas sacadas direcionadas ao campo visual contralateral. Pelo fato de os neurônios estarem ativos durante a fixação visual, essa área do colículo superior é muitas vezes chamada de zona de fixação.

Aqui, as células inibem os neurônios relacionados ao movimento das regiões mais caudais do colículo, além de se projetarem para o núcleo dorsal da rafe, onde inibem a geração de movimentos sacádicos por estimularem os neurônios de pausa. Com lesões na zona de fixação, é mais provável que um animal faça movimentos sacádicos para estímulos de distração.

Os núcleos da base inibem o colículo superior

A parte reticulada da substância negra envia uma forte projeção inibitória GABAérgica ao colículo superior. Seus neurônios disparam de modo espontâneo com alta frequência. Esses disparos são suprimidos quando há movimentos oculares voluntários direcionados ao campo visual contralateral (ver Figura 39-11B). Essa supressão é mediada por aferências inibitórias dos neurônios do núcleo caudado que disparam antes de ocorrerem movimentos sacádicos para o campo visual contralateral.

Duas regiões do córtex cerebral controlam o colículo superior

O colículo superior é controlado por duas regiões do córtex cerebral que têm funções sobrepostas, mas distintas: a área intraparietal lateral do córtex parietal posterior (parte da área 7 de Brodmann) e o campo ocular frontal (parte da área 8 de Brodmann). Cada uma dessas áreas contribui para a geração de movimentos sacádicos e para o controle da atenção visual.

A percepção é melhor para lugares do campo visual para os quais a atenção está direcionada do que para outros pontos, conforme avaliado quer pelo tempo de reação de um indivíduo a um objeto que aparece repentinamente no campo visual, quer pela habilidade do indivíduo de captar um estímulo pouco notável. Os movimentos oculares sacádicos e a atenção visual estão intimamente interligados (ver Figura 39-1).

A área intraparietal lateral no macaco é importante na geração tanto de atenção visual quanto de movimen-

tos sacádicos. A função dessa área no processamento de movimentos oculares pode ser mais bem ilustrada por um movimento sacádico ativado pela memória. Para isso, um macaco primeiro fixa um ponto de luz. Um objeto (o estímulo) aparece no campo receptivo de um neurônio e depois desaparece. Após, o ponto de luz apaga-se. Depois de um intervalo, o macaco deve fazer um movimento sacádico até o local do estímulo desaparecido. Neurônios na área intraparietal lateral respondem no início do estímulo e continuam disparando durante o intervalo até que o movimento sacádico inicie (Figura 39-12A). Contudo, sua atividade também pode ser dissociada do planejamento do movimento sacádico. Caso o macaco esteja planejando esse movimento em direção a um alvo fora do campo receptivo de um neurônio e apareça um objeto de distração no campo durante o período de intervalo, o neurônio responde tão vigorosamente a esse objeto quanto o faz ao alvo de um movimento sacádico (Figura 39-12B).

A lesão do córtex parietal posterior de um macaco, que inclui a área intraparietal lateral, aumenta a latência dos movimentos sacádicos e reduz sua precisão. Tal lesão também produz negligência seletiva: um macaco com uma lesão parietal unilateral dá atenção preferencialmente a estímulos no hemicampo visual contralateral. Também em seres humanos, as lesões parietais – em especial, lesões parietais do lado direito – inicialmente causam déficits de atenção importantes. Os pacientes agem como se os objetos no campo negligenciado não existissem e têm dificuldade em fazer movimentos de olhos para esse campo (ver Capítulo 17).

Os pacientes com síndrome de Balint, em geral resultado de lesões bilaterais dos córtices pré-estriado e parietal posterior, tendem a ver e descrever apenas um objeto por vez em seu ambiente visual. Esses pacientes fazem poucos movimentos sacádicos, como se fossem incapazes de trocar o foco de sua atenção da fóvea, e, por isso, descrevem apenas um alvo na fóvea. Mesmo depois de terem recuperado grande parte do déficit, seus movimentos sacádicos são atrasados e imprecisos.

Em comparação com os neurônios no córtex parietal, os neurônios no campo ocular frontal estão mais intimamente associados a movimentos sacádicos. Três tipos diferentes de neurônios no campo ocular frontal disparam antes desses movimentos.

Os *neurônios visuais* respondem a estímulos visuais, e metade deles responde mais vigorosamente a estímulos

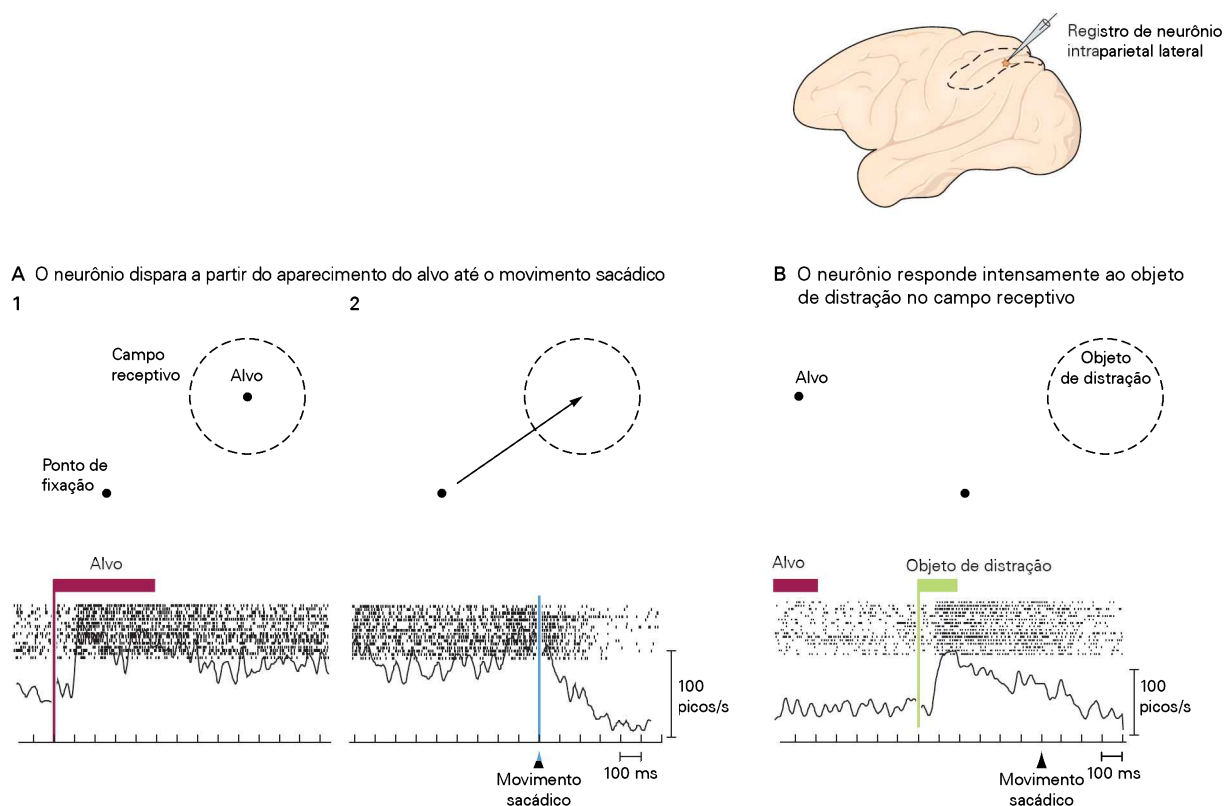



Figura 39-12 Um neurônio parietal é ativado antes de movimentos sacádicos guiados pela memória. Os traçados estão alinhados aos eventos indicados pelas linhas verticais. (Reproduzida, com permissão, de Powell e Goldberg, 2000.)

A. O macaco planeja um movimento sacádico a partir de um ponto de fixação até um alvo no campo receptivo de um neurônio no córtex intraparietal lateral. O neurônio responde ao aparecimento do alvo (**1**). Ele continua a disparar após o alvo desaparecer até o momento anterior ao sinal para realizar o movimento sacádico, parando o disparo após o início do movimento sacádico (**2**).

B. O macaco planeja um movimento sacádico em direção a um alvo fora do campo receptivo. O neurônio responde a um objeto de distração no campo receptivo tão intensamente quanto o fez para o alvo de um movimento sacádico.

que são alvos de movimentos sacádicos (Figura 39-13A). Sua atividade não aumenta quando um animal responde ao estímulo sem fazer um movimento sacádico na direção do estímulo. Da mesma forma, essas células não são ativadas antes de movimentos sacádicos sem alvos visuais. Macacos podem ser treinados a fazer tais movimentos de direção e amplitude específicas na escuridão total.

Os *neurônios relacionados ao movimento* disparam antes e durante todos os movimentos sacádicos, quer sejam feitas para um alvo visual ou não. Essas células não respondem a estímulos em seus campos de movimento que não sejam alvos de movimentos sacádicos. Diferentemente das células relacionadas ao movimento no colículo superior, que disparam antes de todos os movimentos sacádicos, os neurônios relacionados ao movimento do campo ocular frontal disparam apenas antes de movimentos sacádicos relevantes para o comportamento do macaco (Figura 39-13B). Esses neurônios, em especial aqueles cujos campos receptivos se encontram na periferia visual, projetam-se mais fortemente ao colículo superior do que os neurônios visuais.

Os *neurônios visuais e de movimento* possuem atividade relacionada ao movimento e à visão e disparam com mais força antes de movimentos sacádicos visualmente guiados. A estimulação elétrica do campo ocular frontal gera movimentos sacádicos para os campos de movimento das células estimuladas. A estimulação bilateral do campo ocular frontal evoca movimentos sacádicos verticais.

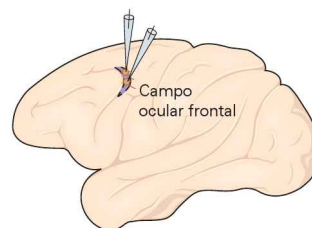
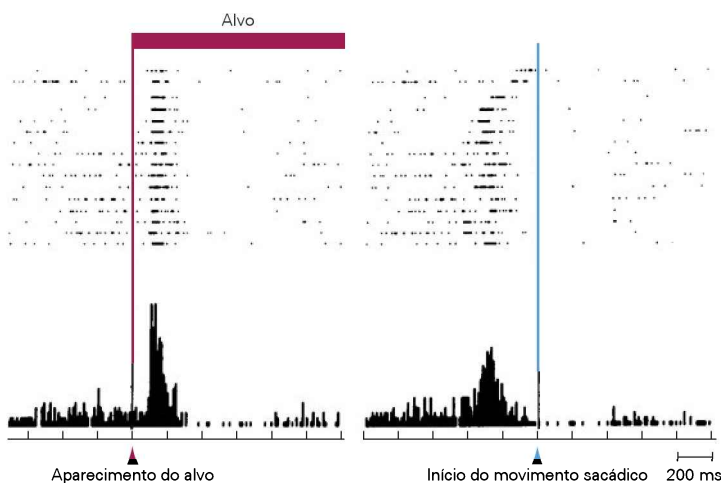
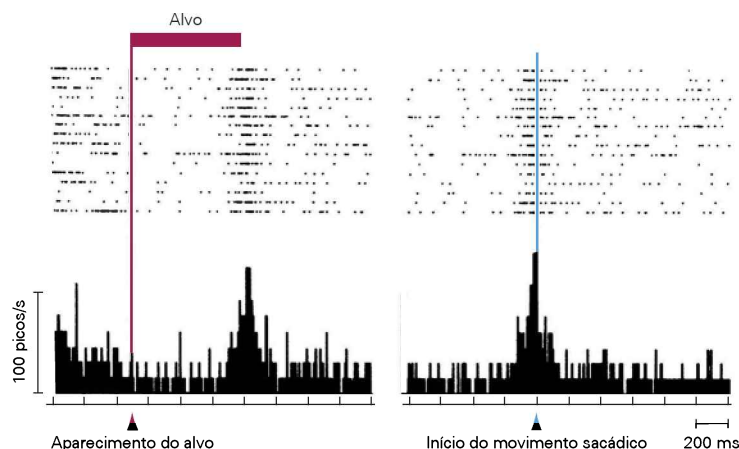



Figura 39-13 Neurônios relacionados à visão e ao movimento no campo ocular frontal. (Reproduzida, com permissão, de Bruce e Goldberg, 1985.)

A. Atividade de um neurônio visual no campo ocular frontal quando um macaco faz um movimento sacádico em direção a um alvo em seu campo visual. Gráficos raster de atividade em tentativas sucessivas da mesma tarefa são somadas para formar o histograma abaixo. No registro à esquerda, cada tentativa está alinhada ao momento em que surge o estímulo. Uma salva de disparos está intimamente ligada à duração do estímulo. No registro à direita, as tentativas estão alinhadas ao início do movimento sacádico. A atividade não está bem alinhada com o início do movimento sacádico e cessa antes que esse movimento inicie.

B. Atividade de um neurônio relacionado ao movimento no campo ocular frontal. Os registros de cada tentativa estão alinhados como na parte A. A célula não responde ao aparecimento do alvo do movimento sacádico (**à esquerda**). Entretanto, está ativa na ocasião desse movimento (**à direita**).

O campo ocular frontal controla o colículo superior por duas vias (ver Figura 39-10). Primeiro, os neurônios relacionados ao movimento projetam-se diretamente às camadas intermediárias do colículo superior, excitando ali neurônios relacionados ao movimento. Segundo, esses neurônios formam sinapses excitatórias em neurônios do núcleo caudado que inibem a parte reticulada da substância negra. Portanto, a atividade de células relacionadas ao movimento no campo ocular frontal simultaneamente excita o colículo superior e o libera da influência inibitória da substância negra. O campo ocular frontal também se projeta até a formação reticular pontina e mesencefálica, embora não diretamente às células de salvas.

Duas outras regiões corticais com aferências para o campo ocular frontal são consideradas importantes quanto aos aspectos cognitivos dos movimentos sacádicos. O *campo ocular suplementar* na parte mais rostral da área motora suplementar contém neurônios que codificam movimentos sacádicos em termos de referências espaciais que não a direção. Por exemplo, um neurônio no campo ocular suplementar esquerdo que normalmente dispara antes dos movimentos dos olhos para a direita disparará antes de um movimento sacádico à esquerda se esse movimento for para o lado direito do alvo. O *córtex pré-frontal dorsolateral* tem neurônios que disparam quando um macaco faz um movimento sacádico em direção a um alvo lembrado. A atividade começa com o aparecimento do estímulo e continua ao longo de todo o intervalo durante o qual o macaco tem que lembrar a localização do alvo.

Podem-se compreender agora os efeitos das lesões dessas regiões na geração de movimentos sacádicos. As lesões do colículo superior nos macacos produzem apenas danos transitórios ao sistema sacádico, pois a projeção a partir do campo ocular frontal até o tronco encefálico permanece intacta. Da mesma forma, os animais podem recuperar-se de lesões corticais se o colículo superior estiver intacto. Entretanto, se tanto o campo ocular frontal quanto o colículo estiverem danificados, a capacidade de realizar movimentos sacádicos fica permanentemente comprometida. O efeito predominante de uma lesão parietal é um déficit de atenção. Contudo, após recuperação, o sistema pode funcionar normalmente, pois os sinais do campo ocular frontal são suficientes para suprimir a substância negra e estimular o colículo.

Um dano apenas no campo ocular frontal causa déficits mais sutis. Em macacos, lesões nessa área causam negligência contralateral transitória e paresia do olhar contralateral, quadro rapidamente reversível. A paresia pode refletir a perda do controle do campo ocular frontal pela substância negra, o que significa que a ação inibitória constante da substância negra sobre o colículo não é suprimida, tornando o colículo incapaz de gerar quaisquer movimentos sacádicos. Por fim, o sistema adapta-se e o colículo responde ao sinal parietal remanescente. Após recuperação, os animais não apresentam problemas em realizar movimentos sacádicos para alvos no campo visual, mas têm grande dificuldade com movimentos sacádicos ativados pela memória. Lesões bilaterais dos campos oculares frontais e do colículo superior tornam os macacos completamente incapazes de realizar movimentos sacádicos.

Seres humanos com lesões no córtex frontal apresentam dificuldade em suprimir movimentos sacádicos não desejados a estímulos que recebem atenção. Isso é facilmente verificável ao solicitar-se que façam um movimento ocular na direção contrária a um estímulo. Quando o estímulo aparece, o indivíduo deve prestar atenção a ele sem desviar o olhar em sua direção, usando sua localização para calcular o movimento sacádico desejado. Os pacientes com lesões frontais não conseguem suprimir movimentos sacádicos em direção ao estímulo, embora possam realizar movimentos sacádicos normais a alvos visuais.

Como visto, os neurônios na área intraparietal lateral de macacos são ativos quando o animal dá atenção a um estímulo visual, quer o animal faça ou não um movimento sacádico em sua direção. Na ausência de sinais do campo ocular frontal, esse sinal indiferenciado é o único a atingir o colículo superior. Portanto, em seres humanos é esperado que ocorra falha em suprimir um movimento sacádico se o colículo superior responde a um sinal parietal que gera atenção ao estímulo, sem o controle frontal e da substância negra que normalmente evita movimentos sacádicos em resposta a sinais parietais.

O controle dos movimentos sacádicos pode ser modificado pela experiência

O estudo quantitativo do controle neural do movimento torna-se possível pelo fato de a frequência de descarga de um neurônio motor ter um efeito previsível sobre o movimento. Por exemplo, certa frequência de disparo no neurônio motor abducente tem um efeito previsível na posição e na velocidade dos olhos.

Entretanto, essa relação pode mudar caso o músculo enfraqueça com uma doença. O encéfalo pode compensar até certo grau tais alterações. Por exemplo, um paciente diabético pode ter uma lesão do nervo abducente afetando um olho e uma hemorragia retiniana no outro. Ele é forçado a usar o olho com o músculo reto lateral fraco pela visão comprometida no olho com o nervo abducente normal. Se esse olho está tapado para evitar a visão dupla, a influência do olho fraco aumenta, de tal forma que o olho fraco é, por fim, capaz de realizar movimentos sacádicos precisos. A influência do olho tapado também aumenta, fazendo-o realizar movimentos sacádicos excessivamente amplos. Entretanto, isso é de pouca importância para a visão, pois o olho tapado não contribui para a visão. Essa mudança na resposta motora depende do núcleo fastigial e do verme do cerebelo.

Os movimentos de seguimento lento envolvem o córtex cerebral, o cerebelo e a ponte

A função do sistema de movimento de seguimento lento difere daquela do sistema sacádico. Em vez de dirigir os olhos o mais rápido possível até um ponto no espaço, esse sistema deve combinar a velocidade dos olhos à de um alvo no espaço. Os neurônios que sinalizam a velocidade dos olhos em relação ao movimento de seguimento lento encontram-se no núcleo vestibular medial e no núcleo prepósito do hipoglosso. Eles se projetam para o núcleo abducente, bem como para os núcleos oculomotores no mesencéfalo, e recebem projeções do flóculo do cerebelo.

Os neurônios tanto no verme quanto no flóculo transmitem um sinal de velocidade ocular que se correlaciona com o movimento de seguimento lento (Figura 39-14). Essas áreas recebem sinais do córtex cerebral que são retransmitidos pelo núcleo pontino dorsolateral. Portanto, lesões na ponte dorsolateral interrompem os movimentos de seguimento lento ipsilaterais.

Há duas vias de entrada vindas do córtex importantes para o sistema de movimento de seguimento lento em macacos. Uma vem das regiões responsivas a movimento no sulco temporal superior e nas áreas temporais média e medial superior. A outra se origina no campo ocular frontal.

Neurônios nas áreas temporais média e medial superior calculam a velocidade do alvo. Quando o olho acelera para corresponder à velocidade do alvo, a velocidade do alvo percorrendo a retina diminui. À medida que a velocidade da imagem na retina diminui, os neurônios na área temporal média, que descrevem o movimento da imagem na retina, param de disparar, embora o alvo continue a se mover no espaço. Os neurônios na área temporal medial superior continuam a disparar mesmo que o alvo desapareça por um instante. Esses neurônios têm acesso a um processo que soma as velocidades de movimento do olho e do alvo percorrendo a retina para computar a velocidade do alvo no espaço.

Lesões tanto da área temporal média como da medial superior perturbam a capacidade do indivíduo de responder a alvos que se movem em regiões do campo visual representadas na área cortical danificada. Lesões nessa área também diminuem os movimentos de seguimento lento em direção ao lado da lesão, seja qual for o local onde o alvo se encontra na retina.

O córtex temporal fornece informações sensoriais para guiar os movimentos de seguimento lento, mas pode não ser capaz de iniciá-los. A estimulação elétrica dessas áreas temporais não inicia os movimentos de seguimento lento, mas pode afetá-los, acelerando os movimentos ipsilaterais e desacelerando os contralaterais. O campo ocular frontal pode ser mais importante para iniciar esses movimentos. Essa área tem neurônios que disparam em associação com o movimento de seguimento lento ipsilateral. A estimulação elétrica do campo ocular frontal inicia os movimentos ipsilaterais, enquanto as lesões desse campo diminuem, mas não eliminam os movimentos de seguimento lento.

Em seres humanos, o rompimento da via de controle dos movimentos de seguimento lento em qualquer ponto ao longo de seu curso, incluindo lesões no nível cortical, cerebelar e áreas do tronco encefálico, impede movimentos de seguimento lento adequados. Então os alvos em movimento passam a ser rastreados combinando-se movimentos de seguimento lento defeituosos, com velocidade menor que a do alvo, e pequenos movimentos sacádicos. Pacientes com lesões cerebelares e no tronco encefálico não podem perseguir alvos que se movem em direção ao lado da lesão.

Pacientes com lesões parietais têm dois tipos diferentes de déficit. O primeiro é o déficit direcional, que se parece com o de macacos com lesões da área temporal média superior: os alvos que se movem em direção ao lado da lesão não podem ser seguidos. O segundo é um déficit retinotópico, que se parece com o de macacos com lesões da área temporal medial. Indivíduos normais produzem movimentos de seguimento lento cuja velocidade corresponde a de um estímulo na periferia (ver Figura 39-2). Grande parte dos pacientes não consegue gerar movimento de seguimento lento para um estímulo limitado ao hemicampo visual oposto à lesão, seja qual for a direção do movimento.

Alguns desvios do olhar requerem movimentos coordenados da cabeça e dos olhos

Até agora, foi descrito como os olhos se movimentam quando a cabeça está parada. Entretanto, quando o indivíduo olha ao seu redor, a cabeça também se move. Os movimentos da cabeça e dos olhos devem ser coordenados para dirigir a fóvea a um alvo.

Como a cabeça possui uma inércia muito maior do que os olhos, uma pequena mudança no olhar leva a fóvea para seu alvo antes de a cabeça começar a se mexer. Um pequeno desvio do olhar, em geral, consiste em um movimento sacádico seguido de um pequeno movimento da cabeça, durante o qual o reflexo vestíbulo-ocular movimenta os olhos de volta ao centro da órbita, na nova posição da cabeça (Figura 39-15). Para desvios maiores do olhar, os olhos e a cabeça movem-se simultaneamente na mesma direção. Como o reflexo vestíbulo-ocular comumente movimenta os olhos na direção oposta à da cabeça, o reflexo deve ser temporariamente suprimido para que os olhos e a cabeça se movimentem de modo simultâneo.

Figura 39-14 Vias para os movimentos de seguimento lento no macaco. O córtex cerebral processa informação sobre movimento no campo visual e a envia para os neurônios oculomotores através dos núcleos pontinos dorsolaterais, do verme e do flóculo do cerebelo e dos núcleos vestibulares. O sinal de iniciação para os movimentos de seguimento lento pode originar-se, em parte, no campo ocular frontal. (Reproduzida, com permissão, de R. J. Krausliz.)

Campo ocular frontal
Áreas temporais média e superior medial
Córtex estriado
Cerebelo (flóculo e verme)
Núcleos pontinos dorsolaterais
Núcleos vestibulares
Informação de movimento processada
Computação da velocidade ocular
Tradução em sinais motores específicos para movimentos de seguimento lento

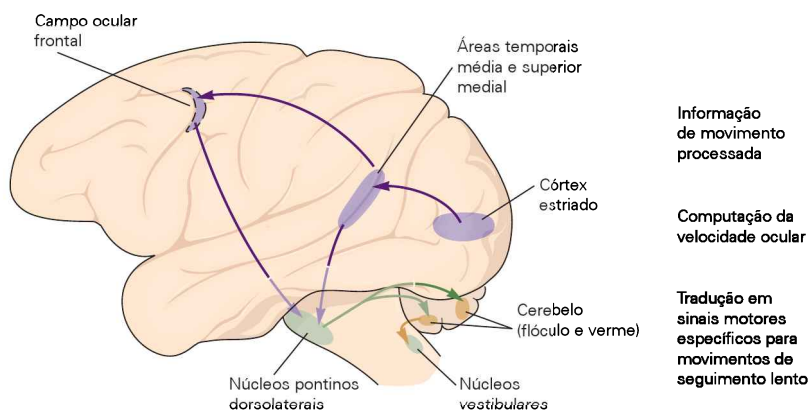
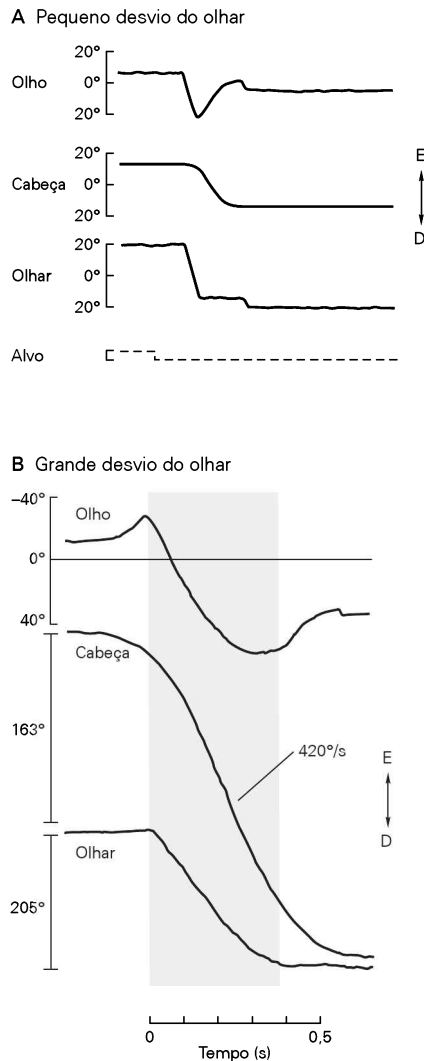



Figura 39-15 O direcionamento da fóvea a um objeto quando a cabeça está se movimentando requer movimentos coordenados dos olhos e da cabeça.

A. Para um pequeno desvio do olhar, os olhos e a cabeça movem-se em sequência. O olho começa a se mover 300 ms depois de o alvo aparecer. Próximo ao final do movimento dos olhos, a cabeça também começa a se mover. Nesse momento, o olho faz uma rotação de volta ao centro da órbita para compensar o movimento da cabeça. O registro do movimento ocular é a soma dos movimentos dos olhos e da cabeça. (Reproduzida, com permissão, de Zee, 1977.)

B. Para um maior desvio do olhar, os olhos e a cabeça movem-se na mesma direção simultaneamente. Próximo ao final do desvio do olhar, o reflexo vestíbulo-ocular retorna, o olho começa a compensar o movimento da cabeça como em A, e o olhar torna-se fixo. (Reproduzida, com permissão, de Laurutis e Robinson, 1986.)

Muitos dos centros neurais que controlam movimentos sacádicos simples também controlam o movimento do olhar. A estimulação elétrica do colículo superior de um macaco com a cabeça fixa evoca movimentos sacádicos, mas a estimulação em um animal cuja cabeça pode se movimentar livremente resulta em movimentos sacádicos combinados com movimento de cabeça. Os neurônios no colículo superior que transmitem sinais de movimento dos olhos também se projetam para os neurônios na formação reticular que movem os músculos do pescoço, o que provavelmente permite uma combinação de movimentos da cabeça e dos olhos para direcionar a fóvea a um objeto de interesse.

Visão geral

O sistema oculomotor fornece uma janela valiosa para o sistema nervoso, tanto para o médico quanto para o cientista. Os pacientes com déficits oculomotores têm visão dupla, um sintoma alarmante que rapidamente os leva a procurar atendimento. Um médico com um conhecimento completo do sistema oculomotor pode descrever e diagnosticar a maioria dos déficits oculomotores à beira do leito e localizar a lesão no encéfalo com base na neuroanatomia e neurofisiologia dos movimentos oculares. Muito do entendimento dos processos neurais surge do conhecimento do sistema oculomotor como um microcosmo do comportamento humano.

O córtex cerebral escolhe objetos significativos no ambiente como alvos para os movimentos oculares. Os sinais corticais são retransmitidos aos circuitos motores no tronco encefálico pelo colículo superior. Os sinais corticais e coliculares não especificam a contribuição de cada músculo para o movimento. Na realidade, a programação motora para os movimentos oculares é realizada no tronco encefálico, que traduz os sinais de centros mais altos em sinais apropriados a cada músculo. O cerebelo desempenha um papel importante na calibragem do movimento ocular.

Michael E. Goldberg
Mark F. Walker

Leituras selecionadas

Becker W. 1989. Metrics. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements,* Vol. 3 *Reviews of Oculomotor Research.* Amsterdam: Elsevier.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1996. Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841–2852.

Colby CL, Goldberg ME. 1999. Space and attention in parietal cortex. Annu Rev Neurosci 23:319–349.

Hepp K, Henn V, Vilis T, Cohen B. 1989. Brainstem regions related to saccade generation. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements,* Vol. 3 *Reviews of Oculomotor Research,* pp. 105–212. Amsterdam: Elsevier.

Hikosaka O, Wurtz RH. 1989. The basal ganglia. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements,* Vol. 3 *Reviews of Oculomotor Research,* pp. 257–284. Amsterdam: Elsevier.

Leigh RJ, Zee DS. 2006. *The Neurology of Eye Movements,* 4th ed. Philadelphia, PA: FA Davis.

Sparks DL, Mays LE. 1990. Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. Annu Rev Neurosci 13:309–336.

Wurtz RH, Komatsu H, Dürsteler MR, Yamasaki DSG. 1990. Motion to movement: cerebral cortical visual processing for pursuit eye movements. In: G Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Signal and Sense: Local and Global Order in Perceptual Maps,* pp. 233–260. New York: Wiley.

Yarbus AL. 1967. *Eye Movements and Vision.* New York: Plenum.

Referências

Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. J Comp Neurol 296:65–113.

Baker R, Highstein SM. 1975. Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus. Brain Res 91:292–298.

Bisley JW, Goldberg ME. 2003. The role of the parietal cortex in the neural processing of saccadic eye movements. Adv Neurol 93:141–157.

Bisley JW, Goldberg ME. 2006. Neural correlates of attention and distractibility in the lateral intraparietal area. J Neurophysiol 95:1696–717.

Bruce CJ, Goldberg ME. 1985. Primate frontal eye fields. l. Single neurons discharging before saccades. J Neurophysiol 53:603–635.

Bruce CJ, Goldberg ME, Stanton GB, Bushnell MC. 1985. Primate frontal eye fields. ll. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. J Neurophysiol 54:714–734.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755–772.

Büttner-Ennever JA, Büttner U, Cohen B, Baumgartner G. 1982. Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. Brain 105:125–149.

Büttner-Ennever JA, Cohen B, Pause M, Fries W. 1988. Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. J Comp Neurol 267:307–321.

Cohen B, Henn V. 1972. Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. Brain Res 46:403–410.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1996. Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841–2852.

Cumming BG, Judge SJ. 1986. Disparity-induced and blur-induced convergence eye movement and accommodation in the monkey. J Neurophysiol 55:896–914.

Curtis C, Connolly JD. 2008. Saccade preparation signals in the human frontal and parietal cortices. J Neurophysiol 99:133–145.

Demer JL, Miller JM, Poukens V, Vinters HV, Glasgow BJ. 1995. Evidence for fibromuscular pulleys of the recti extraocular muscles. Invest Ophthalmol Vis Sci 36:1125–1136.

Deng S-Y, Goldberg ME, Segraves MA, Ungerleider LG, Mishkin M. 1986. The effect of unilateral ablation of the frontal eye fields on saccadic performance in the monkey. In: E Keller, DS Zee (eds). *Adaptive Processes in the Visual and Oculomotor Systems,* pp. 201–208. Oxford: Pergamon.

Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME. 1992. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90–92.

Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT. 1987. Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. J Neurophysiol 57:1262–1287.

Evarts EV. 1966. Methods for recording activity of individual neurons in moving animals. In: RF Rushmer (ed). *Methods in Medical Research,* pp. 241–250. Chicago: Year Book.

Fuchs AF, Luschei ES. 1970. Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement. J Neurophysiol 33:382–392.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1993. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas." J Neurosci 13:1479–1497.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331–349.

Goldberg ME, Bushnell MC. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. ll. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. J Neurophysiol 46:773–787.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972a. Activity of superior colliculus in behaving monkey. l. Visual receptive fields of single neurons. J Neurophysiol 35:542–559.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972b. Activity of superior colliculus in behaving monkeys. ll. Effect of attention on neuronal responses. J Neurophysiol 35:560–574.

Gottlieb JP, MacAvoy MG, Bruce CJ. 1994. Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. J Neurophysiol 74:1634–1653.

Hécaen J, de Ajuriaguerra J. 1954. Balint's syndrome (psychic paralysis of visual fixation). Brain 77:373–400.

Henn V, Hepp K, Büttner-Ennever JA. 1984. The primate oculomotor system. ll. Premotor system. Hum Neurobiol 1:87–95.

Henn V, Lang W, Hepp K, Resine H. 1984. Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology. Brain 107:619–636.

Highstein SM, Baker R. 1978. Excitatory termination of abducens internuclear neurons on medial rectus motoneurons: relationship to syndrome of internuclear ophthalmoplegia. J Neurophysiol 41:1647–1661.

Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. 1989. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. J Neurophysiol 61:780–798.

Horn AK, Büttner-Ennever JA, PW, Reichenberger I. 1994. Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. J Neurosci 4:2032–2046.

Judge SJ, Cumming BG. 1986. Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. J Neurophysiol 55:915–930.

Kanaseki T, Sprague JM. 1974. Anatomical organization of pretectal and tectal laminae in the cat. J Comp Neurol 158:319–337.

Keller EL. 1974. Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. J Neurophysiol 37:316–332.

Komatsu H, Wurtz RH. 1989. Modulation of pursuit eye movements by stimulation of cortical areas MT and MST. J Neurophysiol 62:31–47.

Laurutis VP, Robinson DA. 1986. The vestibular-ocular reflex during human saccadic eye movements. J Physiol 373:209–233.

Lee C, Rohrer WH, Sparks DL. 1988. Population coding of saccadic eye movements by neurons in the superior colliculus. Nature 332:357–360.

Luschei ES, Fuchs AF. 1972. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. J Neurophysiol 35:445–461.

Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. 1985. The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. J Comp Neurol 235:241–254.

Lynch JC, McLaren JW. 1989. Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parieto-occipital cortex in monkeys. J Neurophysiol 61:74–90.

Lynch JC, Mountcastle VB, Talbot WH, Yin TCT. 1977. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. J Neurophysiol 40:362–389.

May JG, Keller EL, Suzuki DA. 1988. Smooth-pursuit eye movement deficits with chemical lesions in the dorsolateral pontine nucleus of the monkey. J Neurophysiol 59:952–977.

McFarland JL, Fuchs AF. 1992. Discharge patterns in nucleus prepositus hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus during horizontal eye movement in behaving macaques. J Neurophysiol 68:319–332.

Morrow MJ, Sharpe JA. 1993. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. J Neurol 43:595–603.

Munoz DP, Wurtz RH. 1993a. Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. J Neurophysiol 70:559–575.

Munoz DP, Wurtz RH. 1993b. Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. J Neurophysiol 70:576–589.

Mustari MJ, Fuchs AF, Wallman J. 1988. Response properties of dorsolateral pontine units during smooth pursuit in the rhesus macaque. J Neurophysiol 60:664–686.

Newsome WT, Wurtz RH, Dürsteler MR, Mikami A. 1985. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. J Neurosci 5:825–840.

Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. 1988. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. J Neurophysiol 60:604–620.

Olson CR, Gettner SN. 1995. Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. Science 269:985–988.

Powell KD, Goldberg ME. 2000. The response of neurons in the lateral intraparietal area to a stimulus flashed during the delay period of a memory-guided saccade. J Neurophysiol 84:301–310.

Raybourn MS, Keller EL. 1977. Colliculo-reticular organization in primate oculomotor system. J Neurophysiol 269:985–988.

Robinson DA. 1975. Oculomotor control signals. In: G Lennerstrand, P Bach-y-Rita (eds). *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications*, pp. 337–374. Oxford: Pergamon.

Robinson DA. 1970. Oculomotor unit behavior in the monkey. J Neurophysiol 33:393–404.

Schall JD. 1995. Neural basis of saccade target selection. Rev Neurosci 6:63–85.

Schiller PH, Koerner F. 1971. Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. J Neurophysiol 34:920–936.

Schiller PH, True SD, Conway JL. 1980. Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. J Neurophysiol 44:1175–1189.

Segraves MA, Goldberg ME. 1987. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. J Neurophysiol 58:1387–1419.

Suzuki DA, Keller EL. 1984. Visual signals in the dorsolateral pontine nucleus of the alert monkey: their relationship to smooth-pursuit eye movements. Exp Brain Res 53:473–478.

Tyler HR. 1968. Abnormalities of perception with defective eye movements (Balint's syndrome). Cortex 4:154–171.

von Noorden GK. 1980. *Burian-Von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility.* St. Louis, MO: Mosby.

Wurtz RH, Goldberg ME. 1972. Activity of superior colliculus in behaving monkey. III. Cells discharging before eye movements. J Neurophysiol 35:575–586.

Zee DS. 1977. Disorders of eye-head coordination. In: BA Brooks, FJ Bajandas. *Eye Movements*, pp. 9–39. New York: Plenum.

40

O sistema vestibular

Aviões e submarinos navegam nas três dimensões utilizando sistemas de orientação sofisticados que registram cada aceleração e curva. Giroscópios a *laser* e computadores tornam esses auxílios de navegação extremamente precisos. Contudo, os princípios de orientação inercial são antigos: os vertebrados utilizam sistemas análogos há 500 milhões de anos, e os invertebrados, há ainda mais tempo.

Nos vertebrados, o sistema de orientação inercial é o sistema vestibular, que compreende cinco órgãos sensoriais da orelha interna que medem a aceleração linear e angular da cabeça. A aceleração da cabeça deflete os feixes de estereocílios que se projetam das células ciliadas da orelha interna; essa deflexão muda o potencial de membrana celular, alterando a transmissão sináptica entre as células e os neurônios sensoriais que as inervam. As sinalizações desses neurônios vestibulares informam sobre a velocidade e a aceleração da cabeça aos núcleos vestibulares do tronco encefálico.

Essa informação mantém os olhos parados enquanto a cabeça se move, auxiliando na manutenção da postura ereta, e influencia a percepção que o indivíduo tem do próprio movimento e do espaço ao seu redor, provendo-o com uma noção do campo gravitacional no qual vive. Neste capítulo, será descrito como as células ciliadas da orelha interna geram as sinalizações sobre a aceleração da cabeça e como esses sinais são integrados com outras informações sensoriais no encéfalo.

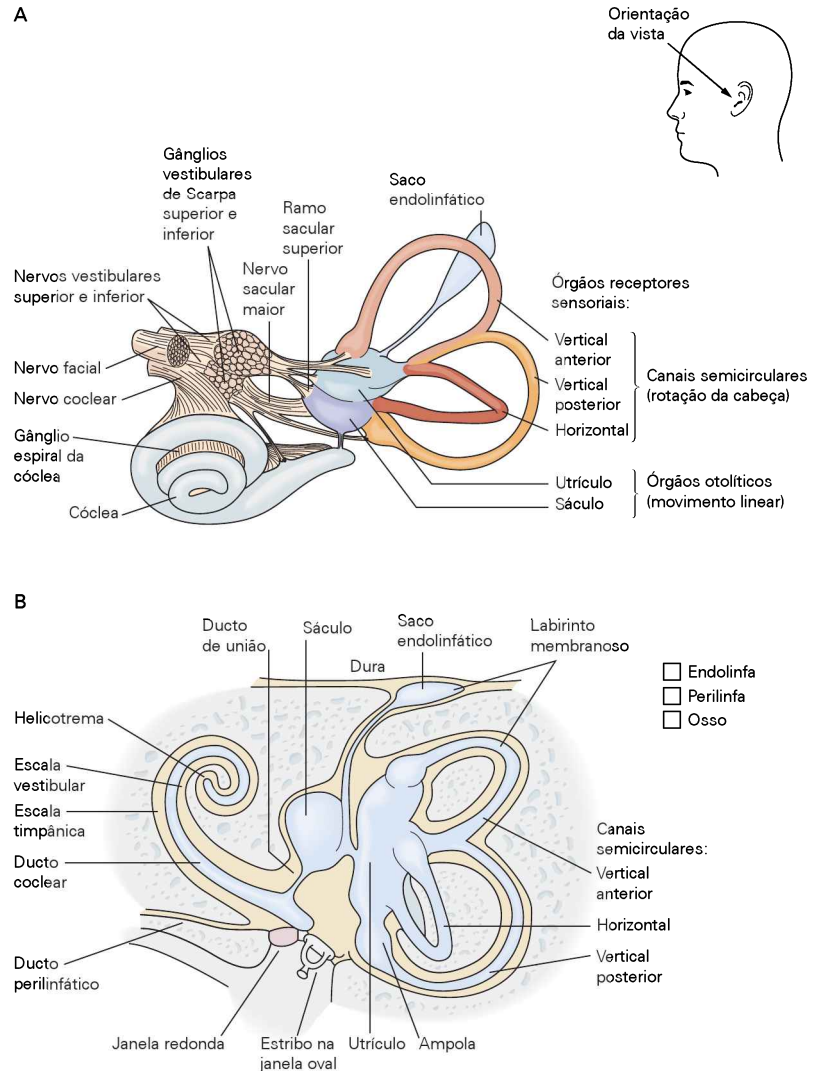
O labirinto vestibular na orelha interna contém cinco órgãos receptores

As sinalizações vestibulares originam-se no labirinto da orelha interna (Figura 40-1). O *labirinto ósseo* é uma estrutura oca dentro da porção petrosa do osso temporal. Internamente, situa-se o *labirinto membranoso*, que contém sensores tanto para o sistema vestibular como para o sistema auditivo.

O labirinto membranoso está preenchido com *endolinfa*, um líquido pobre em Na^+ e rico em K^+, cuja composição é mantida pela ação de bombas iônicas de células especializadas. Envolvendo o labirinto membranoso, no espaço entre esse labirinto e a parede do labirinto ósseo, fica a *perilin-*

Figura 40-1 O labirinto vestibular da orelha interna.

A. As orientações das divisões vestibular e coclear da orelha interna são mostradas de acordo com a orientação da cabeça.

B. A orelha interna está dividida em labirinto membranoso e ósseo. O labirinto ósseo está confinado à porção petrosa do osso temporal. Dentro dessa estrutura situa-se o labirinto membranoso, que contém o órgão receptor para a audição (a cóclea) e os órgãos para o equilíbrio (utrículo, sáculo e canais semicirculares). O espaço entre o osso e a membrana está preenchido com perilinfa, enquanto o labirinto membranoso está preenchido com endolinfa. As células sensoriais do utrículo, do sáculo e da ampola dos canais semicirculares respondem ao movimento da cabeça. (Adaptada, com permissão, de Iurato, 1967.)

fa. A perilinfa é um líquido com concentração alta de Na^+ e baixa de K^+, similar à composição do líquido cerebrospinal, com o qual mantém ligação através do aqueduto coclear. A endolinfa e a perilinfa são mantidas separadas por um complexo juncional disposto como um cinturão no ápice de cada célula.

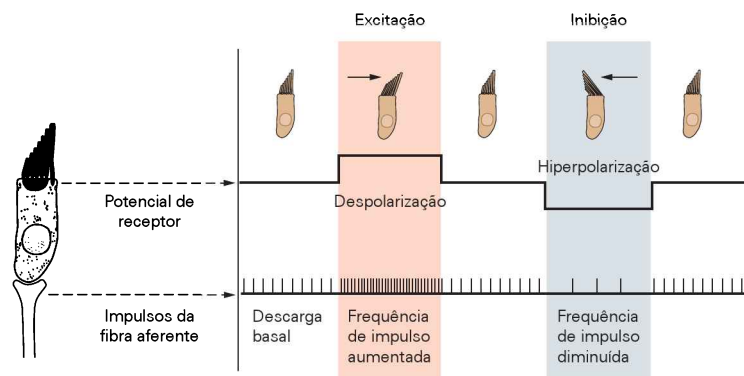
Durante o desenvolvimento, o labirinto progride de um saco simples a um complexo de órgãos sensoriais interconectados que retêm a mesma organização topológica fundamental. Cada órgão origina-se como uma bolsa, revestida por um epitélio, que surge da vesícula ótica, e os espaços endolinfáticos dentro dos vários órgãos permanecem interligados no adulto. Os espaços endolinfáticos do labirinto vestibular também estão conectados ao ducto coclear através do ducto de união (Figura 40-1B).

A porção vestibular do labirinto, ou aparelho vestibular, situa-se posterior à cóclea e consiste em cinco estruturas sensoriais. Três *canais semicirculares* (*horizontal*, também chamado de lateral; *anterior*, também chamado de superior; e *posterior*) detectam as rotações da cabeça, enquanto dois órgãos otolíticos (*utrículo* e *sáculo*) detectam movimentos lineares (também denominados translação). Como a gravidade é uma aceleração linear, os órgãos otolíticos também detectam a orientação ou a inclinação da cabeça em relação à gravidade.

As células ciliadas realizam a transdução dos estímulos mecânicos em potenciais de receptores

Cada um dos cinco órgãos receptores possui um conjunto de células ciliadas responsáveis pela transdução dos movimentos da cabeça em sinalizações vestibulares. A aceleração angular ou linear da cabeça leva à deflexão do feixe de estereocílios de determinado grupo de células ciliadas do órgão receptor apropriado (Figura 40-2).

As sinalizações vestibulares são transmitidas das células ciliadas ao tronco encefálico pelos ramos do nervo vestibulococlear (nervo craniano VIII). Os corpos celulares do nervo vestibular estão localizados no gânglio vestibular (gânglio de Scarpa), localizado dentro do canal auditivo interno (Figura 40-1A). O *nervo vestibular superior* inerva os canais horizontal e anterior e o utrículo, enquanto o *nervo vestibular inferior* inerva o canal posterior e o sáculo. O suprimento vascular do labirinto, que se origina da artéria cerebelar inferior anterior, espelha a inervação: a artéria ves-

Figura 40-2 As células ciliadas do labirinto vestibular fazem a transdução dos estímulos mecânicos em sinais neurais. A parte apical de cada célula possui um feixe de estereocílios, que têm comprimentos variados e crescentes em direção ao cinocílio. O potencial de membrana da célula receptora depende da direção na qual o feixe de estereocílios se inclina. A deflexão na direção do cinocílio despolariza a célula e, assim, aumenta a frequência de disparos da fibra axonal aferente. A inclinação no sentido contrário ao cinocílio hiperpolariza a célula, diminuindo, dessa forma, a frequência de disparos aferente. (Adaptada, com permissão, de Flock, 1965.)

tibular anterior supre as estruturas inervadas pelo nervo vestibular superior, e a artéria vestibular posterior supre as estruturas inervadas pelo nervo vestibular inferior.

Como a maioria das demais células ciliadas, as do sistema vestibular humano recebem inervação eferente do tronco encefálico. Embora o efeito dessa inervação não tenha sido muito estudado por registro das células ciliadas, a estimulação das fibras do tronco encefálico muda a sensibilidade dos axônios aferentes dessas células. A estimulação diminui a excitabilidade de algumas células ciliadas, como seria esperado se a ativação das fibras eferentes provocasse potenciais pós-sinápticos inibitórios nas células ciliadas. Em outras células ciliadas, entretanto, a ativação das fibras eferentes aumenta a excitabilidade.

Considerando que as células ciliadas são essencialmente transdutores de tensão (ver Capítulo 30), o fundamental para entender como os órgãos vestibulares operam é compreender como os estímulos mecânicos são transmitidos às células ciliadas constituintes. Arranjos mecânicos distintos nos órgãos otolíticos e canais semicirculares são responsáveis pela sensibilidade diferente dos dois tipos de órgãos vestibulares.

Os canais semicirculares detectam a rotação da cabeça

Um objeto sofre aceleração angular quando muda sua velocidade de rotação em torno de um eixo. A cabeça sofre, portanto, aceleração angular quando gira ou se inclina, quando o corpo rota e durante a locomoção ativa ou passiva. Os três canais semicirculares de cada labirinto vestibular detectam essas acelerações angulares e relatam a magnitude e a orientação das acelerações ao encéfalo.

Cada canal semicircular é um tubo aproximadamente semicircular do labirinto membranoso que se estende a partir do utrículo. Uma das extremidades do canal está em comunicação direta com o utrículo, enquanto na outra extremidade há a ampola, em que o lúmen do canal é atravessado por um diafragma gelatinoso, a cúpula. A cúpula está ligada ao epitélio com as células ciliadas, e os numerosos feixes de estereocílios se inserem nela (Figura 40-3).

Os órgãos vestibulares detectam as acelerações da cabeça, pois a inércia de seus conteúdos internos resulta em forças sobre as células ciliadas. Considerando-se uma situação simples, uma rotação no plano de um canal semicircular, quando a cabeça começa a rotar, os labirintos membranoso e ósseo movem-se junto. Devido à inércia da endolinfa, o deslocamento desta se atrasa em relação ao labirinto membranoso que a envolve, fazendo com que circule dentro do canal na direção oposta à da cabeça.

O movimento da endolinfa no canal semicircular pode ser demonstrado com uma xícara de café. Enquanto a xícara gira gentilmente em torno de seu eixo vertical, pode-se observar, a título de ilustração, uma determinada bolha junto à borda do líquido. À medida que a xícara começa a girar, o café tende a manter sua orientação inicial no espaço e, dessa forma, rotar no sentido oposto ao do recipiente. Se a rotação da xícara continuar na mesma velocidade, o café (e a bolha) por fim alcançam o movimento da xícara e giram com ela. Quando a xícara desacelerar e parar, o café se mantém ainda um pouco em rotação, no sentido oposto ao da xícara.

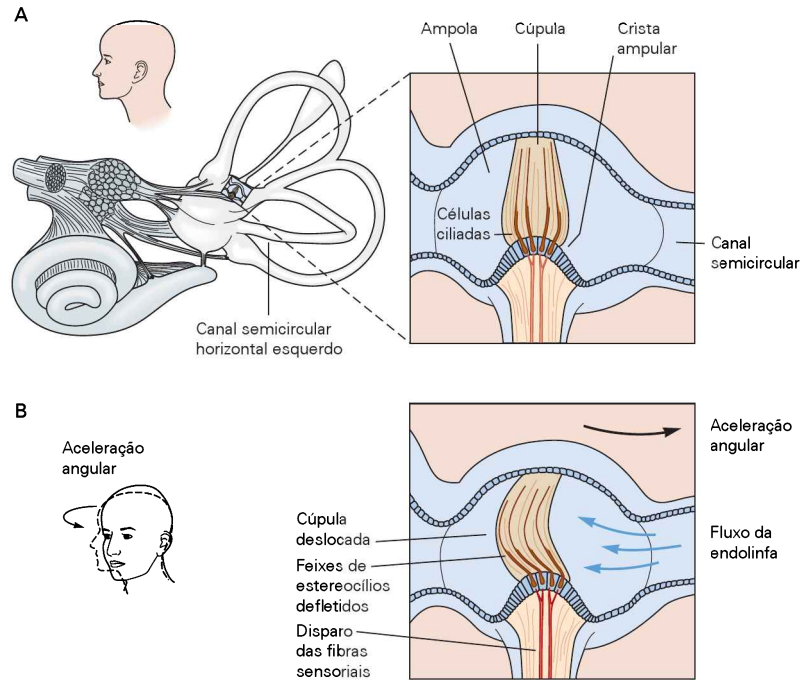
Na ampola, esse movimento relativo da endolinfa pressiona a cúpula, inclinando-a na direção contrária ou a favor do utrículo adjacente, dependendo do sentido do fluxo da endolinfa. A deflexão resultante dos estereocílios altera o potencial de membrana das células ciliadas, mudando, portanto, a frequência de disparos das fibras sensoriais associadas. Os estereocílios estão arranjados de maneira que o fluxo de endolinfa do canal em direção à cúpula seja excitatório para os canais horizontais, enquanto o fluxo contrário à cúpula é excitatório para os canais verticais anterior e posterior.

Cada canal semicircular está sensível ao máximo para as rotações em seu plano de orientação. O canal horizontal está orientado aproximadamente no plano horizontal, elevando-se levemente no sentido posterior-anterior, sendo mais sensível, então, às rotações no plano horizontal. Os canais anterior e posterior são orientados mais verticalmente, a cerca de 45 graus do plano sagital (Figura 40-4).

Como existe uma simetria especular aproximada entre os labirintos direito e esquerdo, os seis canais operam de modo efetivo como três pares coplanares. Os dois canais horizontais formam um par, e cada um dos outros dois pares consiste em um canal anterior e um canal posterior contralateral. Os planos de orientação dos canais estão aproximadamente relacionados aos planos de contração dos músculos extraoculares. O par de canais horizontais está no plano de contração dos músculos retos mediais e retos laterais. O par anterior esquerdo e posterior direito está no plano de contração dos músculos retos superior e inferior esquerdos e dos oblíquos superior e inferior direitos. O par anterior direito e posterior esquerdo está no plano de con-

Figura 40-3 A ampola de um canal semicircular.

A. Uma zona espessa do epitélio, a crista ampular, contém as células ciliadas. Os feixes de estereocílios dessas células se estendem no interior de um diafragma gelatinoso, a cúpula, que se estende da crista ao teto da ampola.

B. A cúpula é deslocada pelo fluxo da endolinfa quando a cabeça faz um movimento de rotação. Consequentemente, os feixes de estereocílios também se deslocam. O movimento desses feixes é representado na figura de forma exagerada.

tração dos músculos oblíquos superior e inferior esquerdos e dos retos superior e inferior direitos.

Os órgãos otolíticos detectam acelerações lineares

O sistema vestibular deve compensar não apenas as rotações, mas também os movimentos lineares da cabeça. Os dois órgãos otolíticos, o utrículo e o sáculo, detectam movimentos lineares e a orientação estática da cabeça em relação à gravidade, que também é propriamente uma forma de aceleração linear. Cada órgão consiste em uma estrutura dilatada do labirinto membranoso medindo cerca de 3 mm na maior dimensão. As células ciliadas de cada órgão estão dispostas em uma área aproximadamente elíptica, chamada de *mácula*. O utrículo humano contém cerca de 30 mil células ciliadas, enquanto o sáculo contém cerca de 16 mil células.

Os feixes de estereocílios das células ciliadas otolíticas estão envolvidos por uma lâmina gelatinosa, a *membrana otolítica*, que recobre toda a mácula (Figura 40-5). Embebidas na superfície dessa membrana encontram-se par-

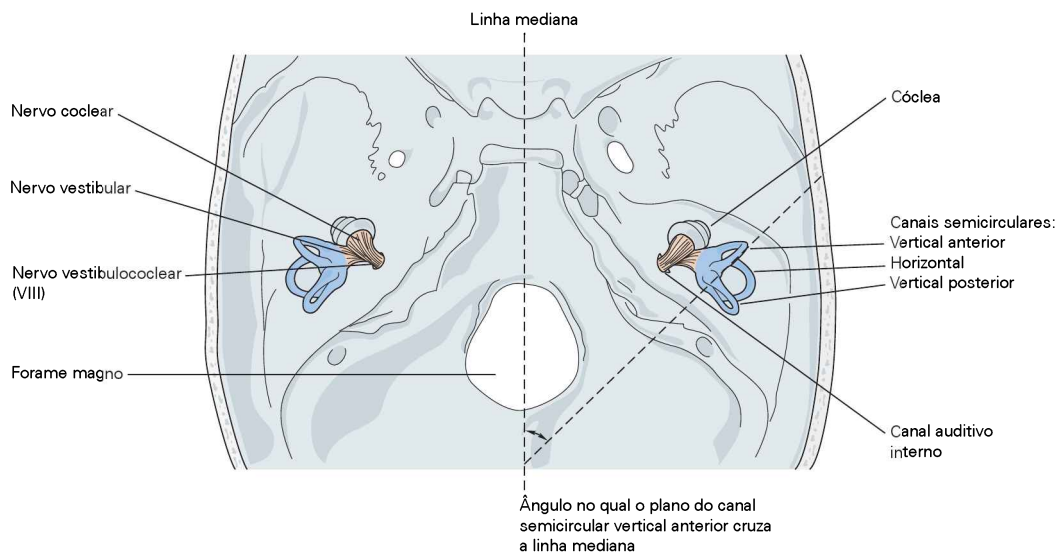



Figura 40-4 **A simetria bilateral dos canais semicirculares.** Os canais horizontais de ambos os lados situam-se aproximadamente no mesmo plano de orientação e são, portanto, pares funcionais. Os canais verticais bilaterais possuem uma relação mais complexa. O canal anterior de um lado e o canal posterior do lado oposto estão em planos paralelos e, portanto, constituem um par funcional.

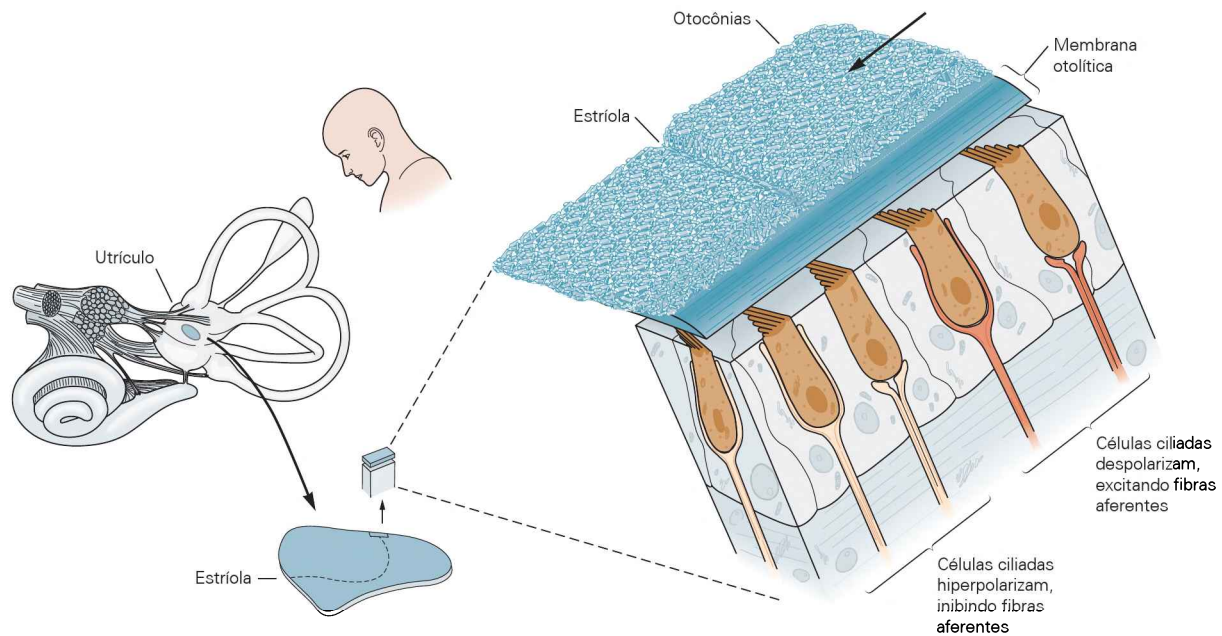



Figura 40-5 O utrículo está organizado para detectar a inclinação da cabeça. As células do epitélio do utrículo possuem feixes de estereocílios apicais que se projetam para a membrana otolítica, um material gelatinoso que está recoberto por milhões de partículas de carbonato de cálcio (otocônias). Os feixes de estereocílios têm uma orientação polarizada, ainda que em diferentes direções (ver Figura 40-6). Dessa forma, quando a cabeça se inclina, a força gravitacional sobre as otocônias deflete cada feixe de estereocílios em determinada direção. Quando a cabeça se inclina na direção do eixo de polaridade de uma célula ciliada, essa célula despolariza e excita a fibra aferente. Quando a cabeça se inclina na direção oposta, a mesma célula hiperpolariza e inibe a fibra aferente. (Adaptada, com permissão, de Iurato, 1967.)

tículas densas de carbonato de cálcio ditas *otocônias* (do grego *oto konis*, "poeira do ouvido"), as quais conferem ao órgão o nome otólito (*oto lithos*, "pedras do ouvido") ou otolítico. As otocônias possuem, em geral, 0,5 a 10 μm de comprimento; milhões dessas partículas estão dispostas na camada superior das membranas otolíticas do sáculo e do utrículo.

A gravidade e outras formas de acelerações lineares exercem forças de cisalhamento sobre a matriz otoconial e a membrana otolítica gelatinosa, que se move em relação ao labirinto membranoso. Isso resulta na deflexão dos feixes de estereocílios, alterando a atividade do nervo vestibular para sinalizar a aceleração linear resultante do movimento translacional ou da ação da gravidade. As orientações dos órgãos otolíticos e a sensibilidade direcional das células ciliadas individuais permitem detectar aceleração linear ao longo de qualquer eixo. Por exemplo, com a cabeça aprumada, a mácula de cada utrículo está aproximadamente na horizontal. Qualquer aceleração substancial no plano horizontal excita algumas células ciliadas de cada utrículo e inibe outras, de acordo com suas orientações (Figura 40-6).

Em alguns casos, a aferência vestibular de um receptor pode ser ambígua. Por exemplo, a sinalização de aceleração pelos órgãos otolíticos não distingue entre translação e aceleração pela gravidade (Figura 40-7). O encéfalo, entretanto, integra as aferências dos canais semicirculares, dos órgãos otolíticos e dos sistemas visual e somatossensorial para interpretar de modo apropriado os movimentos da cabeça e do corpo.

O mecanismo dos sáculos pareados lembra o dos utrículos. As células ciliadas representam todas as orientações possíveis dentro do plano de cada mácula, mas as máculas estão orientadas verticalmente em planos quase parassagitais. Os sáculos são, portanto, especialmente sensíveis às acelerações verticais, incluindo a gravidade. Certas células ciliadas saculares também respondem a acelerações no plano horizontal, em especial as que ocorrem no eixo anterior-posterior.

A maioria dos movimentos causa padrões complexos de estimulação vestibular

Embora as ações dos órgãos vestibulares possam ser separadas conceitual e experimentalmente, na realidade os movimentos humanos costumam causar um padrão complexo de excitação e inibição em vários órgãos receptores de ambos os labirintos. Considere-se, por exemplo, o ato de sair do assento do motorista de um automóvel.

Assim que o indivíduo começa a girar em direção à porta, ambos os canais semicirculares horizontais são intensamente estimulados. O movimento simultâneo lateral para fora do carro estimula as células ciliadas de ambos os utrículos em um padrão que muda continuamente, à medida que muda a orientação da cabeça que gira em relação à direção do movimento corporal. Ao se erguer e ficar de pé, a aceleração vertical excita um grupo complementar de células ciliadas de orientação apropriada em cada sáculo, enquanto inibe um grupo de orientação oposta. Finalmente, a conclusão da manobra envolve acelerações lineares e angulares opostas àquelas de quando o indivíduo iniciou o ato de sair do carro.

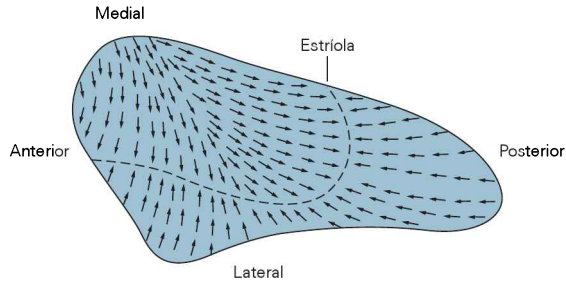



Figura 40-6 O eixo da sensibilidade mecânica de cada célula ciliada está orientado na direção da estríola. A estríola faz uma curva ao longo da superfície da mácula, resultando em uma variação característica no eixo da mecanossensibilidade (**setas**) da população de células ciliadas. Devido a esse arranjo, a inclinação em qualquer direção despolariza algumas células e hiperpolariza outras, enquanto não provoca efeito sobre as demais. (Adaptada, com permissão, de Spoendlin, 1966.)

Figura 40-7 As aferências vestibulares que sinalizam sobre a postura corporal e o movimento podem ser ambíguas. O sistema postural não pode distinguir entre inclinação e aceleração linear do corpo com base apenas nas aferências otolíticas. A mesma força de cisalhamento que atua sobre as células ciliadas vestibulares pode resultar da inclinação da cabeça (**esquerda**), a qual expõe as células ciliadas a um componente de aceleração (**a**) devido à força gravitacional (**Fg**), ou resultante da aceleração linear horizontal do corpo (**direita**).

Os reflexos vestíbulo-oculares estabilizam os olhos e o corpo durante o movimento da cabeça

O nervo vestibular transmite informação sobre a aceleração da cabeça aos núcleos vestibulares no bulbo, os quais a retransmitem aos centros superiores. Essa rede central de conexões vestibulares é responsável pelos reflexos vestíbulo-oculares que o corpo utiliza para compensar o movimento da cabeça. Esses neurônios também permitem a percepção dos movimentos do corpo no espaço. As sinalizações vestibulares também capacitam o sistema motor esquelético a compensar os movimentos da cabeça. Os reflexos vestibuloespinais são discutidos no Capítulo 41.

As imagens estáveis sobre a retina são mais bem percebidas do que as em movimento. Quando a cabeça se move, os olhos são mantidos imóveis pelos reflexos vestíbulo-oculares. Se um indivíduo chacoalha a cabeça enquanto lê, ainda consegue discernir as palavras graças aos reflexos vestíbulo-oculares. Se, em vez disso, ele mover o livro com velocidade similar, não conseguirá mais ler as palavras. Nesse último exemplo, com a cabeça parada, a visão é a única informação de que dispõe o encéfalo para obter a estabilização da imagem na retina. O processamento visual é muito mais lento e menos eficiente do que o processamento vestibular para a estabilização da imagem. O labirinto vestibular sinaliza a velocidade de rotação da cabeça, e o sistema oculomotor usa essa informação para a estabilização dos olhos e a fixação visual da imagem na retina.

Existem três reflexos vestíbulo-oculares diferentes. O *reflexo vestíbulo-ocular rotacional* compensa a rotação da cabeça e recebe sua aferência predominantemente dos canais semicirculares. O *reflexo vestíbulo-ocular translacional* compensa os movimentos lineares da cabeça. A *resposta contrarrotação ocular* compensa as inclinações da cabeça no plano vertical.

O reflexo vestíbulo-ocular rotacional compensa a rotação da cabeça

Quando os canais semicirculares detectam a rotação da cabeça em uma direção, os olhos normalmente começam a rotar na direção oposta. Preferencialmente, a velocidade do olho é igual à velocidade da cabeça, minimizando o movimento da imagem na retina. Essa rotação compensatória do olho é chamada de *fase lenta vestibular*, embora não seja necessariamente lenta: os olhos podem alcançar velocidade de mais de 200 graus por segundo se a rotação da cabeça for rápida. Com a continuidade da rotação da cabeça, os olhos alcançam o limite de sua área de deslocamento orbital e param de se mover. Para prevenir isso, um movimento rápido como o sacádico, chamado de *fase rápida*, desloca os olhos para um novo ponto de fixação na direção da rotação da cabeça.

Se a rotação for prolongada, os olhos executam de forma alternada as fases lenta e rápida, o que é conhecido como *nistagmo* (do grego *assentir*), assim denominado porque o ato de assentir com um aceno de cabeça tem um componente lento, quando a cabeça abaixa, e um componente rápido, quando a cabeça retorna à posição aprumada (Figura 40-8). Embora a fase lenta seja a resposta básica do reflexo vestíbulo-ocular, a direção do nistagmo é definida na prática clínica pela direção da fase rápida. Portanto, a rotação para a direita excita o canal horizontal direito e inibe o canal horizontal esquerdo. Isso leva a fases lentas para a esquerda e a um *nistagmo para a direita*.

Se a velocidade angular da cabeça permanece constante, a inércia da endolinfa acaba sendo superada, como no exemplo anterior da xícara de café: a cúpula relaxa e

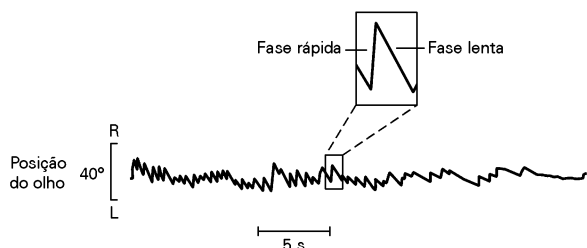



Figura 40-8 O nistagmo vestibular. O traçado mostra a posição do olho de um sujeito sentado em uma cadeira que gira no sentido anti-horário a uma velocidade constante no escuro. No início do traçado, o olho move-se lentamente na mesma velocidade da cadeira (fase lenta) e ocasionalmente faz movimentos rápidos de reposicionamento (fase rápida). A velocidade da fase lenta diminui de modo gradual até que o olho cessa esses movimentos. (Reproduzida, com permissão, de Leigh e Zee, 1991.)

os disparos do nervo vestibular retornam à sua frequência basal. Consequentemente, a velocidade da fase lenta decai e o nistagmo cessa, ainda que a cabeça permaneça girando.

O nistagmo, de fato, dura mais tempo do que o esperado, com base na deflexão da cúpula. Por um processo chamado de *estoque de velocidade*, uma rede no tronco encefálico fornece o sinal de velocidade ao sistema oculomotor, mesmo que o nervo vestibular não esteja mais enviando sinalizações do movimento da cabeça. Contudo, ao final, o nistagmo decai e o sentido do movimento desaparece.

Se a rotação da cabeça cessa abruptamente, a endolinfa continua a se mover no mesmo sentido em que cabeça estava girando. Esse movimento de rotação da endolinfa para a direita inibe o canal horizontal direito e excita o canal horizontal esquerdo, resultando na sensação de rotação para a esquerda e no correspondente nistagmo para a esquerda. Entretanto, essa resposta ocorre apenas no escuro. Em condições de iluminação, os reflexos optocinéticos mantêm o nistagmo enquanto a aferência vestibular diminui, durante todo o tempo de rotação da cabeça. Da mesma forma, os reflexos optocinéticos suprimem o nistagmo pós-rotatório em condições de iluminação.

Os reflexos otolíticos compensam os movimentos lineares e os desvios da cabeça

Os canais semicirculares detectam apenas a rotação da cabeça; o movimento linear é detectado pelos órgãos otolíticos. Os movimentos lineares representam, para o sistema vestibular, um problema geométrico mais complexo do que a rotação.

Quando a cabeça gira, todo o campo visual move-se na mesma velocidade sobre a retina. Contudo, quando a cabeça se move lateralmente, a imagem dos objetos próximos move-se mais rapidamente pela retina do que a imagem de um objeto distante. Isso pode ser compreendido mais facilmente considerando o que acontece quando uma pessoa olha pela janela lateral de um carro em movimento: os objetos próximos, ao lado da estrada, saem do campo de visão com quase a mesma velocidade com que o carro anda, enquanto os objetos mais distantes desaparecem de modo mais lento. Para compensar o movimento linear da cabeça, o sistema vestibular deve levar em consideração a distância do objeto que está sendo observado – quanto mais distante estiver o objeto, mais lento será o movimento dos olhos.

Como a gravidade exerce uma força de aceleração linear constante sobre a cabeça, os órgãos otolíticos também detectam a orientação da cabeça em relação à gravidade. Quando a cabeça se inclina, afastando-se da vertical no plano de rotação em torno do eixo nariz-occipital, os olhos giram na direção oposta, ao longo desse eixo de torção, para reduzir a inclinação da imagem projetada na retina. Essa ciclotorção do olho em resposta à inclinação da cabeça é o reflexo contrarrotação ocular.

Os reflexos vestíbulo-oculares são suplementados por respostas optocinéticas

Os reflexos vestíbulo-oculares não representam os movimentos de maneira perfeita. Eles são melhores para sentir o início ou as mudanças bruscas de movimento; seu papel é insignificante na compensação para os movimentos que se mantêm em velocidade constante durante a translação ou em velocidade angular constante durante a rotação. Além disso, eles são insensíveis a rotações ou acelerações lineares muito lentas.

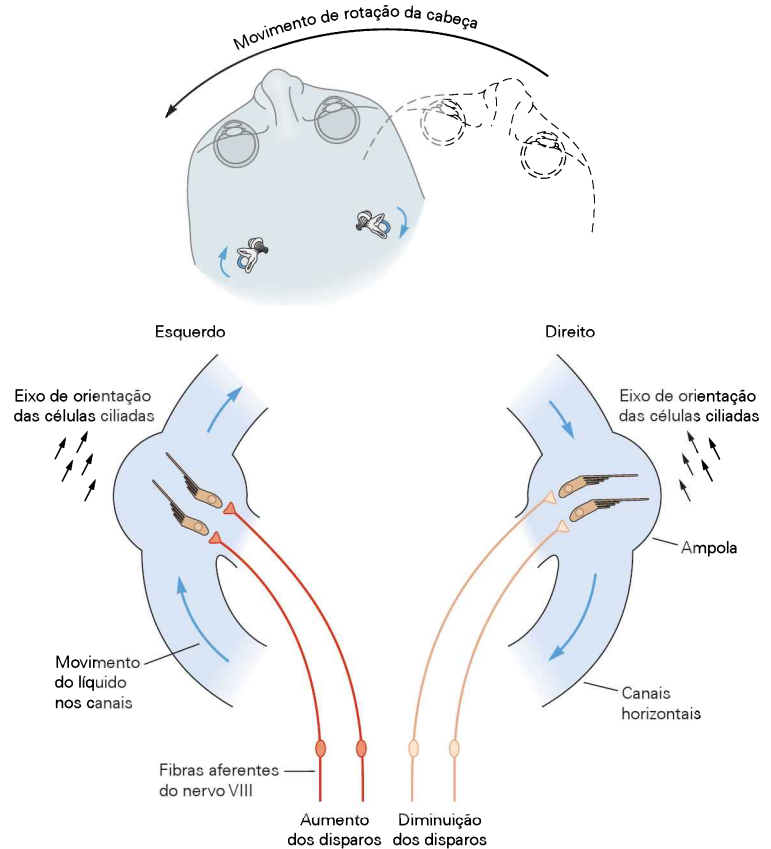
Dessa forma, as respostas vestibulares durante o movimento prolongado em condições de iluminação são suplementadas por dois reflexos visuais que mantêm o nistagmo quando não existe mais qualquer aferência vestibular. O *nistagmo optocinético* refere-se à resposta do movimento visual do campo inteiro, e o *movimento de rastreio* envolve o rastreamento que a fóvea faz para acompanhar o movimento de um alvo pequeno. Embora os dois reflexos sejam distintos, suas vias são sobrepostas.

Conexões centrais do labirinto vestibular integram as sinalizações vestibulares, visuais e motoras

O nervo vestibular leva informação sobre a velocidade da cabeça aos núcleos vestibulares

Quando a cabeça está em repouso, os nervos vestibulares bilaterais mostram uma descarga tônica espontânea igual em ambos os lados. A inexistência de desequilíbrio nas frequências de disparo indica ao cérebro que a cabeça não está em movimento. Quando a cabeça gira, o canal horizontal do lado do sentido da rotação fica excitado, enquanto o do lado oposto fica inibido, resultando em aumentos e diminuições fásicas da sinalização vestibular (Figura 40-9). O sinal fásico correlaciona-se com a velocidade da cabeça.

O nervo vestibular projeta-se ipsilateralmente do gânglio vestibular aos quatro *núcleos vestibulares* na parte dorsal da ponte e do bulbo, no soalho do quarto ventrículo. Esses núcleos integram as sinalizações dos órgãos vestibulares com sinais da medula espinal, do cerebelo e do sistema visual. Eles projetam-se, por sua vez, a vários alvos centrais: os núcleos oculomotores, centros reticulares e espinais relacionados com o movimento esquelético, as regiões vestibulares do cerebelo (flóculo, nódulo, paraflóculo ventral e úvula ventral) e o tálamo. Além desses, cada núcleo vestibular se projeta aos outros núcleos vestibulares, tanto ipsilaterais como contralaterais.

Figura 40-9 Os canais semicirculares horizontais esquerdo e direito trabalham conjuntamente para sinalizar os movimentos da cabeça. Devido à inércia, a rotação da cabeça no sentido anti-horário leva a endolinfa do interior dos canais a se mover no sentido horário. Isso causa a deflexão dos estereocílios do canal esquerdo no sentido excitatório, excitando, portanto, as fibras aferentes desse lado. No canal direito, as fibras aferentes são hiperpolarizadas, de modo que o disparo diminui.

Os núcleos vestibulares – medial, lateral, superior e descendente – foram originalmente distinguidos por sua citoarquitetura. Suas diferenças anatômicas correspondem aproximadamente às diferenças funcionais (Figura 40-10).

Os núcleos vestibulares superior e medial recebem fibras predominantemente dos canais semicirculares. Eles enviam fibras aos centros oculomotores e à medula espinal. Os neurônios do núcleo vestibular medial são predominantemente excitatórios, enquanto os do núcleo vestibular superior são principalmente inibitórios. Esses núcleos estão relacionados, acima de tudo, com os reflexos que controlam o olhar (ver Capítulo 39).

O núcleo vestibular lateral (núcleo de Deiters) recebe fibras dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos e se projeta principalmente para o trato vestibuloespinal lateral. Esse núcleo está relacionado em especial com os reflexos posturais. O núcleo vestibular descendente recebe predominantemente aferências otolíticas e se projeta ao cerebelo e à formação reticular, bem como aos núcleos vestibulares contralaterais e à medula espinal. Considera-se que esse núcleo esteja envolvido na integração da sinalização vestibular com a informação motora central. As projeções vestibulares aos sistemas espinais são discutidas no Capítulo 41.

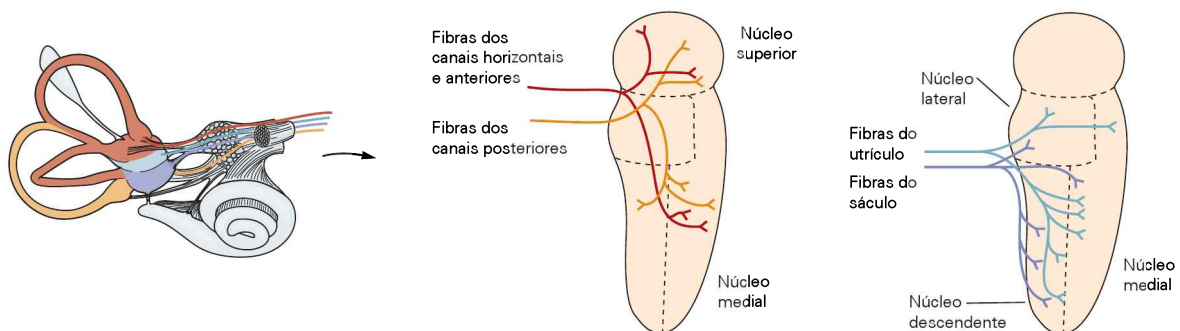



Figura 40-10 Aferências sensoriais aos núcleos vestibulares. Os neurônios dos núcleos vestibulares superior e medial recebem aferências predominantemente dos canais semicirculares, mas também recebem dos órgãos otolíticos. Os neurônios do núcleo vestibular lateral (núcleo de Deiters) recebem aferências dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos. Esse núcleo está relacionado principalmente com os reflexos posturais. O núcleo vestibular descendente recebe aferências predominantemente dos órgãos otolíticos. (Adaptada, com permissão, de Gacek e Lyon, 1974.)

Uma rede do tronco encefálico conecta o sistema vestibular ao sistema oculomotor

Durante os movimentos rápidos da cabeça, o reflexo vestíbulo-ocular deve agir rapidamente para manter o olhar estável. Uma via dissináptica do tronco encefálico, o circuito de três neurônios, conecta cada canal semicircular ao músculo extraocular apropriado (Figura 40-11). Uma via direta para o reflexo vestíbulo-ocular horizontal, o trato ascendente de Deiters, é anatomicamente significante, mas pode não ser importante do ponto de vista fisiológico. Mesmo quando o trato de Deiters está intacto, lesões do fascículo longitudinal medial prejudicam a contribuição do músculo reto medial ao reflexo vestíbulo-ocular horizontal.

Os centros oculomotores para os movimentos vertical e de torção se situam na formação reticular mesencefálica (ver Capítulo 39). Redes similares a essas para os canais horizontais conectam os canais verticais a seus alvos oculomotores.

Essas vias excitatórias e inibitórias do reflexo vestíbulo-ocular conectam cada um dos três pares de canais semicirculares a quatro músculos extraoculares, dois para cada olho, cujos eixos de contração estão aproximadamente no mesmo plano. Por exemplo, um movimento da cabeça para

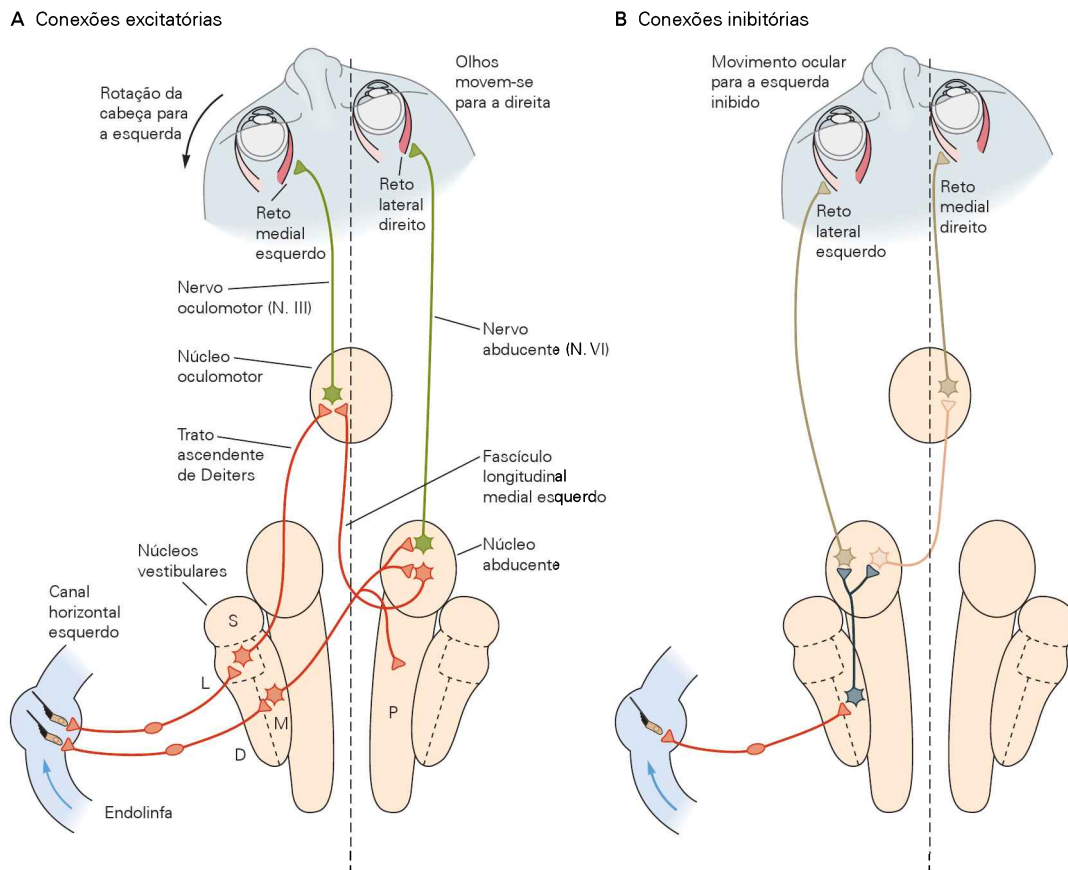



Figura 40-11 O reflexo vestíbulo-ocular horizontal. Vias similares conectam os canais anterior e posterior aos músculos retos verticais e oblíquos.

A. A rotação da cabeça para a esquerda excita as células ciliadas do canal horizontal esquerdo, excitando, assim, os neurônios que evocam o movimento do olho para a direita. Os núcleos vestibulares possuem duas populações de neurônios primários. Uma delas situa-se no núcleo vestibular medial (**M**); seus axônios cruzam a linha média e excitam os neurônios do núcleo abducente direito e do núcleo prepósito do hipoglosso direito (**P**). A outra população está no núcleo vestibular lateral (**L**); seus axônios ascendem ipsilateralmente pelo trato de Deiters e excitam os neurônios do núcleo oculomotor esquerdo, os quais se projetam pelo nervo oculomotor ao músculo reto medial esquerdo.

O núcleo abducente direito possui duas populações de neurônios. Um grupo de neurônios motores projeta-se através do nervo abducente e excita o músculo reto lateral direito. Os axônios de um grupo de interneurônios cruzam a linha média e ascendem pelo fascículo longitudinal medial esquerdo até o núcleo oculomotor, onde excitam os neurônios que inervam o músculo reto medial esquerdo. Essas conexões facilitam o movimento ocular horizontal para o lado direito, o que compensa o movimento da cabeça para o lado esquerdo. Os outros núcleos mostrados são os vestibulares superior (**S**) e descendente (**D**).

B. Durante o movimento anti-horário da cabeça, o movimento ocular para a esquerda está inibido por fibras sensoriais do canal horizontal esquerdo. Essas fibras aferentes excitam os neurônios do núcleo vestibular medial que inibem os neurônios motores e os interneurônios do núcleo abducente esquerdo. Essa ação reduz a excitação dos neurônios motores dos músculos reto lateral esquerdo e reto medial direito. O mesmo movimento da cabeça resulta em uma sinalização diminuída do canal horizontal direito (não mostrado), o qual tem conexões similares. O sinal enfraquecido desse canal diminui a inibição dos músculos reto lateral direito e reto medial esquerdo, diminuindo também a excitação dos músculos reto lateral esquerdo e reto medial direito. (Adaptada, com permissão, de Suguichi et al., 2005.)

a esquerda e para baixo, como a inclinação da cabeça para a frente do ombro esquerdo, excita o canal anterior esquerdo e inibe o canal posterior direito. A excitação do canal anterior esquerdo excita os músculos reto superior esquerdo e oblíquo inferior direito, os quais movem os olhos para cima e para a direita, e inibe os músculos reto inferior esquerdo e oblíquo superior direito, os quais movem os olhos para baixo e para a esquerda. Simultaneamente, o canal posterior direito inibido diminui sua excitação sobre o reto inferior esquerdo e o oblíquo superior direito, os quais movem os olhos para baixo e para a esquerda, e diminui sua inibição sobre o reto superior esquerdo e o oblíquo inferior direito, os quais movem os olhos para cima e para a esquerda. Os alvos musculares primários dos três canais estão listados na Tabela 40-1.

As vias centrais que medeiam os reflexos otolíticos (reflexos vestíbulo-oculares translacionais) são menos conhecidas. Pacientes com doença cerebelar comumente apresentam diminuição das respostas vestíbulo-oculares aos movimentos lineares, mas não à rotação da cabeça, sugerindo que o cerebelo seja essencial para os reflexos vestíbulo-oculares translacionais.

Tabela 40-1 Alvos musculares primários dos canais semicirculares

Canal	Músculos ipsilaterais	Músculos contralaterais
Horizontal	Excita reto medial Inibe reto lateral	Excita reto lateral Inibe reto medial
Anterior	Excita reto superior Inibe reto inferior	Excita oblíquo inferior Inibe oblíquo superior
Posterior	Excita oblíquo superior Inibe oblíquo inferior	Excita reto inferior Inibe reto superior

Duas vias visuais regulam os reflexos optocinéticos

Como visto anteriormente, o movimento das imagens na retina ou o movimento da cabeça pode induzir nistagmo e a percepção do próprio movimento. Essa percepção ocorre porque neurônios relacionados com a visão se projetam para os núcleos vestibulares. Os neurônios retinais projetam-se para o sistema óptico acessório e o núcleo do trato óptico no pré-teto, que se projeta para o mesmo núcleo vestibular medial que recebe sinais dos órgãos vestibulares. Os neurônios vestibulares que recebem esses sinais de entrada visuais não podem distinguir entre sinalizações visuais e vestibulares (Figura 40-12). Eles respondem de forma idêntica aos movimentos da cabeça e ao deslocamento de uma imagem na retina, o que presumivelmente justifica o fato de algumas pessoas não poderem distinguir os dois tipos de estímulos.

Nos coelhos, que possuem olhos em posição lateral e afoveados, os reflexos optocinéticos dependem basicamente das vias do tronco encefálico envolvendo o sistema visual pré-tectal. A resposta optocinética do coelho é mais intensa quando a imagem se move no sentido de temporal a nasal e é relativamente mais eficiente a baixas velocidades de imagem. A mesma assimetria é vista nos bebês humanos e em pacientes com certas anormalidades de desenvolvimento visual, como a acromatopsia hereditária. Tais assimetrias desaparecem nos seres humanos e demais primatas adultos, que possuem visão binocular bem desenvolvida e, portanto, uma projeção cortical poderosa ao pré-teto.

O córtex cerebral integra as aferências vestibulares, visuais e somatossensoriais

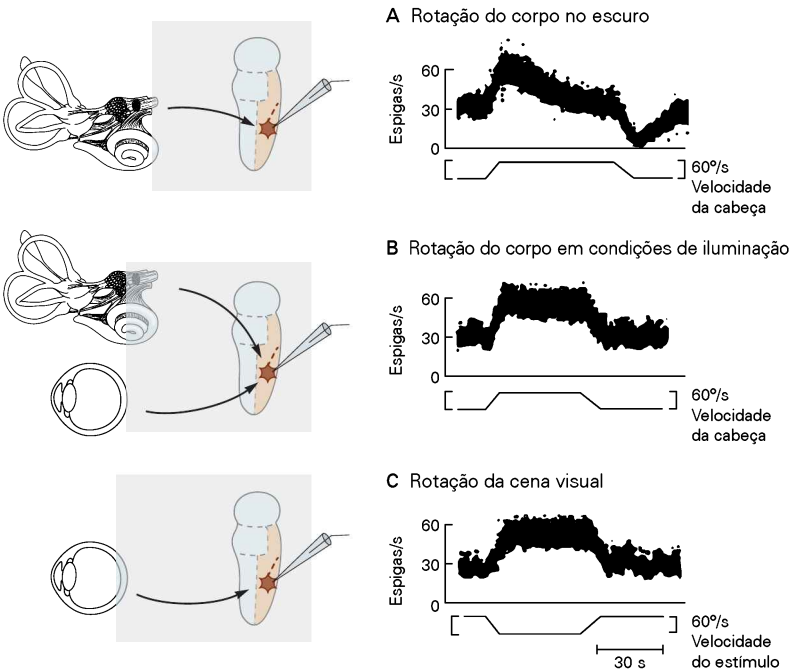
Todos os núcleos vestibulares se projetam para os núcleos ventral posterior e ventral lateral do tálamo, que, por sua vez, projetam-se para duas regiões do córtex somatossensorial primário (S-I): regiões vestibulares das áreas 2 e 3a

A Rotação do corpo no escuro
Espigas/s
60
30
0
60°/s
Velocidade da cabeça
B Rotação do corpo em condições de iluminação
Espigas/s
60
30
0
60°/s
Velocidade da cabeça
C Rotação da cena visual
Espigas/s
60
30
0
60°/s
Velocidade do estímulo
30 s

Figura 40-12 Neurônios individuais do núcleo vestibular medial de um macaco recebem sinalizações tanto visuais como vestibulares. Cada painel mostra a frequência de espigas de um único neurônio ao longo do tempo. A velocidade angular da plataforma giratória utilizada para girar o animal ou a cena visual é mostrada abaixo do gráfico. (Adaptada, com permissão, de Waespe e Henn, 1977.)

A. Quando o macaco é girado no escuro, a atividade do neurônio cai gradualmente ao nível basal, mesmo que o animal ainda esteja girando.

B. Quando o macaco está girando em condições de iluminação, os disparos são mantidos ao longo de toda a rotação.

C. Quando o macaco está parado enquanto a cena visual gira ao seu redor, o neurônio que estava em atividade basal responde como se o animal estivesse girando sob luz, embora o neurônio tome um pouco mais de tempo para alcançar um nível de atividade constante. A similaridade da resposta entre a rotação do corpo sob luz e a rotação da cena visual pode explicar por que as pessoas algumas vezes sentem que estão se movendo, quando, de fato, é a cena visual que se move.

(Figura 40-13). Vernon Mountcastle foi o primeiro a demonstrar que a estimulação elétrica do nervo vestibular de gato evoca atividade no córtex somatossensorial primário (S-I) e no córtex associativo parietal (área 7). Otto-Joachim Grüsser descreveu neurônios das áreas 2 e 3a de macaco que responderam à rotação da cabeça. A atividade vestibular também tem sido encontrada no córtex vestibular parietoinsular de macaco, que está próximo da área somatossensorial secundária (S-II) e da região periarqueada do lobo frontal.

Registros unitários em animais têm mostrado que essas áreas recebem também aferências visuais e somatossensoriais além das aferências vestibulares. Esse aporte de aferências provavelmente facilita a integração de toda a informação sensorial relevante para a percepção do movimento e a orientação da cabeça. Além disso, a área vestibular e as áreas visuais corticais possuem conexões recíprocas que podem estar envolvidas na resolução de contradições entre as aferências vestibulares e visuais. Por exemplo, o movimento de um objeto no campo visual de uma pessoa andando de trem ou de carro a uma velocidade constante está corretamente interpretado como seu próprio movimento, mesmo que não haja sinalização vestibular correspondente. Uma consequência indesejada disso é que a movimentação no campo visual com frequência é interpretada como um movimento da própria pessoa, mesmo que ela não esteja se movimentando, como quando o observador para no sinal vermelho enquanto os veículos adjacentes aceleram.

Figura 40-13 O córtex vestibular.

A. Esta visão lateral do cérebro de um macaco mostra as áreas do córtex cerebral em que têm sido registradas as respostas vestibulares. (**TMS**, área temporal medial superior.)

B. Áreas do córtex humano que respondem seletivamente à estimulação galvânica do sistema vestibular. (Adaptada, com permissão, de Brandt e Dietrich, 1999.)

Embora o labirinto vestibular meça a aceleração e a inclinação, o córtex cerebral emprega essa informação para gerar uma medida subjetiva do próprio movimento em relação ao meio externo. Aferências otolíticas são usadas pelo córtex vestibular para determinar o eixo vertical gravitacional no campo visual. Os pacientes com lesão nessa área podem perceber a si próprios ou os objetos do ambiente como se estivessem inclinados para o lado oposto ao da lesão. Uns poucos pacientes com lesões parietais percebem seus ambientes visuais como se tivessem rotado em 90° ou 180° graus.

O cerebelo ajusta o reflexo vestíbulo-ocular

Como visto anteriormente, o reflexo vestíbulo-ocular mantém o olhar constante quando a cabeça se move. Há momentos, no entanto, em que o reflexo é inapropriado. Por exemplo, ao girar a cabeça enquanto caminha, o indivíduo quer que o olhar acompanhe; o reflexo vestíbulo-ocular rotacional, entretanto, evitaria que o olhar rotasse juntamente com a cabeça. Para prevenir esse tipo de resposta biologicamente inapropriada, o reflexo está sob controle do cerebelo, o qual permite uma supressão, desencadeada pela visão, do reflexo vestíbulo-ocular.

Além disso, o reflexo vestíbulo-ocular deve ser continuamente calibrado para manter a precisão frente a mudanças do sistema motor (fadiga, lesão dos órgãos ou das vias vestibulares, fraqueza dos músculos extraoculares ou envelhecimento) e a necessidades visuais diferenciadas (uso de lentes corretivas). Isso é realizado por retroalimentação sensorial que modifica a resposta motora. Se o reflexo não está trabalhando de modo apropriado, a imagem move-se na retina. O comando motor para os músculos extraoculares deve ser ajustado até que o olhar fique novamente estável, o movimento da imagem na retina seja zero e não ocorra erro.

Todos que usam óculos dependem da plasticidade do reflexo vestíbulo-ocular. Como as lentes para miopia reduzem a imagem, uma rotação menor dos olhos é necessária para compensar determinada rotação da cabeça, e o ganho do reflexo vestíbulo-ocular deve ser reduzido. Ao contrário, óculos para hipermetropia aumentam a imagem, de maneira que o ganho do reflexo vestíbulo-ocular deve aumentar durante sua utilização. Situação mais complicada ocorre no uso de lentes bifocais, quando o reflexo vestíbulo-ocular deve usar ganhos diferentes para as duas lentes. O reflexo vestíbulo-ocular pode ser condicionado experimentalmente para alterar as consequências visuais do movimento da cabeça. Por exemplo, se um sujeito for rotado por um período enquanto estiver usando lentes de aumento, o ganho do reflexo vestíbulo-ocular aumentará gradualmente (Figura 40-14A).

Esse processo requer mudanças na transmissão sináptica tanto no cerebelo como no tronco encefálico. Se o flóculo e o paraflóculo do cerebelo forem lesionados, o ganho do reflexo vestíbulo-ocular não poderá mais ser modulado.

Figura 40-14 O reflexo vestíbulo-ocular é adaptável.
A. Durante vários dias, macacos usaram óculos hiperoculares que dobram a velocidade do movimento da imagem na retina provocado pelo movimento da cabeça. Diariamente, o ganho do reflexo vestíbulo-ocular – o quanto os olhos se movem para determinado movimento da cabeça – é testado no escuro, de maneira que o macaco não possa usar o movimento retinal como uma informação para modificar o reflexo. Por um período de quatro dias, o ganho aumenta de modo gradual (**esquerda**). Depois, esse ganho rapidamente retorna ao normal quando as lentes são removidas (**direita**). (Adaptada, com permissão, de Miles e Eighmy, 1980.)

B. A adaptação do reflexo vestíbulo-ocular ocorre nos circuitos cerebelares e do tronco encefálico. Um sinal de erro visual, disparado pelo movimento da imagem na retina durante o movimento da cabeça, alcança o núcleo da oliva inferior. As fibras trepadeiras transmitem esse sinal de erro à célula de Purkinje, afetando a sinapse entre a fibra paralela e a célula de Purkinje. Essa célula transmite a informação modificada à célula-alvo flocular do núcleo vestibular, alterando sua sensibilidade à aferência vestibular. Após o reflexo ter alcançado sua adaptação, a aferência da célula de Purkinje não é mais necessária.

As fibras musgosas levam sinalização vestibular, visual e motora dos núcleos pontinos ao córtex cerebelar; as células granulares, com seus axônios nas fibras paralelas, retransmitem essas sinalizações às células de Purkinje (Figura 40-14B). David Marr sugeriu que a eficácia sináptica da aferência da fibra paralela para a célula de Purkinje poderia ser modificada por ação simultânea da aferência da fibra trepadeira. Masao Ito mostrou que os sinais de entrada da fibra trepadeira ao cerebelo levam, de fato, um sinal de erro visual adequado e postulou que isso seria uma "linha de

ensino" que capacita o cerebelo a corrigir o erro do reflexo vestíbulo-ocular. Essa adaptação requer depressão de longa duração das sinapses da célula de Purkinje (ver Capítulo 42). Camundongos transgênicos que não têm depressão sináptica de longa duração nesses neurônios não podem adaptar seus reflexos vestíbulo-oculares em algumas horas, como fazem os camundongos normais.

A célula de Purkinje não é o único *locus* da mudança. Frederick Miles e Steven Lisberger mostraram que existe uma classe de neurônios no núcleo vestibular, os *neurônios-alvo do flóculo*, que recebem sinais de entrada inibitórios GABAérgicos das células de Purkinje do flóculo, como também aferências diretas das fibras sensoriais vestibulares. Durante a adaptação do reflexo vestíbulo-ocular, esses neurônios mudam sua sensibilidade às aferências vestibulares de maneira apropriada e, após a adaptação, eles podem manter essas mudanças sem sinais adicionais do cerebelo.

A importância do cerebelo na calibração dos movimentos oculares também é evidente em pacientes com doença cerebelar. Embora o reflexo vestíbulo-ocular ainda esteja presente, pode haver uma amplitude ou direção anormal. Em muitos casos, o reflexo vestíbulo-ocular translacional também é pobre.

As síndromes clínicas elucidam a função vestibular normal

A hipofunção vestibular unilateral causa nistagmo patológico

Como visto anteriormente, a rotação excita as células ciliadas do canal semicircular cujos feixes de estereocílios estão orientados na direção do movimento, inibindo aquelas células cujos feixes de estereocílios estão orientados no sentido oposto ao movimento. Esse desequilíbrio das sinalizações vestibulares é responsável pelos movimentos oculares compensatórios e pela sensação de rotação que acompanha o movimento da cabeça. Ele também pode se originar de doença de um labirinto ou do nervo vestibular, que resulta em um padrão de sinalização aferente vestibular análogo ao sinal decorrente da rotação no sentido oposto ao lado da lesão, ou seja, mais descarga do lado intacto. De modo correspondente, ocorre uma sensação de movimento giratório, chamada de vertigem.

O reflexo vestíbulo-ocular responde com a geração de movimentos oculares na tentativa de compensar a rotação percebida. As fases lentas (ver Figura 40-8) estão orientadas no sentido oposto ao lado intacto e a favor do lado da lesão, e as fases rápidas que sucedem as lentas produzem um nistagmo no sentido do lado intacto. Por exemplo, uma perda aguda da função vestibular esquerda causa um nistagmo para a direita, como se estivesse acontecendo uma aceleração prolongada para a direita. Diferentemente do nistagmo fisiológico, que estabiliza o olhar, o nistagmo patológico causa o deslocamento da imagem na retina e a sensação correspondente de que o mundo no campo visual está girando, o que se denomina *oscilopsia*.

A vertigem e o nistagmo que resultam de uma lesão vestibular aguda em geral regridem após alguns dias, mesmo se a função periférica não estiver normalizada, por dois motivos. Primeiro, o nistagmo pode ser suprimido por fixação visual, da mesma forma que o nistagmo pós-rotacional é suprimido com luz. Segundo, os mecanismos compensatórios centrais restauram o equilíbrio das sinalizações vestibulares ao tronco encefálico, mesmo que a aferência periférica esteja permanentemente perdida.

A perda da aferência de um labirinto também indica que todos os reflexos vestibulares devem estar sendo orientados por um único labirinto. Essa condição é bastante efetiva para o reflexo vestíbulo-ocular em velocidades baixas, pois o labirinto intacto pode ser tanto excitado como inibido. Entretanto, durante rotações rápidas, de alta frequência, a inibição não é suficiente, de modo que o ganho do reflexo fica reduzido quando a cabeça gira na direção do lado lesionado. Essa é a base de um importante teste clínico de função do canal, o teste do impulso da cabeça, no qual a cabeça é movida uma vez rapidamente ao longo do eixo de rotação de um único canal. Se estiver ocorrendo uma diminuição significativa do ganho devido à disfunção do canal, o movimento ocular se atrasará em relação à cabeça, e haverá um visível movimento sacádico corretivo (Figura 40-15).

A hipofunção vestibular bilateral interfere na visão normal

A função vestibular pode, algumas vezes, ser perdida simultaneamente em ambos os lados, por exemplo, devido à ototoxicidade por antibióticos aminoglicosídeos como a gentamicina. Os sintomas da hipofunção vestibular bilateral são distintos dos da perda unilateral, pois não há vertigem, já que não há desequilíbrio de sinalizações vestibulares; as aferências reduzem-se igualmente de ambos os lados. Também não ocorre, pela mesma razão, nistagmo espontâneo. Nesses pacientes, na verdade, pode não haver sintomas enquanto estiverem em repouso e com a cabeça estabilizada.

Entretanto, a perda de reflexos vestibulares é notável. Um médico que perdeu suas células ciliadas vestibulares devido a uma reação tóxica com estreptomicina escreveu um relato dramático sobre essa perda. Imediatamente após o início da toxicidade por estreptomicina, ele não conseguia mais ler na cama sem estabilizar sua cabeça para mantê-la sem qualquer movimento. Mesmo após a recuperação parcial, ele não conseguia ler letreiros ou avisos na rua, nem reconhecer amigos enquanto caminhava na rua; ele tinha que parar de caminhar para conseguir enxergar claramente. Alguns pacientes podem até mesmo "ver" seus batimentos cardíacos se o reflexo vestíbulo-ocular falhar na compensação dos minúsculos movimentos da cabeça que acompanham cada pulso arterial.

Visão geral

O sistema vestibular evoluiu para responder duas das questões básicas à vida humana: "que lado está para cima?" e "para onde estou indo?". O sistema supre o encéfalo com uma estimativa rápida dos movimentos da cabeça. Embora essa estimativa pudesse derivar da visão e da propriocepção do pescoço, esses mecanismos sensoriais são mais lentos e indiretos. Ao contrário, as células ciliadas do sistema vestibular detectam a aceleração da cabeça di-

Sujeito com lesão do canal posterior esquerdo

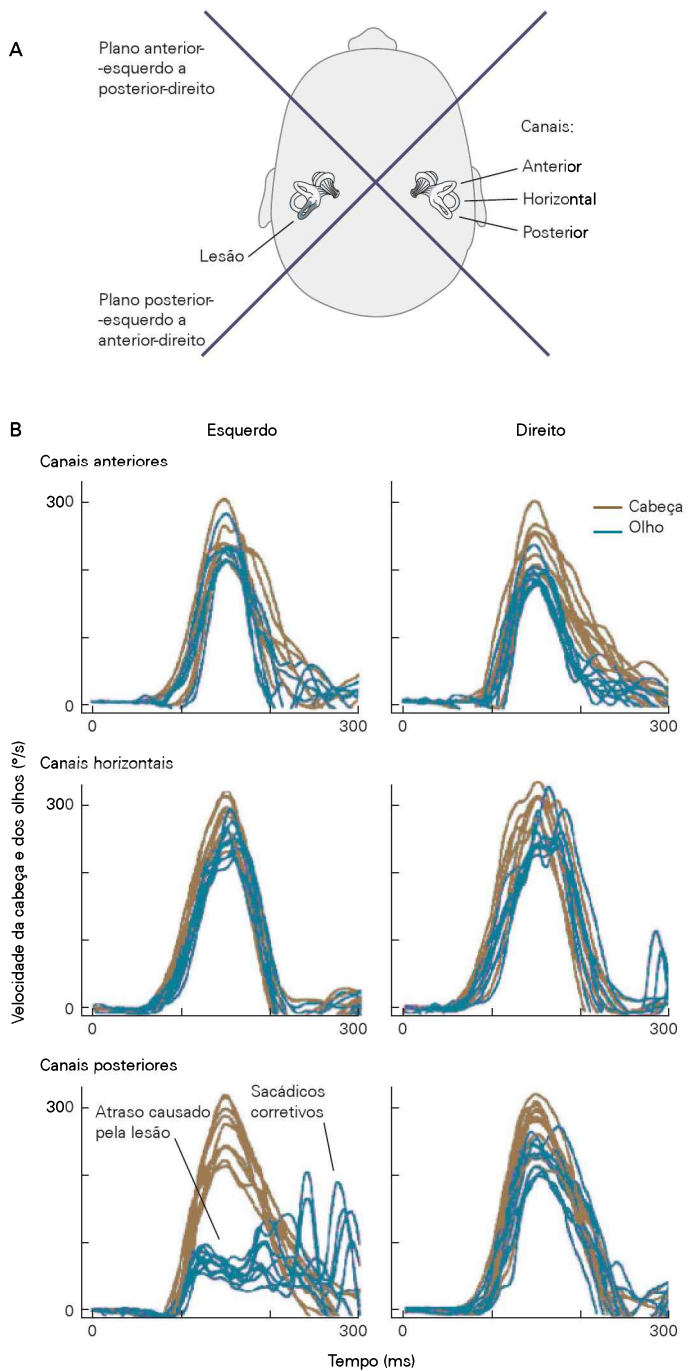



Figura 40-15 Teste clínico do reflexo vestíbulo-ocular.
A. O examinador gira a cabeça do paciente rapidamente na direção preferencial de cada canal enquanto o sujeito está com o olhar fixo. Esse estímulo é denominado *impulso da cabeça*. Se o canal e os sistemas oculomotores estiverem normais, a velocidade dos olhos iguala-se à velocidade da cabeça, e os olhos mantêm a mirada – eles não se movem em relação ao ambiente externo. Se há um déficit do canal, os olhos atrasam-se em relação à cabeça e fazem movimentos sacádicos corretivos após o movimento da cabeça ter cessado.
B. Os registros são resultados dos testes de impulso da cabeça em um paciente com uma lesão do canal posterior esquerdo. No registro para esse canal (rotação no plano posterior-esquerdo a anterior-direito), a velocidade do olho não consegue acompanhar a velocidade da cabeça durante as partes mais rápidas do movimento da cabeça. Após cessar o movimento da cabeça, os pulsos de velocidade dos olhos correspondem aos movimentos sacádicos corretivos induzidos pelo erro visual.

retamente, e a capacidade de resposta, por sua vez, permite que os reflexos desencadeados por informações sobre o movimento da cabeça possam acontecer de forma eficiente e rápida.

Existem dois conjuntos distintos de órgãos vestibulares. Os três canais semicirculares detectam a rotação da cabeça, enquanto os órgãos otolíticos, utrículo e sáculo, detectam a aceleração linear. As sinalizações dos canais e dos órgãos otolíticos são conduzidas pelo nervo vestibular aos núcleos vestibulares ipsilaterais.

Projeções dos núcleos vestibulares ao sistema oculomotor permitem que os músculos extraoculares compensem os movimentos da cabeça, movendo os olhos de modo que a imagem do campo visual permaneça imóvel na retina. Uma rotação prolongada resulta em um padrão de movimentos oculares lentos e rápidos alternados, o que é chamado de nistagmo. O movimento ocular lento é igual e oposto ao movimento da cabeça, enquanto o movimento ocular rápido representa um movimento de recomposição na direção oposta. O nistagmo que ocorre na ausência de

rotação da cabeça é um sinal de doença do labirinto vestibular ou de suas conexões centrais. As sinalizações vestibulares sofrem habituação durante a rotação prolongada e são relativamente insensíveis aos movimentos muito lentos da cabeça.

O movimento da cabeça determina o movimento de todo o campo visual sobre a retina, como se os olhos estivessem varrendo o campo visual estável. Esse sinal visual complementa o sinal vestibular ao encéfalo e compensa a tendência de adaptação do sinal vestibular à rotação prolongada. O sistema optocinético fornece a aferência sensorial ao sistema vestibular central. O movimento da imagem sobre a retina induzido pelo movimento da cabeça habilita o sistema optocinético a induzir movimentos oculares e percepções que sejam equivalentes aos induzidos pelo movimento real da cabeça.

O reflexo vestíbulo-ocular é adaptável. Se um processo como fraqueza muscular ou distorção visual altera a relação entre a aferência visual e a resposta motora, o sistema nervoso compensa essa mudança. Essa compensação requer a atividade tanto do cerebelo quanto dos núcleos vestibulares.

Michael E. Goldbert
Mark F. Walker
A. J. Hudspeth

Leituras selecionadas

Baloh RW, Honrubia V. 1990. *Clinical Neurology of the Vestibular System*, 2nd ed. Philadelphia: FA Davis.

Highstein SM, Holstein GR. 2005. The anatomy of the vestibular nuclei. Prog Brain Res 151:157–203.

Leigh RJ, Zee DS. 2006. *The Neurology of Eye Movements*, 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Referências

Benser ME, Issa NP, Hudspeth AJ. 1993. Hair bundle stiffness dominates the elastic reactance to otolithic-membrane shear. Hear Res 68:243–252.

Bergström B. 1973. Morphology of the vestibular nerve. II. The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. Acta Otolaryngol (Stockh) 76:173–179.

Brandt T, Dieterich M. 1994. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. Ann Neurol 36:337–347.

Brandt T, Dieterich M. 1999. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. Ann N Y Acad Sci 871:293–312.

Crèmer PD, Halmagyi GM, et al. 1998. Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals. Brain 121:699–716.

Crèmer PD, Migliaccio AA, Halmagyi GM, Curthoys IS. 1999. Vestibulo-ocular reflex pathways in internuclear ophthalmoplegia. Ann Neurol 45:529–533.

Dieterich M, Brandt T. 1995. Vestibulo-ocular reflex. Curr Opin Neurol 8:83–88.

Distler C, Mustari MJ, Hoffmann KP. 2002. Cortical projections to the nucleus of the optic tract and dorsal terminal nucleus and to the dorsolateral pontine nucleus in macaques: a dual retrograde tracing study. J Comp -Neurol 444:144–158.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976a. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. J Neurophysiol 39:970–984.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976b. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional selectivity and force-response relations. J Neurophysiol 39:985–995.

Fernandez C, Goldberg JM. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. J Neurophysiol 34:661–675.

Fernandez C, Goldberg JM, Abend WK. 1972. Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. J Neurophysiol 35:978–997.

Flock Å. 1965. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 30:133–145.

Fukushima K. 1997. Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. Exp Brain Res 117:1–16.

Gacek RR, Lyon M. 1974. The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. Acta Otolaryngol (Stockh) 77:92–101.

Goldberg JM, Fernández C. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. J Neurophysiol 34:635–660.

Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. 1990. Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). J Physiol (Lond) 430:537–557.

Hillman DE, McLaren JW. 1979. Displacement configuration of semicircular canal cupulae. Neuroscience 4:1989–2000.

Ito M. 2002. Historical review of the significance of the cerebellum and the role of Purkinje cells in motor learning. Ann N Y Acad Sci 978:273–288.

Iurato S. 1967. *Submicroscopic Structure of the Inner Ear.* Oxford: Pergamon Press.

Lisberger SG. 1998. Physiologic basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex. Otolaryngol Head Neck Surg 119:43–48.

Miles FA, Eighmy BB. 1980. Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. J Neurophysiol 43:1406–1425.

Mustari MJ, Fuchs AF. 1990. Discharge patterns of neurons in the pretectal nucleus of the optic tract (NOT) in the behaving primate. J Neurophysiol 64:77–90.

Mustari MJ, Fuchs AF, Kaneko CRS, Robinson F. 1994. Anatomical connections of the primate pretectal nucleus of the optic tract. J Comp Neurol 349:111–128.

Shutoh F, Katoh A, Kitazawa H, Aiba A, Itohara S, Nagao S. 2002. Loss of adaptability of horizontal optokinetic response eye movements in mGluR1 knockout mice. Neurosci Res 42:141–145.

Spoendlin H. 1966. Ultrastructure of the vestibular sense organ. In: RJ Wolfson (ed). *The Vestibular System and Its Diseases*, pp. 39–68. Philadelphia: Univ. of Pennsylvania Press.

Sugiuchi Y, Izawa Y, Ebata S, Shinoda Y. 2005. Vestibular cortical areas in the periarcuate cortex: its afferent and efferent projections. Ann N Y Acad Sci 1039:111–123.

van Alphen AM, De Zeeuw CI. 2002. Cerebellar LTD facilitates but is not essential for long-term adaptation of the vestibulo-ocular reflex. Eur J Neurosci 16:486–490.

Waespe W, Henn V. 1977. Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and opto-kinetic stimulation. Exp Brain Res 27:523–538.

Watanuki K, Schuknecht HF. 1976. A morphological study of human vestibular sensory epithelia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 102:583–588.

Yee RD, Baloh RW, Honrubia V. 1981. Eye movement abnormalities in rod monochromacy. Ophthalmology 88:1010–1018.

41

Postura

O CONTROLE DA POSTURA É CRUCIAL para a maioria das atividades diárias. Os dois componentes da postura, orientação e equilíbrio, requerem ajuste contínuo e envolvem vários sistemas sensoriais.

Para reconhecer a complexidade da manutenção do equilíbrio e da orientação, pode-se imaginar um indivíduo que esteja servindo mesas em um passeio de barco. Ele carrega uma bandeja cheia de bebidas para serem entregues nas mesas do outro lado do convés. Enquanto a mente do indivíduo está ocupada em lembrar os pedidos dos clientes, processos inconscientes permitem que ele se mova de maneira suave e coordenada.

A tarefa aparentemente simples de entregar bebidas é mantida por um processo sensório-motor realmente complexo para controlar a orientação postural e o equilíbrio. À medida que o indivíduo atravessa o convés, o sistema nervoso central rapidamente processa informação sensorial e ajusta as respostas motoras para manter seu equilíbrio, a orientação ereta de sua cabeça e tronco e os braços estabilizados para sustentar a bandeja repleta de copos. Antes que ele chegue a colocar um copo sobre a mesa, o sistema nervoso faz ajustes posturais antecipatórios para manter seu equilíbrio. Movimentos repentinos e inesperados do barco provocam respostas posturais automáticas para prevenir quedas. As informações somatossensoriais, vestibulares e visuais são integradas para fornecer um quadro coerente da posição e da velocidade do corpo no espaço e gerar comandos motores atualizados que mantêm o equilíbrio e a orientação.

O equilíbrio e a orientação postural são processos sensório-motores distintos

O equilíbrio postural envolve uma resistência ativa a forças externas que agem sobre o corpo. A força externa dominante que afeta o equilíbrio sobre a Terra é a gravidade. A orientação postural é o posicionamento dos segmentos corporais em relação uns aos outros e ao ambiente externo. Dependendo do tipo de atividade ou comportamento, os segmentos corporais podem estar alinhados com relação à vertical gravitacional, à vertical visual ou à superfície de apoio.

As necessidades biomecânicas do controle postural dependem da anatomia e da orientação postural e, portanto, variam conforme a espécie animal. Entretanto, em várias espécies, os mecanismos de controle para o equilíbrio e a orientação postural podem ter muitos aspectos em comum. Os mecanismos sensório-motores para o controle postural em seres humanos são similares aos de mamíferos quadrúpedes, mesmo que sua forma habitual de apoio seja diferente.

O equilíbrio postural requer o controle do centro de massa corporal

Devido aos muitos segmentos ligados por articulações, o corpo é mecanicamente instável. Para manter o equilíbrio, o sistema nervoso deve controlar a posição e o movimento do *centro de massa* corporal, bem como a rotação do corpo em torno de seu centro de massa. Esse centro é um ponto que representa a posição média da massa total do corpo. Em um gato em pé, por exemplo, o centro de massa está localizado no tronco, em um ponto imediatamente rostral à metade da distância entre os membros anteriores e posteriores.

Embora a gravidade atraia todos os segmentos corporais, o efeito resultante sobre o corpo atua por meio do centro de massa. A força da gravidade é oposta pela *força de reação do solo*, a qual empurra para cima, contra cada pata. A força resultante de reação do solo ocorre em um ponto imaginário no solo chamado de *centro de pressão* (Quadro 41-1).

A localização do centro de massa no corpo não é fixa, mas depende da orientação postural. Quando um indivíduo está em pé, por exemplo, seu centro de massa está localizado no abdome, cerca de 20 mm em frente à segunda vértebra lombar. Porém, quando ele flexiona os quadris, o centro de massa move-se para frente para uma posição externa ao corpo.

A manutenção do equilíbrio durante a posição ereta requer a manutenção da projeção para baixo do centro de massa dentro da base de sustentação, uma área imaginária definida por aquelas partes do corpo em contato com o ambiente externo. Por exemplo, as quatro patas de um gato em pé definem uma base de sustentação retangular (ver Figura 41-1). Quando uma pessoa em pé se inclina contra uma parede, a base de sustentação estende-se do solo sob os pés até o ponto de contato entre o corpo e a parede. Como o corpo está sempre em movimento, mesmo com o apoio estável, o centro de massa move-se continuamente em relação à base de sustentação. A instabilidade postural é determinada pela rapidez com que o centro de massa se move em direção à margem da base de sustentação e depende de quão próxima a esse limite está a projeção para baixo do centro de massa corporal.

O equilíbrio durante o apoio requer ativação muscular

A postura ereta requer duas ações: (1) a manutenção da sustentação contra a gravidade (mantendo o centro de massa a determinada altura) e (2) a manutenção do equilíbrio (controle da trajetória do centro de massa no plano horizontal). O equilíbrio e a sustentação antigravitacional são controlados separadamente pelo sistema nervoso e podem ser afetados de modo diferente sob certas condições patológicas.

A sustentação antigravitacional, ou tônus postural, representa a ativação tônica dos músculos que geram a força contra a base de sustentação para manter os membros estendidos e o centro de massa a uma altura apropriada. Um gato apoia-se com seus membros em uma postura semiflexionada (ver Figura 41-1), e seus músculos extensores ficam tonicamente ativados para evitar que as articulações sucumbam em flexão. Nos seres humanos, grande parte da sustentação contra a gravidade é provida por forças passivas "osso-sobre-osso" nas articulações, como os joelhos, os quais estão totalmente estendidos durante a postura ereta, e nos ligamentos reforçados, como os anteriores dos quadris. Entretanto, a sustentação antigravitacional nos seres humanos também requer contração muscular ativa, por exemplo, do tornozelo, do tronco e dos extensores do pescoço. Contudo, a ativação tônica de músculos antigravitacionais não é suficiente para a manutenção do equilíbrio.

Tanto bípedes como quadrúpedes são inerentemente instáveis e seus corpos oscilam durante a posição ereta estável. Músculos contraindo de modo ativo exibem firmeza como uma mola que auxilia na resistência do corpo a oscilações, mas somente a rigidez muscular não é suficiente para a manutenção do equilíbrio. Da mesma forma, a rigidez dos membros por meio de contrações conjuntas também não é suficiente para o controle do equilíbrio. Em vez disso, padrões complexos de ativação muscular produzem forças com direções específicas para controlar o centro de massa corporal. A oscilação do corpo causada por movimentos até mesmo muito sutis, como o movimento do tórax durante a respiração, é ativamente compensada pelo sistema de controle postural.

As respostas posturais automáticas contrapõem-se às perturbações inesperadas

Quando uma perturbação repentina levar o corpo a oscilar, várias estratégias motoras serão utilizadas para manter o centro de massa dentro da base de sustentação. Em uma estratégia, a base de sustentação permanece fixa em relação à superfície de apoio. Enquanto os pés permanecem no lugar, o corpo gira sobre os tornozelos de volta para a posição ereta (Figura 41-2A). Em outras estratégias, a base de sustentação é movida ou ampliada, por exemplo, dando-se um passo ou agarrando-se um suporte com a mão (Figura 41-2B).

Visões mais antigas sobre o controle motor detinham-se nos músculos do tronco e dos membros proximais como os principais efetores posturais. Estudos comportamentais recentes mostram que qualquer grupo muscular do pesco-

Quadro 41-1 Centro de pressão

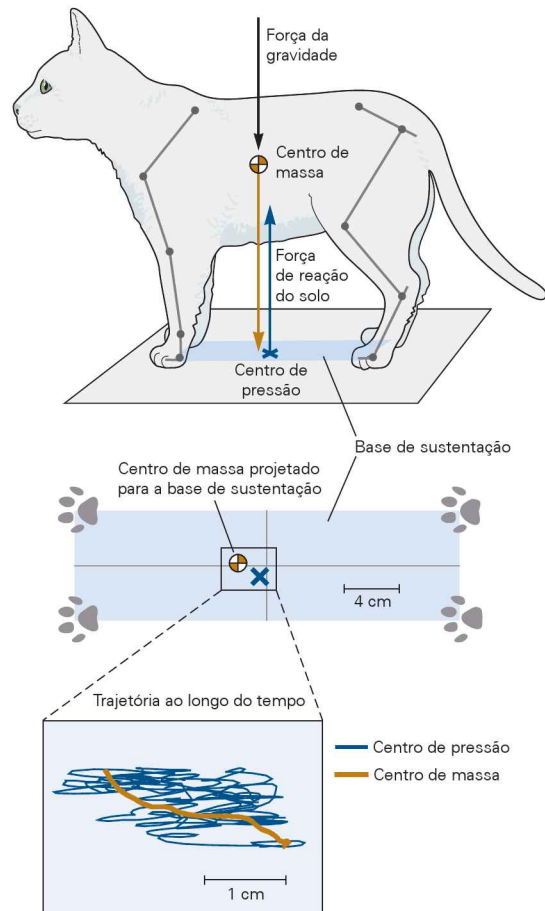
O centro de pressão é definido como a origem do vetor da força de reação do solo sobre a superfície de sustentação. Para o corpo permanecer em equilíbrio estático, a força causada pela gravidade e a força de reação da base devem ser iguais e opostas, e o centro de pressão deve estar diretamente abaixo do centro de massa.

Desalinhamento entre o centro de pressão e o centro de massa causa movimentação do centro de massa. Se o centro de pressão estiver atrás e à esquerda da projeção do centro de massa sobre a base de sustentação, por exemplo, o corpo oscilará para a frente e para a direita (Figura 41-1).

Quando nenhuma força externa além da gravidade estiver presente, o centro de pressão e a força de reação do solo refletem o efeito resultante dos músculos ativados pelo sistema postural para controlar ativamente a posição do centro de massa e, portanto, o equilíbrio.

Permanecer ereto nunca é realmente estático. O centro de pressão e o centro de massa estão continuamente em movimento e raramente estão alinhados, contudo, considerando a média de posicionamento ao longo do tempo durante a postura ereta com o animal parado, os centros são coincidentes. A oscilação real do corpo durante a postura ereta é descrita pela trajetória do centro de massa, e não do centro de pressão.

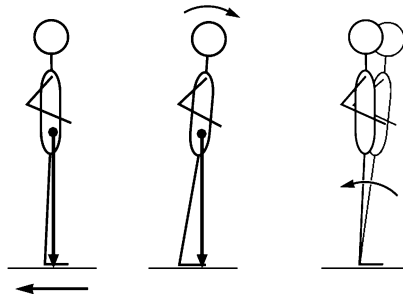
Força da gravidade
Centro de massa
Força de reação do solo
Centro de pressão
Base de sustentação
Centro de massa projetado para a base de sustentação
4 cm
Trajetória ao longo do tempo
Centro de pressão
Centro de massa
1 cm

Figura 41-1 **O centro de massa move-se durante a postura ereta, mas permanece dentro da base de sustentação.** A base de sustentação do gato é definida pelos pontos de contato das patas sobre a superfície de apoio. A força ocasionada pela gravidade passa através do centro de massa no tronco. A superfície exerce uma força para cima e contrária a cada pata, de modo que o vetor da força de reação do solo se origina no centro de pressão da superfície de sustentação. Embora as patas permaneçam na mesma posição, os centros de pressão e de massa estão sempre em movimento de acordo com a oscilação do gato.

ço e do tronco, das pernas e dos braços, ou dos pés e das mãos pode atuar como músculos posturais, dependendo das partes do corpo em contato com o ambiente e das necessidades biomecânicas de equilíbrio.

Para estudar o sistema de controle postural, os cientistas perturbam o equilíbrio de maneira controlada para determinar a resposta postural automática do sujeito. Essa resposta é descrita pelo vetor da força de reação do solo sob cada pé, pelo deslocamento do centro de pressão e pelos movimentos dos segmentos corporais. A atividade elétrica de muitos músculos é registrada por eletromiograma (EMG), que reflete o disparo dos neurônios motores α que inervam os músculos esqueléticos e fornece, assim, uma janela na eferência do sistema nervoso para o controle do equilíbrio. A combinação de todas essas medidas permite aos investigadores inferir sobre os processos neurais ativos subjacentes ao controle do equilíbrio.

Uma resposta postural automática a uma perturbação repentina não é um reflexo simples, mas sim a ativação sinérgica de um grupo de músculos em uma sequência característica com o objetivo de manutenção do equilíbrio. O recrutamento de um músculo durante uma resposta postural reflete mais uma necessidade de equilíbrio do que uma mudança no comprimento do músculo provocada pela perturbação. Por exemplo, quando a superfície sob uma pessoa gira no sentido da elevação dos artelhos, o extensor do tornozelo (gastrocnêmio) é alongado e um pequeno reflexo de estiramento pode ocorrer. A resposta postural para manter o equilíbrio recruta o antagonista, o flexor do tornozelo (tibial anterior), que está encurtado com a rotação da superfície, enquanto inibe a resposta extensora do gastrocnêmio. Ao contrário, quando a plataforma se move para trás, o gastrocnêmio é novamente alongado, mas agora ele é recrutado pela resposta postural, como evidenciado por um segundo episódio de atividade do EMG após o reflexo de estiramento. Assim, a alteração inicial no comprimento de um músculo induzida pela perturbação não é o que determina se o músculo será recrutado para controle postural, e os reflexos de estiramento não são a base para esse controle.

A Trazendo o centro de massa de volta para a base de sustentação

1 A superfície é movida para trás
2 O corpo inclina-se para a frente
3 Recuperação

B Estendendo a base de sustentação para recuperar o centro de massa

1 Perturbação
2 Respostas

Inclinação
Dar um passo
Usar o braço para apoio com suporte

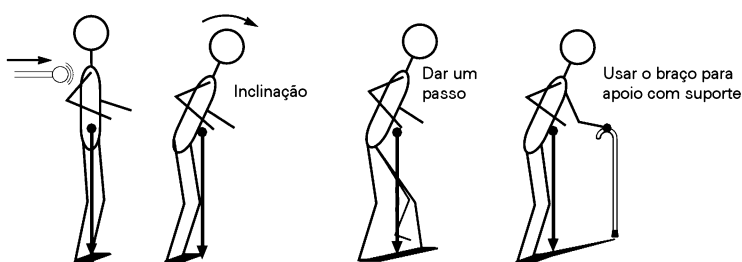



Figura 41-2 As respostas posturais automáticas mantêm a projeção para baixo do centro de massa dentro dos limites da base de sustentação.
A. Uma estratégia para readquirir o equilíbrio é levar o centro de massa de volta à sua origem na base de sustentação. Quando a plataforma sobre a qual um sujeito está em pé é movida para trás de modo repentino, o corpo desloca-se para a frente e a projeção do centro de massa move-se em direção aos artelhos. Durante a recuperação, o corpo gira ativamente sobre os tornozelos, levando o centro de massa de volta à posição original em relação aos pés.
B. Uma estratégia alternativa é aumentar a base de sustentação para manter o centro de massa dentro da base. Uma perturbação faz o sujeito se inclinar para a frente e o centro de massa se deslocar para o limite da base de sustentação. A base pode ser aumentada de duas maneiras: dando-se um passo e posicionando-se o pé na frente do centro de massa para desacelerar o movimento do corpo, ou agarrando-se um suporte e, dessa forma, estendendo-se a base para incluir o ponto de contato entre a mão e o suporte.

As respostas posturais automáticas às perturbações repentinas têm aspectos temporais e espaciais característicos. Uma resposta postural nos músculos deve ser recrutada rapidamente após a perturbação iniciar. O movimento repentino da superfície de sustentação sob um gato em pé evoca a atividade do EMG em 40 a 60 ms (Figura 41-3). Os seres humanos mostram latências maiores de respostas posturais (80 a 120 ms); o retardo de tempo maior é atribuído ao tamanho corporal maior dos seres humanos e, portanto, às distâncias maiores para a condução do sinal do receptor sensorial ao sistema nervoso central e deste aos músculos da perna. A latência das respostas posturais automáticas é menor do que o tempo de reação voluntário, mas é maior do que o reflexo de estiramento.

As respostas posturais que envolvem uma mudança na base de sustentação, como dar um passo, têm latências maiores do que as que ocorrem quando os pés permanecem no lugar. O tempo maior presumivelmente proporciona maior flexibilidade na resposta, por exemplo, a escolha do pé para começar o passo, a direção do passo e a trajetória da passada ao contornar obstáculos.

A ativação dos músculos posturais resulta na contração e no desenvolvimento de força muscular, levando ao torque (força rotacional) nas articulações. O efeito resultante é uma resposta ativa, a força de reação do solo, que restaura o centro de massa a sua posição original sobre a base de sustentação (Figura 41-3). O retardo entre a ativação do EMG e a resposta ativa, de cerca de 30 ms no gato, reflete o tempo do acoplamento excitação-contração de cada músculo, assim como a complacência do sistema musculoesquelético.

A amplitude da atividade do EMG de determinado músculo depende da velocidade e da direção de uma perturbação postural. A amplitude aumenta de acordo com o aumento da velocidade de uma plataforma sob um ser humano ou gato em pé, variando de forma monotônica de acordo com a variação sistemática da direção do movimento da plataforma. Cada músculo responde a um conjunto limitado de direções de perturbações com uma curva de sintonia característica (Figura 41-4).

Embora cada músculo mostre curvas de sintonia direcional únicas, os músculos não são ativados de modo independente, mas, em vez disso, são coativados sinergicamente. Os músculos em sinergia recebem um sinal de comando comum durante as respostas posturais. Dessa maneira, os diversos músculos do corpo são controlados precisamente por uns poucos sinais, reduzindo o tempo necessário para processar a resposta postural apropriada (Quadro 41-2).

As respostas posturais automáticas adaptam-se a mudanças nas necessidades de sustentação

O conjunto de músculos recrutados em uma resposta postural a uma perturbação depende da posição inicial do corpo. A mesma perturbação causa respostas posturais muito diferentes em alguém que esteja em pé sem auxílio, em pé e agarrando-se em um suporte estável, ou agachado apoiando os quatro membros. Por exemplo, a inclinação para a frente ativa os músculos da parte posterior das pernas e do tronco durante a postura ereta livre. Quando o sujeito está apoiado em um suporte estável, os músculos dos braços são ativados mais que os das pernas. Quando o sujeito está agachado se apoiando com os dedos e os arte-

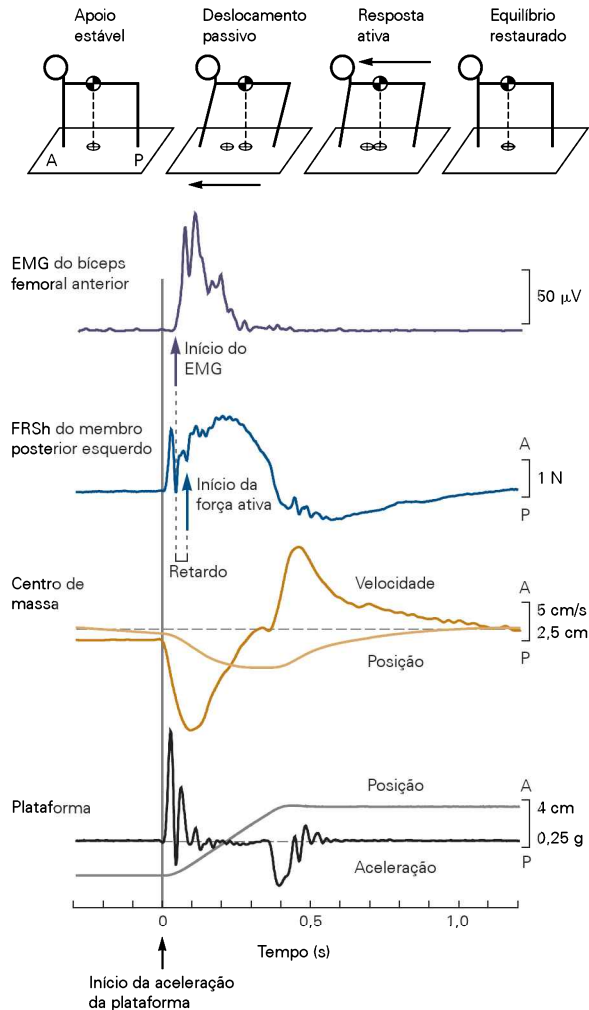



Figura 41-3 As respostas posturais automáticas possuem características temporais estereotipadas. A atividade eletromiográfica possui uma latência característica. O movimento para a frente da plataforma evoca uma resposta eletromiográfica no músculo extensor do quadril (bíceps femoral anterior) cerca de 40 ms após o início da aceleração da plataforma. Essa latência é estereotipada, repete-se em diferentes indivíduos e é cerca de quatro vezes mais longa que a do reflexo de estiramento monossináptico. À medida que a plataforma se move, as patas são levadas para a frente e o tronco permanece atrás devido à inércia, ocasionando um movimento para trás do centro de massa do gato com velocidade crescente em relação à plataforma. A velocidade do deslocamento do centro de massa mostra um pico e depois decresce à medida que aumenta o componente horizontal da força de reação do solo (**FRSh**) decorrente da ativação muscular. O retardo de cerca de 30 ms entre o início da atividade no EMG e o início da resposta ativa reflete o acoplamento excitação-contração e a complacência corporal. A resposta postural automática envolve a extensão do membro posterior, a propulsão do tronco para a frente e a restauração da posição do centro de massa em relação às patas.

lhos, os músculos anteriores das pernas e dos braços é que são ativados (Figura 41-6A).

Como as respostas posturais são influenciadas pela experiência recente, elas adaptam-se apenas gradualmente a novas condições biomecânicas. Quando a inclinação para a frente for induzida pelo movimento para trás de uma plataforma sobre a qual um sujeito está em pé, os músculos posteriores dos tornozelos, dos joelhos e do quadril são ativados em sequência, começando 90 ms após o início do movimento da plataforma. Essa resposta postural, a *estratégia do tornozelo*, restaura o equilíbrio basicamente pela rotação do corpo em torno das articulações dos tornozelos. Entretanto, quando a inclinação para a frente for induzida por um movimento para trás de uma viga estreita, os músculos anteriores do quadril e do tronco são ativados. Esse padrão postural, a *estratégia do quadril*, restaura o centro de massa corporal com o dobramento para frente das articulações do quadril e com a rotação contrária dos tornozelos (Figura 41-6B).

Quando um sujeito muda da plataforma ampla para a viga estreita, ele persiste na utilização da estratégia do tornozelo nas primeiras tentativas. Essa estratégia não funciona quando o sujeito está em pé sobre uma viga, então ele cai. Nesse caso, ele muda gradualmente, ao longo de várias tentativas, para a estratégia do quadril. Da mesma forma, a mudança da viga para a plataforma requer várias tentativas para adaptar a resposta postural (Figura 41-6C).

Embora a estimulação sensorial mude imediatamente após os sujeitos mudarem da viga para a plataforma, a resposta postural ajusta-se de modo gradual, uma vez que o comportamento ideal é sintonizado por tentativa e erro. Mudanças no comportamento postural entre uma tentativa e outra em geral ocorrem em um nível subconsciente e envolvem atualização do esquema corporal.

Ajustes posturais antecipatórios compensam os movimentos voluntários

Os movimentos voluntários podem, eles próprios, desestabilizar a orientação postural e o equilíbrio. O ato de erguer os braços para frente rapidamente enquanto se está em pé, por exemplo, produz forças que estendem o quadril, flexionam os joelhos e fazem dorsiflexão dos tornozelos, deslocando o centro de massa para frente em relação aos pés. O sistema nervoso conhece antecipadamente os efeitos dos movimentos voluntários sobre o alinhamento e a estabilidade postural e ativa os *ajustes posturais antecipatórios*, em geral antes do primeiro movimento (Figura 41-7A).

Ajustes posturais antecipatórios são específicos às condições biomecânicas. Quando um sujeito em posição ereta sem apoio puxa rapidamente uma alavanca fixa à parede, os músculos da perna (gastrocnêmio e isquiotibiais) são ativados antes dos músculos do braço (Figura 41-7B). Quando o sujeito realiza o mesmo movimento enquanto seus ombros estiverem escorados contra uma barra rígida, nenhum movimento antecipatório dos músculos da perna ocorrerá, pois o sistema nervoso conta com a barra de sustentação para prevenir o movimento para frente. Quando a alavanca é puxada em resposta a uma informação externa, os músculos do braço são ativados de modo mais rápido na condição com apoio do que na condição livre, sem apoio. Portanto, a ativação voluntária do músculo do braço normalmente mostra um retardo quando a tarefa requer estabilidade postural ativa.

A A sintonia direcional das respostas posturais para um único músculo

Glúteo médio

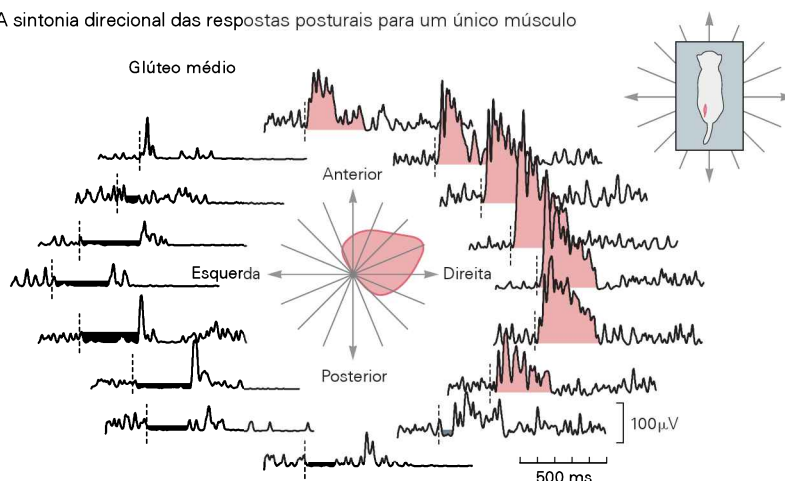
Anterior

Esquerda

Direita

Posterior

100μV

500 ms

B Cada músculo tem uma sintonia direcional única

Flexores

Extensores

Sartório anterior

Iliopsoas

Anterior

Esquerda

Posterior

Semimembranáceo cranial

Bíceps femoral médio

Vasto lateral

Figura 41-4 As respostas posturais automáticas têm características direcionais estereotipadas. (Adaptada, com permissão, de Macpherson, 1988.)

A. O músculo glúteo médio do gato, um extensor e abdutor do quadril, responde a uma faixa de direções de movimento no plano horizontal. Os registros do EMG mostrados aqui são de um gato em pé sobre uma plataforma que se move no plano horizontal em cada uma das 16 direções uniformemente espaçadas. O músculo glúteo médio do membro posterior esquerdo foi ativado pelo movimento em várias direções (**cor-de-rosa**) e inibido nas demais direções (**cinza**). As linhas verticais tracejadas indicam o início da aceleração da plataforma. No centro há um gráfico polar da amplitude da atividade eletromiográfica durante a resposta postural automática *versus* a direção do movimento; o gráfico representa uma curva de sintonia direcional para o músculo. A amplitude do EMG foi computada a partir da área sob a curva durante os primeiros 80 ms da resposta.

B. Cada músculo tem uma curva de sintonia direcional característica que difere daquelas dos demais músculos, mesmo que estes tenham ações similares. O bíceps femoral médio e o semimembranáceo cranial, por exemplo, são ambos extensores do quadril.

Quadro 41-2 Ativação sinérgica dos músculos

Os movimentos coordenados requerem o controle preciso dos diversos músculos e articulações do corpo. A manutenção do controle é biomecanicamente complexa, em parte devido às diferentes combinações de rotações das articulações que podem alcançar o mesmo objetivo. Tal redundância confere grande flexibilidade, por exemplo, na modificação dos padrões de passos para contornar obstáculos no caminho, mas à custa da complexidade aumentada no processamento pelo encéfalo das trajetórias dos movimentos e das forças.

Muitos fatores devem ser incluídos no processamento dos comandos dos movimentos, incluindo o efeito de forças externas como a gravidade e as forças que um segmento corporal exerce sobre outro durante o movimento. Todos esses fatores entram em ação quando o sistema nervoso processa as respostas posturais mediante perturbações repentinas, mas com a restrição adicional de um limite de tempo para o processamento: as respostas devem ocorrer dentro de determinado período ou o equilíbrio será perdido.

Durante muito tempo se considerou que o sistema nervoso simplificasse o controle do movimento por controle agrupado, por exemplo, na ativação conjunta de vários músculos. Em concepções mais antigas de sinergia, os mesmos músculos são sempre recrutados juntos. Esse tipo de sinergia não pode ser aplicado às respostas de equilíbrio, porque cada músculo tem uma curva de sintonia direcional própria e as curvas de sintonia não se sobrepõem de forma perfeita (ver Figura 41-4B).

Utilizando técnicas matemáticas que analisam dados complexos em um pequeno número de componentes, Lena Ting e Jane Macpherson mostraram que apenas quatro ou cinco sinergias são necessárias para o controle dos padrões de ativação de 15 músculos dos membros posteriores do gato durante respostas posturais automáticas às muitas direções de movimento da plataforma (Figura 41-5). A ativação de cada sinergia produz uma direção única de força contra o solo, sugerindo que o controle postural seja fundamentado nas variáveis relacionadas às tarefas, como a força entre o pé e o solo, e não a força de contração de cada músculo.

Assim como o arranjo das notas em um acorde musical, cada sinergia especifica como determinado músculo deveria ser ativado junto com outros. Exatamente como uma nota pertence a vários acordes diferentes, cada músculo participa de mais de uma sinergia. Quando vários acordes são tocados de modo simultâneo, a estrutura do acorde não é mais evidente no conjunto maior das notas. De maneira similar, quando várias sinergias são ativadas concomitantemente, o padrão muscular observado tem o aspecto de complexidade não estruturada. A ativação concomitante de sinergias, contudo, simplifica as sinalizações dos comandos neurais para os movimentos, enquanto permite flexibilidade e adaptabilidade.

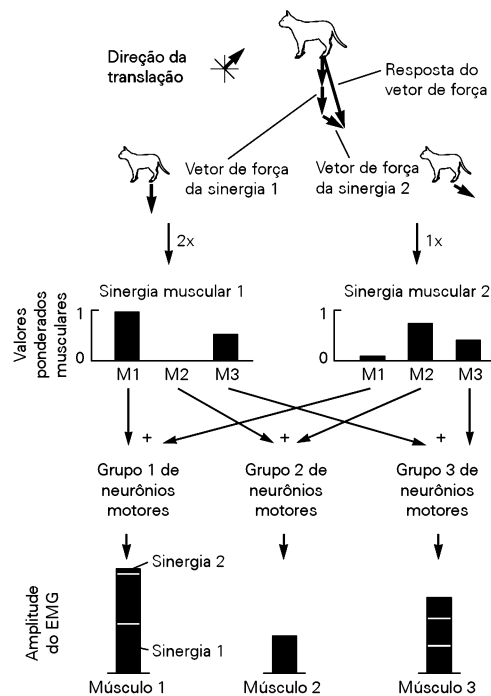
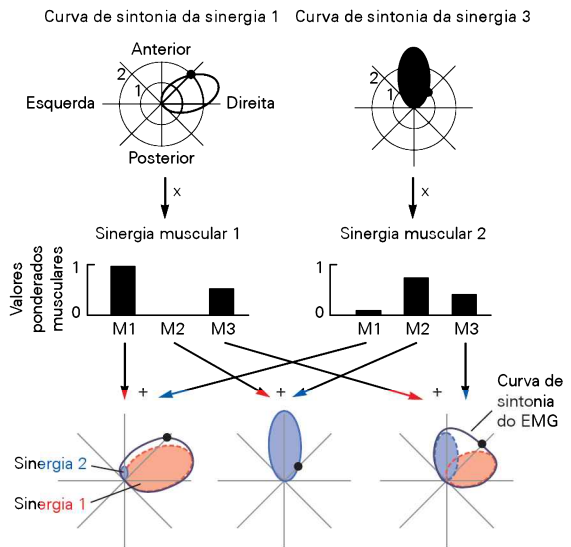



Figura 41-5 Os comandos posturais ativam mais sinergias do que músculos individuais.
A. O fluxograma ilustra duas sinergias hipotéticas que são recrutadas durante a resposta postural a uma direção de translação no plano horizontal. Um controlador da postura computa a resposta do vetor de força apropriada para restaurar a posição do centro de massa e, assim, especifica quanto ativar em cada sinergia. Cada sinergia muscular ativa os músculos em uma proporção fixa. A altura de cada barra representa a quantidade relativa de cada ativação, ou valor ponderado, para cada músculo de M1 a M3. A sinergia 1 produz um vetor de força para baixo, mediante a ativação intensa de M1, nenhuma de M2 e moderada de M3. A sinergia 2 produz um vetor de força para baixo e posterior utilizando os mesmos músculos, mas com níveis diferentes de ativação: leve de M1, intensa de M2 e moderada de M3. Quando a sinergia 1 está ativada com amplitude de 2 e a sinergia 2 com amplitude de 1, o vetor de força da resposta desejada é alcançado. As sinalizações das duas sinergias musculares são somadas na população dos neurônios motores que inerva cada músculo. A contribuição de cada sinergia para a ativação do eletromiograma (EMG) total pode ser determinada.
B. As duas sinergias hipotéticas na parte A podem gerar as curvas de sintonia específicas para os músculos M1, M2 e M3 em resposta às 16 direções de translação no plano horizontal. O controlador de postura gera um sinal de comando para cada sinergia que seja sintonizada à direção da translação (curvas de sintonia da sinergia). Os valores ponderados das sinergias musculares são multiplicados pelas amplitudes das sinergias. As sinalizações das duas sinergias são somadas nos neurônios motores, resultando na atividade eletromiográfica que é sintonizada para uma direção (curva de sintonia do EMG). A curva de sintonia de cada um dos três músculos é diferente, mesmo que apenas dois comandos de sinergia tenham sido usados. A contribuição de cada sinergia à curva de sintonia do EMG também pode ser determinada. Os **pontos pretos** indicam as amplitudes das duas sinergias e a atividade eletromiográfica resultante dos três músculos para a direção ilustrada na parte A.

Outro ajuste postural preparatório comum ocorre quando se inicia a marcha. O centro de massa é acelerado para a frente e lateralmente com o alívio do peso de uma perna. Esse ajuste postural parece ser independente do programa motor dos passos da locomoção em curso. Da mesma forma, um desvio para frente do centro de massa precede o ato de ficar na ponta dos pés. Um sujeito é incapaz de permanecer na ponta dos pés se ele simplesmente ativar os músculos da panturrilha sem deslocar o centro de massa para a frente; ele se ergue na ponta dos pés apenas momentaneamente antes que a gravidade restaure a postura ereta com a planta dos pés apoiada no solo. O deslocamento do centro de massa sobre os artelhos antes da ativação dos músculos da panturrilha o alinha sobre a base de sustentação antecipada e, assim, estabiliza a postura na ponta dos pés.

A locomoção também tem um importante componente postural. Durante a marcha e a corrida, o corpo está em um estado constante de tendência à queda em função do deslocamento do centro de massa para a frente e lateralmente em direção à perna que estiver na fase de impulso. O centro de massa está dentro da base de sustentação durante a marcha apenas quando ambos os pés estiverem apoiados, fase de duplo apoio, e de modo nenhum está na base durante a corrida. Quando um pé está sustentando o corpo, o centro de massa move-se para a frente do pé, sempre medial à base de sustentação. A queda é evitada durante a marcha e a corrida pela movimentação da base de susten-

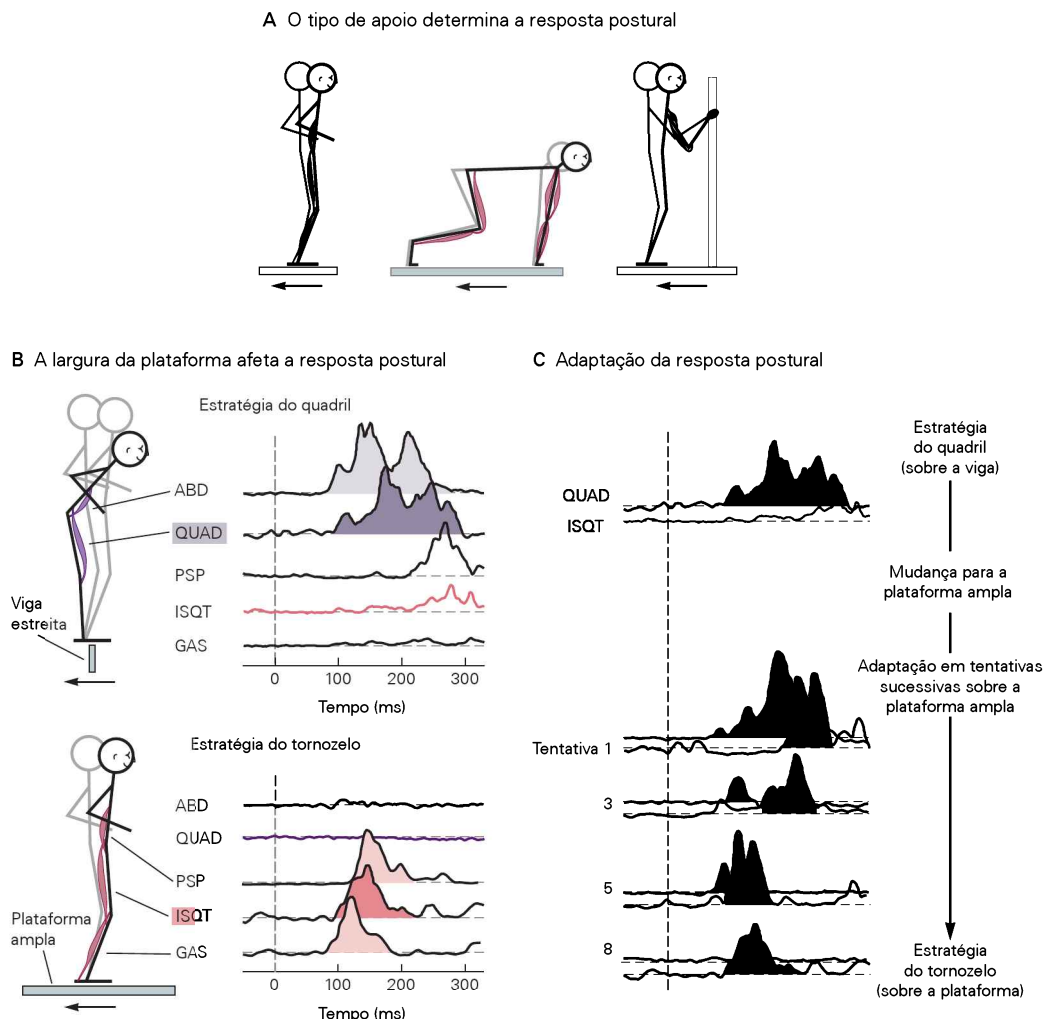



Figura 41-6 As respostas posturais automáticas mudam com as condições biomecânicas.

A. O movimento de uma plataforma para trás ativa diferentes grupos de músculos dependendo da postura inicial. Os **bonecos palitos em cinza** mostram as posições iniciais (ereta sem apoio, quadrúpede, ereta com apoio). Os músculos ativados em cada resposta postural são mostrados em **vermelho**. (Adaptada, com permissão, de Dunbar et al., 1986.)

B. Quando um sujeito está em pé sobre uma viga estreita que é movida para trás abruptamente, os músculos anteriores – abdominais (**ABD**) e quadríceps (**QUAD**) – são recrutados para flexionar o tronco e estender os tornozelos, movendo o quadril para trás (estratégia do quadril). Quando o sujeito está em pé sobre uma plataforma ampla que se move para trás, seus músculos posteriores – paraspinais (**PSP**), isquiotibiais (**ISQT**) e gastrocnêmio (**GAS**) – são ativados para levar o corpo de volta à posição ereta com a rotação nos tornozelos (estratégia do tornozelo). Os músculos representativos das diferentes respostas posturais estão salientados com cores. A **linha vertical tracejada** indica o início da aceleração da plataforma (ou da viga).

C. A estratégia postural adapta-se após o sujeito se mover da viga estreita para a plataforma ampla. Sobre a viga, os quadríceps são ativados e os isquiotibiais estão silenciosos; após a adaptação para a plataforma ampla, observa-se o inverso. A transição do quadríceps para os isquiotibiais ocorre em uma série de tentativas; a atividade do quadríceps gradualmente diminui em amplitude, enquanto os isquiotibiais são ativados cada vez mais cedo, até que, ao redor da oitava tentativa, a atividade do quadríceps desaparece por completo. Os músculos do tornozelo e do tronco mostram padrões similares de adaptação. (Adaptada, com permissão, de Horak e Nashner, 1986.)

tação para a frente e lateralmente sob o centro de massa em queda. O equilíbrio postural durante os passos conta com a colocação apropriada de cada pé para controlar a velocidade e a trajetória do centro de massa (Figura 41-7C). O sistema nervoso planeja a colocação do pé com antecipação de vários passos utilizando informações visuais sobre o terreno e o ambiente circundante (ver Capítulo 36).

O equilíbrio postural durante o movimento voluntário requer o controle não apenas da posição e do deslocamento do centro de massa, mas também do momento angular sobre o centro de massa. Um mergulhador acrobata pode realizar torções e giros do corpo em torno do eixo que passe pelo centro de massa enquanto estiver no ar, embora a trajetória de seu centro de massa fique fixa uma vez que ele deixe a borda. Durante a natação e o voo, as correntes de água ou de ar, além dos movimentos do próprio corpo, podem ocasionar a rotação ou a torção em torno do centro de massa. Durante os movimentos voluntários, os ajustes

Figura 41-7 Ajustes posturais antecipatórios precedem o movimento voluntário.

A. O componente postural de um ato voluntário para puxar com o braço aumenta em amplitude e ocorre mais cedo à medida que aumenta a força necessária para puxar. Neste experimento, os sujeitos foram solicitados a puxar uma alça fixa na parede por um cabo. Eles ficavam em pé sobre uma plataforma de força e, após um sinal, puxavam rapidamente a alça até alcançarem um pico de força específico, que variava entre 5 e 95% de força máxima para puxar. Cada puxão foi precedido pela ativação do músculo da perna que produziu uma força rotacional, ou torque, sobre as articulações dos tornozelos. Quanto maior a força necessária para puxar, maior e mais rápido foi o torque do tornozelo. Os traçados estão alinhados com o início do ato de puxar a alça no tempo zero. (**FMP**, força máxima para puxar.) (Adaptada, com permissão, de Lee, Michaels e Pai, 1990.)

B. Ajustes posturais acompanham o movimento voluntário apenas quando necessário. Como na parte A, os sujeitos foram solicitados a puxar a alça fixa na parede. Os traçados do eletromiograma (**EMG**) estão alinhados no tempo zero, o início da atividade do músculo do braço, o bíceps braquial (**BIC**). Durante a postura ereta sem apoio, os músculos da perna – isquiotibiais (**ISQT**) e gastrocnêmio (**GAS**) – são ativados antes do músculo do braço para prevenir a rotação do corpo para a frente durante o ato de puxar com o braço. A **seta vermelha** mostra o início da ativação do gastrocnêmio; a **seta roxa** mostra o início da ativação do bíceps braquial. Quando o sujeito foi sustentado por uma barra rígida na altura dos ombros, a atividade do músculo da perna não foi necessária porque o corpo não poderia girar para a frente. As áreas sombreadas indicam as respostas posturais antecipadas e a ativação inicial do músculo do braço. (Adaptada, com permissão, de Cordo e Nashner, 1982.)

C. Durante a marcha, a trajetória do centro de massa (**CdM**) é controlada pela posição do pé. O centro de massa do corpo está entre os pés, movendo-se para a frente e de um lado a outro à medida que o sujeito caminha para a frente. Quando o corpo está apoiado em apenas uma perna, o centro de massa está fora da base de sustentação e se move na direção do membro que está erguido. As pessoas não caem enquanto caminham porque o deslocamento do pé no próximo passo desacelera o centro de massa e o propele em direção à linha média. (Adaptada, com permissão, de MacKinnon e Winter, 1993.)

posturais controlam o momento angular do corpo pela antecipação das forças rotacionais.

A orientação postural é importante para otimizar a execução das tarefas, na interpretação das sensações e na antecipação das perturbações do equilíbrio

Os animais orientam suas partes do corpo para realizar tarefas específicas de forma eficiente. Embora essa orientação postural interaja com o controle do equilíbrio, os dois sistemas podem agir de modo independente.

A energia necessária para manter a posição corporal por um período pode influenciar a orientação postural. Nos seres humanos, por exemplo, a orientação ereta do tronco em relação à gravidade minimiza as forças e, por-

tanto, a energia necessária para manter o centro de massa corporal sobre a base de sustentação. Os gatos em pé adotam uma distância característica entre as patas dianteiras e traseiras que minimiza a energia necessária para permanecer em pé.

As necessidades da tarefa também afetam a orientação postural. Para algumas tarefas, é importante estabilizar a posição de uma parte do corpo no espaço, enquanto, para outras, é necessário estabilizar uma parte em relação à outra. Quando um indivíduo caminha carregando um copo cheio de líquido, por exemplo, é importante que estabilize a mão contra a gravidade para evitar que o líquido derrame. Quando ele caminha lendo um livro, a mão deve estar estabilizada em relação à cabeça e aos olhos.

Os sujeitos podem adotar uma determinada orientação postural para otimizar a acurácia das sinalizações sensoriais relacionadas com o movimento do corpo, em especial enquanto estiverem sobre superfícies instáveis ou em movimento. Em atividades como esqui e *windsurf*, nas quais a base é instável, a informação sobre a vertical em relação ao terreno deriva principalmente de aferências vestibulares e visuais. Uma pessoa, em geral, alinha sua cabeça em relação à vertical gravitacional, pois a percepção da vertical é mais acurada nessa posição e a acurácia diminui à medida que a cabeça se inclina. A informação vestibular e visual em relação ao mundo, que representa um sistema de coordenadas extrínseco, está integrada com a informação proprioceptiva, que representa um sistema de coordenadas intrínseco, para determinar a posição do corpo no espaço (ver Capítulo 38). A acurácia da transformação das coordenadas intrínsecas em extrínsecas pode ser aumentada se ao menos uma informação sensorial estiver alinhada com o sistema extrínseco.

As alterações antecipatórias da orientação habitual do corpo podem minimizar o efeito de uma possível perturbação. Por exemplo, as pessoas, em geral, tendem a se inclinar na direção de uma força externa antecipada ou flexionam seus joelhos, ampliando a base de sua postura ereta, e estendem seus braços quando antecipam que a estabilidade da superfície estará comprometida.

As informações sensoriais de diferentes modalidades devem ser integradas para manter o equilíbrio e a orientação

A informação sobre o movimento a partir de qualquer sistema sensorial pode ser ambígua. Assim, múltiplas fontes de informação sensorial devem ser integradas em centros posturais para determinar quais orientações e movimentos do corpo no espaço serão apropriados. A influência de alguma modalidade sobre o sistema de controle postural varia conforme a tarefa e as condições biomecânicas.

De acordo com a teoria que tem prevalecido, as modalidades sensoriais estão integradas para formar uma representação interna do corpo, a qual o sistema nervoso utiliza para planejar e executar os comportamentos motores. Essa representação interna deve se adaptar a mudanças associadas ao início do desenvolvimento, ao envelhecimento e a lesões.

As aferências somatossensoriais são importantes para a precisão temporal e a direção das respostas posturais automáticas

As fibras somatossensoriais rápidas de grande diâmetro são cruciais para a manutenção do equilíbrio durante a postura ereta. Quando esses neurônios morrem, como ocorre em algumas formas de neuropatias periféricas, as respostas posturais ao movimento da superfície de apoio se atrasam, retardando a força de reação do solo. Como consequência, o centro de massa move-se mais rapidamente, afasta-se mais de sua posição inicial e leva mais tempo para retornar (Figura 41-8). Como é mais provável que o centro de massa se desloque para fora da base de sustentação, o equilíbrio é precário e pode ocorrer uma queda. Os indivíduos com neuropatia periférica das fibras calibrosas das pernas mostram ataxia e dificuldades de equilíbrio.

As fibras somatossensoriais que originam as respostas posturais automáticas não foram identificadas. As fibras maiores, do grupo I (12 a 20 μm de diâmetro), parecem ser essenciais para latências normais de respostas. As fibras sensoriais maiores e de condução mais rápida são os aferentes Ia dos fusos musculares e os aferentes Ib dos órgãos tendinosos de Golgi, assim como algumas fibras de mecanorreceptores cutâneos (ver Capítulo 22). As fibras do grupo I proporcionam informação rápida sobre a biomecânica do corpo, como respostas ao estiramento muscular, força muscular e pressão direcionalmente específica na sola dos pés. Embora as fibras do grupo II dos fusos musculares e dos receptores cutâneos também possam ter função nas respostas posturais automáticas, estas podem ser muito lentas para gerar a parte inicial da resposta.

Lena Ting e colaboradores mostraram que as características temporais do EMG postural tanto em quadrúpedes como em bípedes poderiam ser explicadas por uma combinação linear de posição, velocidade e aceleração do centro de massa com um retardo de tempo. Isso sugere que a informação sobre o deslocamento do centro de massa é usada de maneira retroalimentar para elaborar a ativação dos músculos posturais ao longo do tempo. De acordo com esse modelo, a latência mais longa, o tempo de contração mais lento e a amplitude menor da resposta do EMG após destruição das fibras do grupo I refletem uma perda da informação sobre a aceleração, como a codificada pelos receptores primários do fuso muscular (Figura 41-8A). Assim, a aceleração do centro de massa pode ser sinalizada principalmente por fibras somatossensoriais do grupo I, e a velocidade e a posição do centro de massa podem ser sinalizadas em parte pelas fibras mais lentas do grupo II.

As aferências proprioceptivas e cutâneas fornecem informações sobre a orientação postural. Durante a postura ereta, por exemplo, os músculos alongam-se e encurtam-se sempre que o corpo oscila sob a força da gravidade, gerando sinalizações proprioceptivas relacionadas à carga, ao comprimento muscular e à velocidade do estiramento. Os receptores das articulações podem detectar forças de compressão sobre as articulações, enquanto os receptores cutâneos plantares respondem ao

movimento do centro de pressão e às mudanças no ângulo da força de reação do solo devido às oscilações do corpo. Os receptores de pressão próximos aos rins podem ser sensíveis à gravidade e utilizados pelo sistema nervoso para auxiliar na detecção das posturas ereta ou inclinada. Todas esses sinais contribuem para o mapa neural da posição dos segmentos corporais com relação uns aos outros e em relação à superfície de sustentação e podem contribuir para o processamento neural do movimento do centro de massa.

Figura 41-8 A perda das fibras somatossensoriais de grande diâmetro retarda as respostas posturais automáticas. Eletromiogramas (**EMGs**) das respostas posturais ao movimento horizontal foram registrados em um gato antes e após a destruição das fibras somatossensoriais de grande diâmetro (grupo I) de todo o corpo por intoxicação por vitamina B6. Os neurônios motores e a força muscular não são afetados pela perda das fibras somatossensoriais, mas as informações aferentes sobre o comprimento e a força muscular estão diminuídas. (Reproduzida, com permissão, de J. Macpherson.)

A. A resposta postural no glúteo médio evocada pelo movimento horizontal da plataforma de sustentação está significativamente mais lenta após a intoxicação por vitamina B6. Esse retardo de cerca de 20 ms induz ataxia e dificuldade em manter o equilíbrio.

B. A destruição das fibras do grupo I retarda a ativação do membro posterior. Esse retardo deixa mais lenta a restauração do centro de massa (**CdM**) e a recuperação do equilíbrio em resposta ao deslocamento da plataforma. O retardo no início do componente horizontal da força de reação do solo (**FRSh**) resulta em um pico maior na curva do deslocamento do centro de massa e em um retardo no retorno do centro de massa a sua origem em relação às patas.

A informação vestibular é importante para o equilíbrio em superfícies instáveis e durante os movimentos da cabeça

Os órgãos otolíticos do labirinto vestibular fornecem informação sobre a direção da gravidade, enquanto os canais semicirculares medem a velocidade de rotação da cabeça (ver Capítulo 40). A aferência vestibular pode, portanto, informar o sistema nervoso sobre quanto o corpo está inclinado em relação à gravidade, assim como se o corpo está oscilando para a frente, para trás ou para os lados.

A informação somatossensorial e vestibular sobre o ângulo gravitacional do corpo é combinada para orientar o corpo em relação à gravidade e a outras forças inerciais. Para manter o equilíbrio, por exemplo, enquanto se anda de bicicleta em uma pista circular em alta velocidade, o corpo e a bicicleta devem estar orientados em relação a uma combinação de forças gravitacionais e centrípetas (Figura 41-9A).

Diferentemente das demais aferências sensoriais, as sinalizações vestibulares não são essenciais para o perfil temporal normal das reações de equilíbrio. Em vez disso, elas influenciam a sintonia direcional de uma resposta postural por meio de informação sobre a orientação do corpo em relação à gravidade. Nos seres humanos e nos animais experimentais sem sinalizações vestibulares, a resposta postural ao movimento *angular* ou à inclinação da superfície de sustentação é oposta à resposta normal. Em vez de resistirem à inclinação, os sujeitos sem sinalizações vestibulares projetam-se de forma ativa para baixo (Figura 41-10). Ao contrário, a resposta à movimentação *linear* da superfície de sustentação tem sintonia direcional e latência apropriadas, mesmo na fase aguda, antes da compensação vestibular.

Por que a ausência de sinalização vestibular causa dificuldade na resposta à inclinação, mas não à movimentação linear? A solução dessa pergunta está em como o sistema nervoso determina a direção da vertical. A gravidade é a principal força que faz o corpo cair. À medida que a su-

A Orientação conforme a força gravitacional-inercial

B Orientação conforme o campo visual em rotação

Figura 41-9 O sistema postural orienta o corpo conforme os vários planos de referência externa.
A. Quando um ciclista percorre em alta velocidade uma pista em curva, ele orienta-se em relação à força gravitacional-inercial (**ângulo A**), a soma vetorial da força causada pela gravidade e pela força centrípeta determinada pela aceleração ao longo da curva. (Reproduzida, com permissão, de McMahon e Bonner, 1983.)
B. O sistema postural pode interpretar a rotação para a direita dos objetos presentes em uma grande região do campo visual como se o corpo estivesse se inclinando para a esquerda. Na compensação a essa ilusão de movimento, o sujeito inclina-se para a direita, adotando uma nova vertical postural determinada pelo sistema visual. A vertical gravitacional está indicada pela **linha tracejada**. (Adaptada, com permissão, de Brandt, Paulus e Straube, 1986.)

perfície de sustentação se inclina, os sujeitos saudáveis orientam-se à gravidade usando a informação vestibular para permanecerem eretos. Ao contrário, os sujeitos sem função vestibular usam as aferências somatossensoriais para se orientarem na superfície de sustentação e, consequentemente, caem com a inclinação da superfície. Durante o movimento linear, contudo, a vertical gravitacional e a vertical da superfície são colineares, e as sinalizações somatossensoriais são suficientes para processar a resposta postural correta. Embora as aferências visuais também forneçam uma referência vertical, o processamento visual é muito lento para participar da resposta automática postural a uma rápida inclinação, em especial logo após a perda da função vestibular.

Sem informação vestibular, a resposta à movimentação linear da superfície de sustentação é maior do que o normal (*hipermetria*), levando ao desequilíbrio e à instabilidade (Figura 41-10B). A hipermetria é a principal causa de ataxia quando se perde a sinalização vestibular. A hipermetria vestibular pode resultar de inibição cerebelar reduzida sobre o sistema motor, pois a perda de aferências vestibulares reduz os impulsos às células de Purkinje inibitórias.

Os seres humanos e os gatos ficam completamente atáxicos logo após a perda do labirinto vestibular. A cabeça e o tronco mostram acentuada instabilidade, a postura ereta e os passos são realizados com base ampla, e a marcha segue um percurso em zigue-zague com quedas frequentes. A instabilidade é especialmente grande ao girar a cabeça, provavelmente porque o movimento do tronco não pode ser distinguido do movimento da cabeça utilizando apenas a informação somatossensorial. Paul Stapley e colaboradores mostraram que os gatos privados de aferências vestibulares se inclinam ativamente na direção da rotação voluntária da cabeça, provavelmente porque as aferências somatossensoriais que codificam o movimento do tronco e da cabeça são mal interpretadas na ausência das aferências vestibulares. O sistema postural erroneamente detecta que o corpo está caindo para o lado oposto ao da rotação da cabeça e gera uma resposta na direção oposta, resultando no desequilíbrio.

Logo após a perda vestibular, os músculos do pescoço estão anormalmente ativados durante os movimentos habituais e, em geral, a cabeça e o tronco são movidos juntos, como uma unidade. Após vários meses, o movimento habitual torna-se mais normal por meio da compensação vestibular, que se baseia bastante na informação sensorial que permanece funcional. Entretanto, as tarefas mais desafiadoras são prejudicadas por uma hipermetria residual, rigidez no controle cabeça-tronco e instabilidade, em especial quando as informações visual e somatossensorial estiverem indisponíveis para a orientação postural. A informação vestibular é crucial para o equilíbrio quando a informação visual estiver reduzida e a superfície de sustentação não for estável; por exemplo, à noite, ao caminhar sobre a areia da praia ou no convés de um barco.

Controle
Labirinto vestibular destruído

A Inclinação

1 A resposta postural é oposta à do controle

Torque
Início do torque ativo
1 nm
Cabeça para cima
Início do torque ativo
EMG
75 µV
Posição da plataforma
Início do torque ativo
6°
Cabeça para cima
–100 0 100 200 300 400
Tempo (ms)

2 A sintonia direcional do músculo é oposta à do controle

Inclinação com cabeça para cima
Movimento com esquerda para cima
Movimento com direita para cima
Inclinação com parte posterior do corpo para cima

B Movimento linear

1 A resposta postural é apropriada, mas exagerada

CdM
Deslocamento do pico
A
2 cm
P
EMG
100 µV
A
Posição da plataforma
2 cm
P
0 200 400 600 800
Tempo (ms)

2 A sintonia direcional do músculo está normal

Anterior
Esquerda
Direita
Posterior

Figura 41-10 A perda das aferências vestibulares perturba a sintonia direcional da resposta postural automática à inclinação da superfície de sustentação. Os registros do eletromiograma (**EMG**) são de gatos em pé sobre uma plataforma móvel antes e após labirintectomia bilateral. (Adaptada, com permissão, de Macpherson et al., 2007.)

A. Sem aferências vestibulares, a resposta postural à inclinação da plataforma é oposta à normal. **1.** O gastrocnêmio lateral, um extensor do tornozelo, normalmente está inibido em resposta a uma inclinação que levanta a parte posterior do corpo, reduzindo o torque para baixo (força rotacional) e reduzindo a inclinação do corpo em relação à gravidade. Com a perda vestibular, o músculo fica ativado, o que aumenta o torque para baixo e aumenta a inclinação do corpo, causando perda de equilíbrio. O deslocamento da plataforma inicia no tempo zero. **2.** A sintonia direcional do músculo extensor esquerdo do quadril à inclinação da plataforma muda para o quadrante oposto após a perda vestibular.

B. Imediatamente após a perda vestibular, a resposta postural ao movimento horizontal da plataforma é apropriada, mas excede as respostas dos controles. **1.** A resposta do glúteo médio, um extensor e abdutor do quadril, mostra latência normal, mas uma maior amplitude. Na condição-controle, o centro de massa (**CdM**) afasta-se da origem e retorna em uma trajetória suave. Após a perda vestibular, o deslocamento do CdM segue uma trajetória similar à do traçado-controle, mas, devido à maior ativação do músculo, seu pico ocorre antes no tempo. Na fase do retorno, o centro de massa ultrapassa a origem e oscila. O movimento da plataforma inicia no tempo zero. (**A**, anterior; **P**, posterior.) **2.** A sintonia direcional do músculo extensor do quadril esquerdo ativado pelo movimento linear da plataforma é a mesma com ou sem a função vestibular. A amplitude da ativação do músculo é de certa forma maior quando ocorre a perda da função vestibular.

A informação visual fornece conhecimento antecipado de situações potencialmente desestabilizadoras e ajuda na orientação do corpo no ambiente

As aferências visuais fornecem ao sistema postural informações sobre a orientação e a movimentação tanto para perto como para longe. A visão reduz a oscilação do corpo durante a postura ereta e provê indicações de estabilização, em especial quando uma tarefa nova de equilíbrio for experimentada ou quando o equilíbrio for precário. Patinadores e dançarinos mantêm a estabilidade enquanto rodopiam mediante a fixação de seu olhar no campo visual. Contudo, o processamento visual é muito lento para afetar de forma significativa a resposta postural mediante uma perturbação repentina do equilíbrio. A visão assume um papel importante nos ajustes posturais antecipatórios durante os movimentos voluntários, como no planejamento de onde colocar os pés enquanto se caminha em um terreno com obstáculos.

A visão pode ter uma influência poderosa sobre a orientação postural, o que pode ser observado ao se assistir um filme feito a partir da perspectiva de um observador em movimento e projetado em uma tela grande. Passeios simulados em uma montanha-russa ou em um avião, por exemplo, podem induzir fortes sensações de movimento, com ativação dos músculos posturais. Uma ilusão de movimento é induzida quando regiões suficientemente grandes do campo visual são estimuladas, como um grande disco girando em frente a um sujeito em pé. O sujeito responde a essa ilusão com uma inclinação de seu corpo; uma rotação do campo visual no sentido horário é interpretada pelo sistema postural como se o corpo estivesse caindo para a esquerda, o que leva o sujeito a compensar com uma inclinação para a direita (Figura 41-9B). A velocidade e a direção do fluxo óptico – o fluxo da imagem ao longo da retina à medida que as pessoas se movem – fornecem indicações sobre a orientação do corpo e o movimento.

A informação a partir de uma única modalidade sensorial pode ser ambígua

Qualquer modalidade sensorial sozinha pode fornecer informação ambígua sobre a orientação postural e o movimento do corpo. O sistema visual, por exemplo, não pode distinguir entre o movimento do próprio corpo e o de um objeto. Todos já experimentaram a sensação momentânea de estar sentado em um veículo parado e não saber se o próprio corpo é que está em movimento ou o veículo ao lado.

A informação vestibular também pode ser ambígua por duas razões. Primeira, os receptores vestibulares estão localizados na cabeça e, portanto, fornecem informação sobre a aceleração da cabeça, mas não sobre o restante do corpo. O sistema de controle postural não pode utilizar apenas a informação vestibular para distinguir entre a inclinação da cabeça em relação ao tronco imóvel e a inclinação de todo o corpo pela rotação nos tornozelos, pois ambas podem ativar os canais semicirculares e os órgãos otolíticos. Informação adicional dos receptores somatossensoriais se faz necessária para resolver essa ambiguidade. Os órgãos otolíticos também não podem distinguir entre a aceleração produzida pela gravidade e a aceleração linear da cabeça. A inclinação para a esquerda, por exemplo, pode produzir a mesma estimulação otolítica que a aceleração do corpo para a direita (Figura 41-11).

Estudos dos reflexos vestíbulo-oculares sugerem que existem circuitos neurais que podem diferenciar a inclinação da cabeça de uma aceleração linear utilizando uma combinação das aferências dos canais e dos órgãos otolíticos. A eferência desse circuito pode permitir que o sistema postural determine a orientação da gravidade em relação à cabeça, independentemente da posição e do movimento da cabeça. A distinção entre a inclinação e o movimento linear é especialmente importante durante a postura ereta sobre uma superfície instável ou que se inclina.

Aferências somatossensoriais também podem fornecer informação ambígua sobre a orientação e o movimento do corpo. Quando um indivíduo está em pé, os mecanorreceptores plantares e os proprioceptores dos músculos e das articulações sinalizam o movimento do corpo em relação à superfície de sustentação. Contudo, apenas as aferências somatossensoriais não podem distinguir entre o movimento do corpo e da superfície de apoio; por exemplo, se a flexão do tornozelo deriva de uma in-

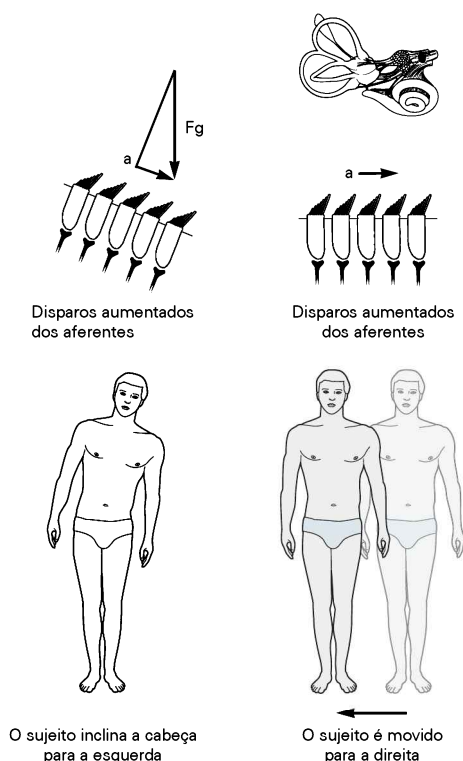



Figura 41-11 As aferências vestibulares em relação à postura e ao movimento corporal podem ser ambíguas. O sistema postural não pode distinguir entre inclinação e aceleração linear do corpo com base apenas nas aferências otolíticas. Os mecanorreceptores do sistema vestibular possuem feixes de estereocílios que são deslocados por forças de cisalhamento, alterando, dessa forma, as frequências de disparos dos aferentes sensoriais que são tonicamente ativos. A mesma força de cisalhamento pode resultar de uma inclinação da cabeça (**esquerda**), que expõe as células ciliadas à parte da aceleração (**a**) devido à gravidade (**Fg**) ou à aceleração linear horizontal do corpo (**direita**).

clinação do corpo para a frente ou de uma inclinação da superfície. Pela experiência comum, sabe-se que a superfície sob o indivíduo em geral é estável e que as aferências somatossensoriais refletem deslocamentos do centro de massa corporal quando o corpo oscila. No entanto, as superfícies podem se mover em relação à superfície da terra, como o convés de um barco, ou podem ser maleáveis sob o peso do corpo, como uma superfície macia ou elástica. Portanto, a informação somatossensorial deve ser integrada com aferências vestibulares e visuais para dar ao sistema nervoso um panorama da estabilidade e da inclinação da superfície de apoio e da relação do corpo com a vertical em relação à terra.

O sistema de controle postural usa um esquema corporal que incorpora modelos internos para o equilíbrio

Devido à complexidade mecânica do corpo, com seus muitos segmentos e músculos esqueléticos, o sistema nervoso requer uma representação coerente do corpo e de sua interação com o ambiente. Para um indivíduo executar o movimento simples de erguer a mão e tocar o nariz com o indicador com os olhos fechados, seu sistema nervoso deve conhecer as características (comprimento, massa e conexões) de cada segmento do braço, do ombro e da cabeça, bem como a orientação do braço com relação ao vetor da gravidade e ao nariz. Dessa maneira, a informação de múltiplos sistemas sensoriais está integrada em uma representação central do corpo e de seu ambiente, com frequência chamada de esquema corporal.

O esquema corporal para o controle da postura, proposto por Viktor Gurfinkel, não é apenas um mapa sensorial como a representação somatotópica da superfície cutânea no córtex somatossensorial primário. Em vez disso, o esquema corporal incorpora modelos internos das relações corporais com o ambiente (ver Capítulo 33). Essa representação é utilizada para processamento das reações posturais antecipatórias e automáticas apropriadas para manter o equilíbrio e a orientação postural.

Em um exemplo simplificado desse modelo interno, o corpo está representado como um único segmento articulado no pé (Figura 41-12A). O modelo interno gera uma estimativa da orientação do pé no espaço, o que serve como uma estimativa da orientação da superfície de sustentação, uma variável que não pode ser sentida diretamente.

Henry Head, um neurologista que trabalhou nas primeiras décadas do século XX, descreveu o esquema corporal como um sistema dinâmico em que os aspectos espaciais e temporais são continuamente atualizados, um conceito que permanece atual. Para permitir o planejamento adequado das estratégias de movimento, esse esquema deve incorporar a relação dos segmentos corporais entre si e em relação ao espaço, assim como a massa e a inércia de cada segmento, e estimar as forças externas que atuam sobre o corpo, incluindo a gravidade.

Outro componente do esquema corporal é um modelo da informação sensorial esperada como consequência de um movimento. Quando a informação sensorial real recebida pelo sistema nervoso não se equipara com a informação sensorial esperada, isso pode resultar em desorientação ou doença do movimento, como em ambiente com microgravidade em voo espacial. Com a continuidade da exposição ao novo ambiente, entretanto, o modelo vai sendo atualizado de modo gradual até que a informação sensorial esperada e a real coincidam e a pessoa não fique mais desorientada espacialmente.

O modelo interno para o controle do equilíbrio deve ser continuamente atualizado, tanto a curto prazo, à medida que a experiência é utilizada para melhorar as estratégias de equilíbrio, como a longo prazo, à medida que se envelhece e o corpo muda em forma e tamanho. Uma maneira de o esquema corporal ser atualizado é pela modificação na importância de cada modalidade sensorial.

A influência de cada modalidade sensorial sobre o equilíbrio e a orientação muda de acordo com as necessidades das tarefas

O sistema de controle postural deve ser capaz de modificar a sensibilidade relativa ou a ponderação das diferentes modalidades sensoriais para acomodar as variações no ambiente e nos objetivos dos movimentos. Sujeitos sobre uma superfície firme e estável dependem primariamente da informação somatossensorial para a orientação postural. Quando a superfície de sustentação é instável, os sujeitos dependem mais das informações vestibulares e visuais. Entretanto, mesmo quando a superfície de sustentação não é estável, um leve toque com a ponta do dedo em um objeto estável é mais efetivo do que a visão na manutenção da orientação postural e do equilíbrio. A informação vestibular é especialmente crucial quando as informações visual e somatossensorial são ambíguas ou estão ausentes, como quando se pratica esqui alpino ou se caminha abaixo do convés de um barco.

A ponderação de cada sistema sensorial muda de acordo com o tipo de tarefa e com as características do ambiente. Essa mudança pode ser demonstrada em um experimento no qual os sujeitos estão vendados e são solicitados a ficar parados eretos sobre uma superfície que é lentamente inclinada em variados graus, até 8 graus no máximo. Para inclinações de menos de 2 graus, todos os sujeitos inclinam com a plataforma, sugerindo que eles usam informação somatossensorial para orientar seu corpo em relação à superfície de sustentação. Para inclinações maiores, os sujeitos saudáveis atenuam sua oscilação e orientam sua postura mais em relação à vertical gravitacional do que à superfície, como se dependesse mais da informação vestibular. Ao contrário, pacientes que perderam a função vestibular persistem oscilando com a plataforma e subsequentemente caem (Figura 41-12B). Esse comportamento está de acordo com a resposta postural automática inapropriada dos pacientes mediante a inclinações da plataforma.

Estudos como esses sugerem que, quando as pessoas estão em pé sobre superfícies em movimento ou instáveis, a ponderação das informações vestibular e visual aumenta enquanto a da informação somatossensorial diminui. Qualquer modalidade sensorial pode dominar em determinado momento, dependendo das condições do apoio postural e do comportamento motor específico a ser realizado.

O controle da postura está distribuído no sistema nervoso

A orientação postural e o equilíbrio são alcançados por meio da interação dinâmica e dependente do contexto entre todos os níveis do sistema nervoso central, desde a medula espinal até o córtex cerebral.

Os circuitos da medula espinal são suficientes para a manutenção da sustentação antigravitacional, mas não do equilíbrio

Os gatos adultos com transecção espinal completa no nível torácico podem ser treinados para sustentarem o peso de seus quartos traseiros com a orientação postural rela-

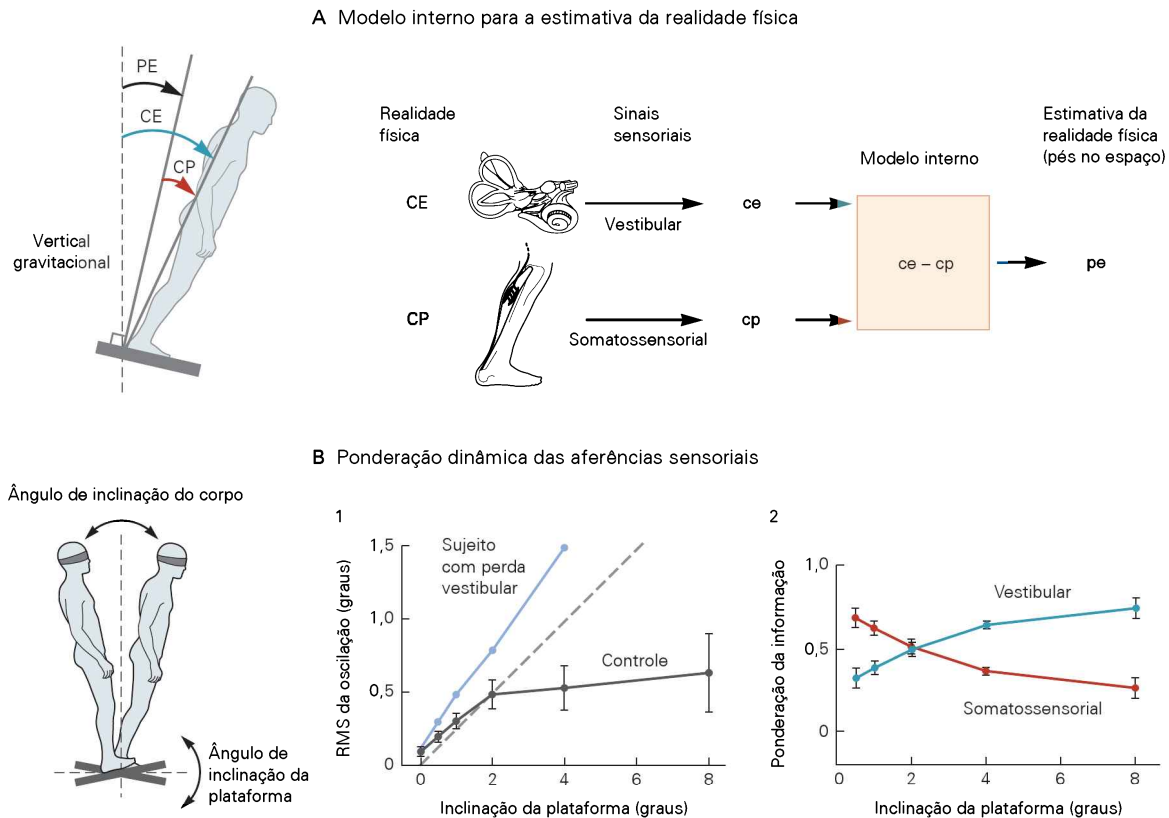



Figura 41-12 Diversos tipos de sinalizações sensoriais são integrados e ponderados em um modelo interno que otimiza o equilíbrio e a orientação. (Adaptada, com permissão, de Peterka, 2002.)

A. O exemplo simples de uma pessoa em pé sobre uma superfície inclinada ilustra como o sistema nervoso deve estimar as variáveis físicas que não são sentidas diretamente. As variáveis físicas são a inclinação do corpo com relação à vertical do terreno ou ao espaço (**CE**) e o ângulo do corpo em relação ao pé (**CP**). O ângulo do pé no espaço (**PE**) é simplesmente a diferença CE – CP. A estimativa neural do corpo no espaço (**ce**) vem dos receptores vestibulares, entre outros, que detectam a inclinação do corpo em relação à gravidade. A estimativa neural do ângulo do corpo em relação ao pé (**cp**) vem das sinalizações somatossensoriais relacionadas ao ângulo de articulação do tornozelo. O modelo interno para estimar a realidade física, ce – cp, produz uma estimativa neural do pé no espaço (**pe**). Tais estimativas do mundo físico são continuamente atualizadas com base na experiência.

B. A informação sensorial é ponderada de forma dinâmica para manter o equilíbrio e a orientação sob condições variadas. A figura ilustra resultados de um experimento no qual seres humanos ficaram em pé com os olhos vendados sobre uma plataforma que girava de modo lento e contínuo na direção do movimento para cima ou para baixo (considerando a ponta dos pés), com amplitudes de até 8 graus (de um extremo ao outro). **1.** O ângulo de oscilação do corpo é medido em relação à vertical gravitacional durante a inclinação da plataforma e expresso como valor quadrático médio (**RMS**, de *root mean square*) da oscilação em graus. A **linha tracejada** representa a posição em que a inclinação da plataforma e a do corpo são iguais; por exemplo, para uma inclinação de 4 graus da plataforma, um valor igual de inclinação do corpo é 1 grau RMS. Nos sujeitos-controle, a inclinação do corpo e a da plataforma são similares para inclinações pequenas da plataforma de até 2 graus, sugerindo que as pessoas normalmente usam as sinalizações somatossensoriais para permanecerem perpendiculares à plataforma (minimizando as mudanças no ângulo do tornozelo). Com inclinações maiores da plataforma, a inclinação do corpo não aumenta muito além de 0,5 grau RMS. Por sua vez, os sujeitos com perda vestibular oscilam até mais do que a plataforma (inclinação do corpo de 1,5 grau RMS para 4 graus de inclinação da plataforma) e não conseguem permanecer em pé na plataforma com inclinações acima de 4 graus. Assim, quando tanto as sinalizações vestibulares quanto as visuais estão ausentes, uma pessoa orienta-se apenas em relação à superfície de apoio e mostra dificuldade em manter o equilíbrio. **2.** Nos sujeitos-controle, a influência das aferências somatossensoriais diminui com o aumento da inclinação da plataforma, enquanto a influência da aferência vestibular aumenta. Com ângulos maiores, uma influência maior da aferência vestibular minimiza o grau de oscilação do corpo em relação à vertical gravitacional.

tivamente normal dos membros posteriores e do tronco, mas eles têm pouco controle do equilíbrio. Esses animais não exibem respostas posturais normais de seus membros posteriores quando a superfície de sustentação se move. Sua resposta ao movimento horizontal consiste em salvas de atividade muito variadas, pequenas e aleatórias dos músculos extensores que são consideravelmente mais atrasadas em comparação à atividade normal, enquanto a atividade postural dos músculos flexores está ausente (Figura 41-13). O equilíbrio ativo está ausente apesar do fato de os músculos extensores e flexores poderem ser recrutados para outros movimentos, como a marcha sobre uma esteira.

Um gato adulto com uma transecção espinal pode ficar em pé sem apoio por somente curtos períodos e dentro de uma faixa limitada de estabilidade; a rotação da cabeça, em especial, causa perda de equilíbrio do animal. A estabilidade provavelmente exista em função da ampla base de sustentação proporcionada pelo apoio quadrúpede, pela rigidez dos extensores dos membros posteriores tonicamente contraídos que sustentam o peso dos quartos traseiros e pela compensação ativa dos membros anteriores

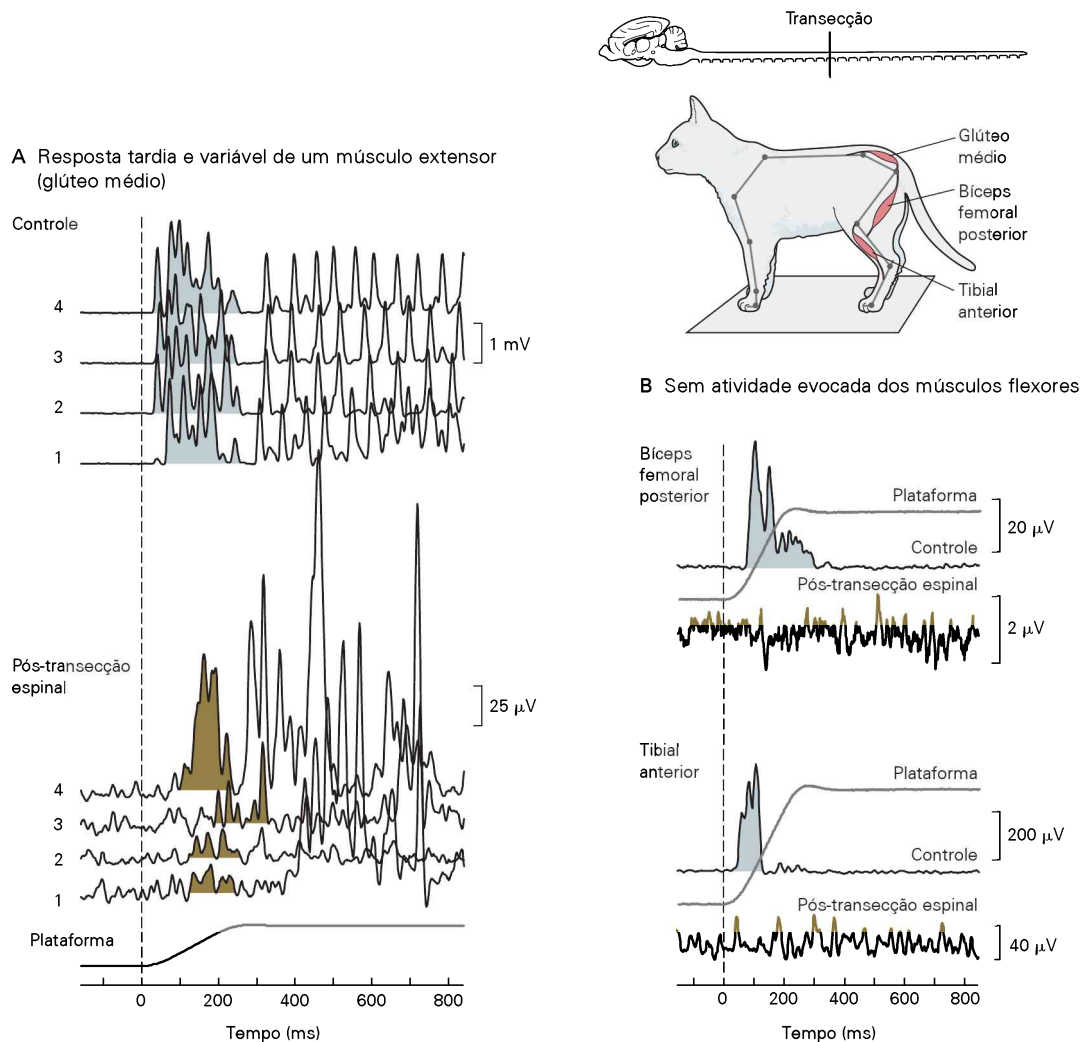



Figura 41-13 Os circuitos espinais sozinhos não geram respostas posturais automáticas para o equilíbrio. Neste experimento, as respostas posturais automáticas ao movimento horizontal são registradas antes e depois da transecção completa da medula espinal no nível da sexta vértebra torácica. Essa transecção deixa a medula lombar espinal intacta, mas isolada de centros neurais superiores. (Adaptada, com permissão, de Macpherson e Fung, 1999.)

A. Os registros do eletromiograma (EMG) do extensor do membro posterior esquerdo estão desorganizados após a transecção espinal. Nas quatro avaliações após a transecção, a amplitude da resposta do glúteo médio esquerdo ao movimento da plataforma para a frente e para a direita está muito reduzida. Além disso, a amplitude e o tempo do início da resposta variam muito entre as avaliações. Observa-se que a escala dos registros pós-espinais é consideravelmente menor que a dos registros controles.

B. Os músculos flexores do membro posterior esquerdo normalmente estão ativados pelo movimento da plataforma para trás e para a esquerda. Após a transecção espinal, os flexores não respondem à translação. O bíceps femoral posterior é um flexor do joelho; o tibial anterior é um dorsiflexor do tornozelo.

que continuam a produzir respostas posturais. Os seres humanos com lesões da medula espinal mostram níveis variados de tônus muscular antigravitacional, mas não possuem respostas posturais automáticas abaixo do nível da lesão. Esses resultados enfatizam que a sustentação antigravitacional e o controle do equilíbrio são mecanismos distintos e que o controle do equilíbrio requer o envolvimento de circuitos supraspinais.

O tronco encefálico e o cerebelo integram as sinalizações sensoriais para a postura

Se os circuitos espinais sozinhos não são capazes de produzir respostas posturais automáticas, quais são os centros supraspinais responsáveis por essas respostas? Embora a solução dessa questão permaneça desconhecida, há bons candidatos que incluem o tronco encefálico e o cerebelo, os quais estão muito interconectados e operam em conjunto para modular os comandos descendentes aos centros motores espinais dos membros e do tronco. Essas regiões possuem os sinais de entrada e de saída que se esperaria de centros para controle postural.

As sinergias musculares para as respostas posturais automáticas podem estar organizadas no tronco encefálico, possivelmente na formação reticular. Entretanto, a adaptação das sinergias posturais às mudanças no ambiente e às demandas das tarefas pode requerer a influência cerebelar.

Duas regiões do cerebelo influenciam a orientação e o equilíbrio: o vestibulocerebelo (nódulo, úvula e núcleo fastigial) e o espinocerebelo (lobo anterior e núcleo interpósito). Essas regiões estão interconectadas com os núcleos vestibulares e a formação reticular da ponte e do bulbo (ver Figura 42-3). As lesões do tronco encefálico e do vestibulocerebelo produzem uma variedade de déficits no controle dos movimentos da cabeça e do tronco e uma tendência para inclinação em relação à vertical, mesmo com os olhos abertos, sugerindo um déficit na representação interna da orientação postural. As lesões do espinocerebelo resultam em excessiva oscilação postural, que piora com os olhos fechados, ataxia durante a marcha e respostas posturais hipermétricas, sugerindo déficits nas reações de equilíbrio. Certas regiões da ponte e do bulbo facilitam ou deprimem o tônus extensor e poderiam, portanto, influenciar a sustentação antigravitacional.

O tronco encefálico e o cerebelo são locais de integração das aferências sensoriais, talvez gerando o modelo interno de orientação e equilíbrio do corpo. As aferências vestibulares e visuais distribuem-se aos centros do tronco encefálico (ver Capítulo 45) e ao vestibulocerebelo. O espinocerebelo recebe sinalizações das fibras proprioceptivas de rápida condução e das fibras cutâneas. As fibras somatossensoriais de condução mais lenta projetam-se aos núcleos vestibulares e à formação reticular.

Dois sistemas descendentes principais levam sinais do tronco encefálico e do cerebelo à medula espinal e poderiam, portanto, disparar a resposta postural automática para equilíbrio e orientação. Os tratos vestibulospinais medial e lateral originam-se dos núcleos vestibulares, e os tratos reticulospinais medial e lateral originam-se da formação reticular da ponte e do bulbo (ver Figura 42-7). Lesões desses tratos resultam em ataxia profunda e instabilidade postural. Ao contrário, lesões dos tratos corticospinais e rubrospinais resultam em efeitos mínimos sobre o equilíbrio, embora essas lesões produzam profundos distúrbios dos movimentos voluntários dos membros.

O espinocerebelo e os núcleos da base são importantes na adaptação da postura

Os pacientes com distúrbios do espinocerebelo, como a síndrome alcoólica do lobo anterior, e com déficits dos núcleos da base, como a doença de Parkinson, mostram dificuldades posturais. Isso sugere que o espinocerebelo e os núcleos da base assumam funções complementares na adaptação das respostas posturais a condições variáveis.

O espinocerebelo permite que a magnitude das respostas posturais se adapte com base na experiência. Os núcleos da base são importantes para o ajuste rápido da postura corporal quando as condições mudam de modo repentino, para assegurar que as respostas posturais sejam aproximadamente corretas. Tanto o espinocerebelo como os núcleos da base regulam o tônus muscular e a força para os ajustes posturais voluntários. Eles não são necessários, contudo, para disparar ou estabelecer os padrões posturais básicos.

Os pacientes com distúrbios do espinocerebelo têm dificuldade para ajustar a magnitude das correções para o equilíbrio no decorrer das repetidas tentativas, mas podem adaptar facilmente as respostas posturais logo após uma mudança das condições. Por exemplo, um paciente em pé sobre uma plataforma móvel exibe respostas posturais apropriadas quando a velocidade da plataforma é aumentada a cada tentativa. Esses ajustes posturais dependem da informação sobre a velocidade, que é codificada pelas aferências somatossensoriais no início do movimento da plataforma.

Por outro lado, quando a amplitude do movimento da plataforma pode ser prevista com base nos repetidos testes, um paciente é incapaz de ajustar a amplitude de sua resposta de acordo com a perturbação previsível. Como a amplitude do movimento da plataforma não é conhecida até que a plataforma tenha parado de se movimentar, muito depois de a resposta postural inicial estar completa, um sujeito deve usar sua experiência em uma tentativa para modificar sua resposta nas tentativas subsequentes da mesma amplitude. Enquanto um sujeito saudável faz isso muito facilmente, um paciente com distúrbio espinocerebelar é incapaz de adaptar sua resposta postural de forma eficiente com base na experiência anterior (Figura 41-14A).

Em um sujeito saudável, a atividade muscular durante o movimento repentino da superfície de sustentação para trás é dimensionada de forma apropriada para se contrapor à oscilação para frente induzida pela perturbação. Um sujeito com doença espinocerebelar sempre responde de forma exagerada, embora a duração da ativação muscular seja normal (Figura 41-14B). Como consequência, ao tentar retornar, o indivíduo passa da posição ereta e oscila para trás e para a frente. Similar à hipermetria observada logo após a labirintectomia, a hipermetria cerebelar também pode resultar da perda da inibição pelas células de Purkinje sobre os centros motores espinais.

Um paciente com doença de Parkinson, com prática suficiente, pode modificar gradualmente suas respostas

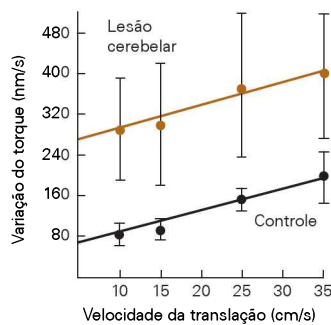
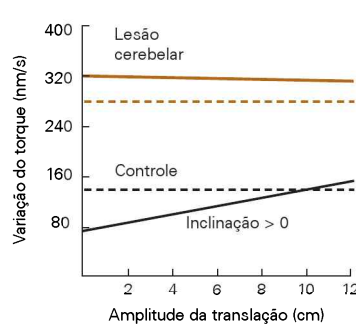
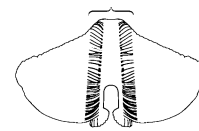
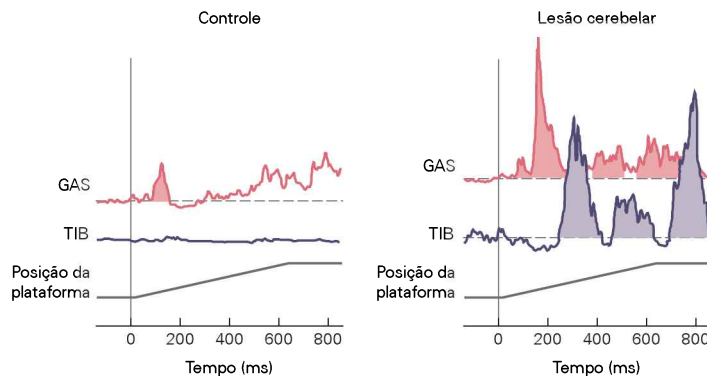



Figura 41-14 O espinocerebelo exerce uma função na adaptação das respostas posturais a condições que variam. O espinocerebelo é importante para a adaptação postural com base na experiência. Os pacientes com um distúrbio espinocerebelar podem utilizar informação sensorial imediata, mas não a experiência para ajustar as respostas posturais automáticas. (Adaptada, com permissão, de Horak e Diener, 1994.)

A. 1. Um sujeito está em pé sobre uma plataforma que se move horizontalmente; a velocidade é aumentada a cada tentativa. A manutenção do equilíbrio requer respostas dimensionadas à velocidade da plataforma, utilizando retroalimentação sensorial. Os ajustes em um sujeito com um distúrbio espinocerebelar têm o mesmo coeficiente de regressão (inclinação) que os em um sujeito-controle, mesmo que em cada tentativa as respostas sejam maiores e mais variadas que as no sujeito-controle. **2.** Quando os sujeitos são solicitados a se anteciparem e se adaptarem ao deslocamento da plataforma, os ajustes posturais do sujeito com distúrbio espinocerebelar estão comprometidos. Quando a amplitude da translação tem uma variação aleatória, as respostas são maiores, como se o sujeito esperasse uma grande translação. Quando tentativas com a mesma amplitude se repetem, um sujeito-controle aprende a prever a amplitude da perturbação e ajusta sua resposta. Ao contrário, um sujeito com lesão espinocerebelar não mostra melhora no desempenho; ele não consegue usar sua experiência adquirida em uma tentativa para ajustar suas respostas nas tentativas subsequentes. As respostas são exageradas, como se o sujeito sempre esperasse grandes deslocamentos.

B. As respostas posturais às perturbações repentinas são hipermétricas nos pacientes espinocerebelares. Neste experimento, os sujeitos mantêm-se em pé sobre uma plataforma que se move para trás (6 cm de amplitude a 10 cm/s). Em um sujeito-controle, o início do movimento causa uma pequena salva de atividade no gastrocnêmio (**GAS**), um extensor do tornozelo. Em um sujeito com lesão no lobo anterior do cerebelo, as respostas musculares estão supradimensionadas, com alternância das salvas de atividade entre o gastrocnêmio e seu antagonista, o tibial anterior (**TIB**).

posturais, mas mostra dificuldade em modificar suas respostas quando as condições mudam de forma repentina. Tal inflexibilidade postural é observada nas mudanças posturais iniciais. Por exemplo, quando um sujeito normal em pé sobre uma plataforma móvel muda da posição ereta para a sentada em um banco, o padrão de sua resposta postural automática ao movimento da plataforma para trás muda imediatamente. Como a atividade do músculo da perna não é mais necessária após a troca da posição ereta para a sentada, esse componente não é mais recrutado.

Ao contrário, um paciente com doença de Parkinson emprega o mesmo padrão de ativação muscular, tanto sentado como em pé (Figura 41-15). A terapêutica de substituição com L-DOPA não melhora a habilidade do paciente na mudança do esquema postural. Contudo, com a repetição das tentativas de mudança para a posição sentada, a atividade dos músculos da perna de-

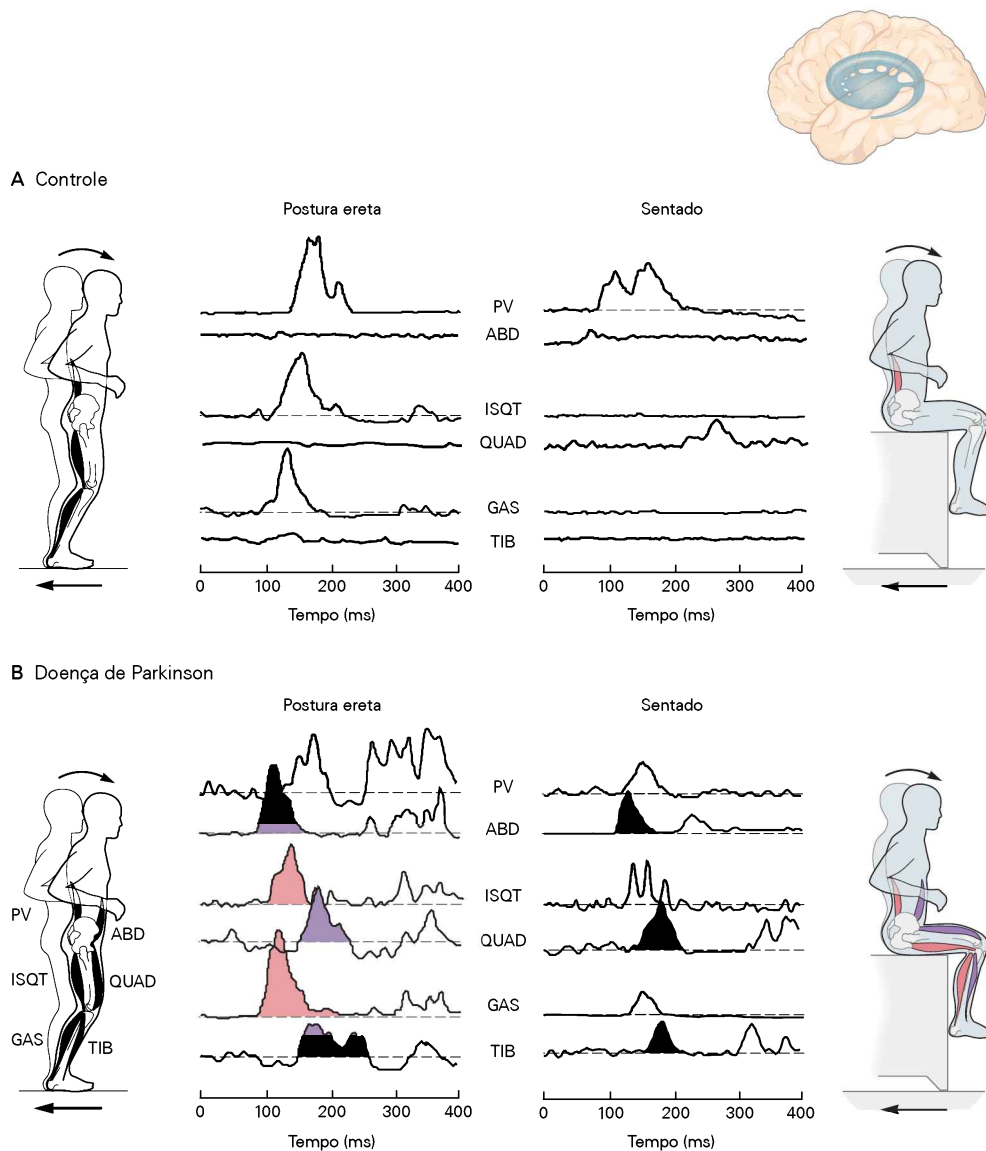



Figura 41-15 Os núcleos da base são importantes para a adaptação das respostas posturais mediante mudanças repentinas das condições iniciais. (Adaptada, com permissão, de Horak, Nutt e Nashner, 1992.)

A. Quando um sujeito normal muda da posição em pé para a sentada, ele modifica imediatamente sua resposta ao movimento de recuo da plataforma de sustentação. A resposta postural ao movimento enquanto permanece sentado não envolve os músculos da perna – o gastrocnêmio (**GAS**) e os isquiotibiais (**ISQT**) – mas ativa os músculos paravertebrais (**PV**) e com latência menor que na resposta ao movimento enquanto estava em pé. (**ABD**, abdominais; **QUAD**, quadríceps; **TIB**, tibial anterior.)

B. Um paciente com doença de Parkinson não suprime a resposta do músculo da perna na primeira tentativa após a troca da posição ereta para a sentada. A resposta postural desse sujeito é similar para ambas as posições iniciais: os músculos antagonistas (**roxo**) são ativados com os agonistas (**cor-de-rosa**).

saparece, mostrando que, com experiência suficiente, é possível a adaptação às respostas posturais. Um paciente com doença de Parkinson também tem dificuldade, sob instrução, em aumentar ou diminuir a magnitude de uma resposta postural, uma dificuldade que é consistente com a incapacidade de variar as representações cognitivas rapidamente.

Um paciente com um distúrbio dos núcleos da base tem problemas com o tônus postural e a geração da força, além de uma incapacidade de se adaptar a condições variáveis. A bradicinesia (lentidão do movimento) da doença de Parkinson reflete-se no desenvolvimento lento da força nas respostas posturais e na rigidez que se manifesta pela cocontração muscular. A administração de L-DOPA melhora de modo considerável a habilidade do paciente para gerar movimentos voluntários eficazes, assim como os ajustes posturais relacionados, como erguer-se na ponta dos pés e executar a marcha. Entretanto, nem a resposta postural automática a uma perturbação inesperada, nem a adaptação postural melhora com L-DOPA, sugerindo que essas funções envolvam vias não dopaminérgicas que são afetadas pela doença de Parkinson.

Os centros do córtex cerebral contribuem para o controle postural

Áreas do córtex cerebral influenciam a orientação postural e o equilíbrio, o que inclui tanto as respostas posturais automáticas como as antecipatórias. A maioria dos movimentos voluntários, os quais iniciam no córtex cerebral, requer ajustes posturais que devem ser integrados com o objetivo primário do movimento quanto à duração e à amplitude. Onde esta integração ocorre não está esclarecido.

O córtex cerebral tem mais controle sobre ajustes posturais antecipatórios do que sobre reações posturais automáticas. Contudo, estudos recentes usando eletrencefalograma (EEG) mostram que áreas do córtex cerebral são ativadas pela antecipação de uma perturbação postural antes que uma resposta postural automática seja iniciada. Esse achado é consistente com a ideia de que o córtex otimiza o controle do equilíbrio como parte do planejamento motor.

A área motora suplementar e o córtex parietotemporal têm sido relacionados com o controle postural. A área motora suplementar (ver Capítulo 38) provavelmente esteja envolvida com o ajuste postural antecipatório que acompanha os movimentos voluntários. O córtex parietotemporal parece integrar a informação sensorial e pode conter modelos internos para a percepção da verticalidade do corpo. Lesões do córtex insular podem dificultar a percepção da vertical visual, enquanto lesões do córtex parietal superior dificultam a percepção da vertical postural, e cada um desses defeitos pode prejudicar o equilíbrio quando se está em pé sobre uma base de sustentação instável.

O córtex sensório-motor recebe aferências somatossensoriais sinalizando as perturbações do equilíbrio e as respostas posturais. Entretanto, essa região não é essencial para os ajustes posturais automáticos. Jean Massion e colaboradores mostraram que lesão do córtex motor de gatos dificulta o levantamento do membro anterior provocado pelo leve toque durante o apoio, mas não abole o ajuste postural relacionado no membro anterior contralateral. Embora o córtex sensório-motor não seja responsável pelos ajustes posturais, ele deve ter uma função nesse processo.

Estudos comportamentais também têm indicado o envolvimento de processos corticais no controle postural. O controle da postura, assim como o controle do movimento voluntário, requer atenção. Quando os sujeitos devem pressionar um botão logo após uma pista visual ou auditiva ao mesmo tempo em que devem manter o equilíbrio, seu tempo de reação aumenta com a dificuldade da tarefa (p. ex., equilibrar-se em um pé só em comparação a estar sentado). Além disso, quando os sujeitos tentam realizar uma tarefa cognitiva enquanto estão mantendo a postura de forma ativa, o desempenho em ambas as ações pode diminuir. Por exemplo, quando um sujeito é solicitado a fazer contagem regressiva, de três em três, enquanto se sustenta em um pé só, tanto a tarefa cognitiva como o ajuste postural são prejudicados. Os aspectos temporais das respostas posturais automáticas a perturbações inesperadas são pouco afetados por interferência cognitiva.

O controle do equilíbrio também é influenciado pelo estado emocional, o que indica uma relação do sistema límbico com o controle postural. O medo de cair, por exemplo, pode aumentar o tônus postural e a rigidez, reduzir a amplitude da oscilação, aumentar a velocidade da oscilação e alterar as estratégias de equilíbrio em resposta às perturbações.

Ainda que as funções de áreas específicas do córtex cerebral no controle postural estejam muito indefinidas, não há dúvida de que o córtex seja importante para se aprender estratégias posturais novas e complexas. O córtex deve estar envolvido na evolução impressionante do equilíbrio e da orientação postural de atletas e dançarinos que utilizam a informação cognitiva e a orientação dos treinadores. De fato, o córtex cerebral está envolvido no controle postural sempre que o indivíduo mantém conscientemente o equilíbrio enquanto caminha em um chão escorregadio, ao ficar em pé em um ônibus em movimento ou ao servir mesas em um convés durante o balanço do navio.

Visão geral

Ainda que se esteja desatento de sua atividade, o sistema de controle postural está ativado durante a maioria das atividades cotidianas. Ajustes posturais automáticos previnem a queda quando forças externas perturbam o equilíbrio. Essas respostas não são reflexos simples, mas são padrões de ativação muscular extremamente organizados, flexíveis e adaptativos. Os ajustes posturais antecipatórios acompanham os movimentos voluntários para manter o equilíbrio e a orientação.

As aferências somatossensoriais, vestibulares e visuais contribuem concomitantemente para o controle postural para o equilíbrio e a orientação com níveis diferenciados de influência de acordo com as mudanças do ambiente. Muitas áreas do sistema nervoso integram aferências sensoriais para formar uma representação unificada da orientação e do movimento do corpo e do ambiente. Esse esquema corporal é utilizado para processar os ajustes posturais apropriados para se manter o equilíbrio.

O sistema postural é muito adaptativo, tanto a curto prazo, para otimizar o comportamento postural mediante um ambiente em constante mudança, como a longo prazo, para acomodar as mudanças na morfologia e na mecânica do corpo, causadas pelo crescimento, pelo desenvolvimento, pelo envelhecimento, por doenças e por lesões.

Jane M. Macpherson
Fay B. Horak

Leituras selecionadas

Brandt T. 1991. Man in motion—historical and clinical aspects of vestibular function—a review. Brain 114:2159–2174.

Dietz V. 1992. Human neuronal control of automatic functional movements—interaction between central programs and afferent input. Physiol Rev 72:33–69.

Horak FB, Macpherson JM. 1996. Postural orientation and equilibrium. In: LB Rowell and JT Shepherd (eds). *Handbook of Physiology*, Section 12 *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 255–292. New York: Oxford Univ. Press.

Horak FB, Shupert CL, Mirka A. 1989. Components of postural dyscontrol in the elderly: a review. Neurobiol Aging 10:727–738.

Macpherson JM, Deliagina TG, Orlovsky GN. 1997. Control of body orientation and equilibrium in vertebrates. In: PSG Stein,

S Grillner, Al Selverston, DG Stuart (eds). *Neurons Networks and Motor Behavior*, pp. 257–267. Cambridge, MA: MIT Press.
Massion J. 1994. Postural control system. Curr Opin Neurobiol 4:877–887.
Woollacott M, Shumway-Cook A. 2002. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. Gait Posture 16:1–14.
Zajac FE, Gordon ME. 1989. Determining muscle's force and action in multi-articular movement. Exer Sport Sci Rev 17:187–230.

Referências

Brandt T, Paulus W, Straube A. 1986. Vision and posture. In: W Bles, T Brandt (eds). *Disorders of Posture and Gait*, pp. 157–175. Amsterdam: Elsevier.
Burleigh AL, Horak FB, Malouin F. 1994. Modification of postural responses and step initiation: evidence for goal directed postural interactions. J Neurophysiol 72:2892–2902.
Cordo PJ, Nashner LM. 1982. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. J Neurophysiol 47:287–302.
Dunbar DC, Horak FB, Macpherson JM, Rushmer DS. 1986. Neural control of quadrupedal and bipedal stance: implications for the evolution of erect posture. Am J Phys Anthropol 69:93–105.
Gurfinkel VS, Levick YS. 1991. Perceptual and automatic aspects of the postural body scheme. In: J Paillard (ed). *Brain and Space*, pp. 147–162. Oxford: Oxford Univ Press.
Horak FB, Diener HC. 1994. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. J Neurophysiol 72:479–493.
Horak FB, Nashner LM. 1986. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. J Neurophysiol 55:1369–1381.
Horak FB, Nutt J, Nashner LM. 1992. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. J Neurol Sci 111:46–58.
Inglis JT, Horak FB, Shupert CL, Jones-Rycewicz C. 1994. The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. Exp Brain Res 101:159–164.
Inglis JT, Macpherson JM. 1995. Bilateral labyrinthectomy in the cat: effects on the postural response to translation. J Neurophysiol 73:1181–1191.
Lee WA, Michaels CF, Pai YC. 1990. The organization of torque and EMG activity during bilateral handle pulls by standing humans. Exp Brain Res 82:304–314.
MacKinnon CD, Winter DA. 1993. Control of whole body balance in the frontal plane during human walking. J Biomech 26:633–644.
Macpherson JM. 1988. Strategies that simplify the control of quadrupedal stance. 2. Electromyographic activity. J Neurophysiol 60:218–231.
Macpherson JM, Everaert DG, Stapley PJ, Ting LH. 2007. Bilateral vestibular loss in cats leads to active destabilization of balance during pitch and roll rotations of the support surface. J Neurophysiol 97:4357–4367.
Macpherson JM, Fung J. 1999. Weight support and balance during perturbed stance in the chronic spinal cat. J Neurophysiol 82:3066–3081.
Macpherson JM, Inglis JT. 1993. Stance and balance following bilateral labyrinthectomy. In: JHJ Allum, D Allum-Mecklenburg, F Harris, R Probst (eds). *Natural and Artificial Control of Hearing and Balance*, pp. 219–228. New York: Elsevier Science.
Maki BE, McIlroy WE, Fernie GR. 2003. Change-in-support reactions for balance recovery. IEEE Eng Med Biol Mag 22:20–26.
Massion J. 1979. Role of motor cortex in postural adjustments associated with movement. In: H Asanuma, V Wilson (eds). *Integration in the Nervous System*, pp. 239–260. Tokyo: Igaku-Shoin.
McMahon TA, Bonner JT. 1983. *On Size and Life*. New York: W.H. Freeman.
Mittelstaedt H. 1998. Origin and processing of postural information. Neurosci Biobehav Rev 22:473–478.
Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K, Matsuyama K. 1989. Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. Brain Res 505:66–74.
Peterka RJ. 2002. Sensorimotor integration in human postural control. J Neurophysiol 88:1097–1118.
Stapley PJ, Ting LH, Hulliger M, Macpherson JM. 2002. Automatic postural responses are delayed by pyridoxine-induced somatosensory loss. J Neurosci 22:5803–5807.
Stapley PJ, Ting LH, Kuifu C, Everaert DG, Macpherson JM. 2006. Bilateral vestibular loss leads to active destabilization of balance during voluntary head turns in the standing cat. J Neurophysiol 95:3783–3797.
Ting LH, Macpherson JM. 2005. A limited set of muscle synergies for force control during a postural task. J Neurophysiol 93:609–613.

42

Cerebelo

O CEREBELO CONSTITUI SOMENTE 10% do volume total do encéfalo, mas possui mais da metade dos neurônios encefálicos. A estrutura compreende uma série de unidades repetidas, muito regulares, cada uma contendo o mesmo microcircuito básico. Diferentes regiões do cerebelo recebem projeções de diferentes partes do encéfalo e da medula espinal e projetam-se para diferentes componentes dos sistemas motores. No entanto, a similaridade da citoarquitetura e da fisiologia em todas as regiões do cerebelo indica que as diferentes regiões cerebelares realizam processamentos similares em aferências distintas.

Os sintomas das lesões cerebelares em seres humanos e em animais experimentais fornecem a nítida impressão de que o cerebelo participe do controle do movimento. Dessa forma, esses sintomas serão descritos, pois seu conhecimento leva a conjeturar sobre a função exata do cerebelo no controle do comportamento, além de ser de importância crucial para a clínica. O objetivo da pesquisa sobre o cerebelo é compreender como as conexões e a fisiologia dos neurônios cerebelares definem a função do cerebelo. Assim, a maior parte deste capítulo trata dos fundamentos da anatomia e da fisiologia cerebelar.

Finalmente, existe uma relação entre o processamento cerebelar e os conceitos mais teóricos de "modelos internos" do controle motor (ver Capítulo 33). Um preceito da pesquisa cerebelar moderna é que essas representações internas do mundo exterior sejam efetuadas no cerebelo. O cerebelo poderia ajustar o desempenho motor utilizando suas capacidades de aprendizado na alteração dos modelos

internos para corresponder às mudanças nos efetores motores no meio externo. Assim, no final deste capítulo, são discutidos o aprendizado cerebelar e sua possível relação com os modelos internos.

As doenças cerebelares possuem sintomas e sinais distintos

As disfunções do cerebelo humano resultam em distúrbios do movimento normal, descritos originalmente por Joseph Babinski em 1899 e por Gordon Holmes na década de 1920. Esses distúrbios estão em evidente contraste com as paralisias causadas por lesões do córtex cerebral. A estrutura e a função cerebelar normal ainda não podem ser associadas aos sintomas de lesão cerebelar em seres humanos, mas o fato de que os movimentos são prejudicados em vez de serem abolidos e a natureza desses distúrbios são pistas importantes sobre a função cerebelar.

Os distúrbios cerebelares manifestam-se em quatro sintomas. O primeiro é a *hipotonia*, uma resistência diminuída aos deslocamentos passivos dos membros. Considera-se que a hipotonia também esteja relacionada aos chamados "reflexos pendulares". A perna normalmente fica em repouso logo após o reflexo patelar resultante da percussão com o martelo no tendão patelar. Contudo, nos pacientes com doença cerebelar, a perna pode oscilar como um pêndulo cerca de oito vezes antes de voltar à posição de repouso.

O segundo sintoma é a *astasia-abasia*, uma incapacidade de permanecer em pé parado ou caminhar. A astasia é a incapacidade de manter a postura estável de um membro ou do corpo em suas diversas articulações. A abasia é a incapacidade de manter-se em posição ereta contra a gravidade. Quando estão sentados ou em pé, muitos pacientes com disfunções cerebelares compensam com o posicionamento afastado dos pés, uma tentativa para estabilizar o equilíbrio aumentando a base de sustentação (ver Capítulo 41). Eles movimentam as pernas de forma irregular e frequentemente caem.

O terceiro sintoma é a *ataxia*, a execução anormal dos movimentos voluntários que envolvem muitas articulações, caracterizada por falta de coordenação. Os pacientes têm dificuldade em iniciar as respostas com os membros afetados e em controlar a extensão de um movimento (dismetria) e a frequência e a regularidade de movimentos repetidos (Figura 42-1). Essa última deficiência, descrita pela primeira vez por Babinski, é mais facilmente demonstrada quando um paciente tenta realizar movimentos alternados rápidos, como tocar de forma alternada o dorso e a palma de uma das mãos na palma da outra. Os pacientes não podem manter um ritmo regular ou produzir a mesma quantidade de força, um sinal referido como *disdiadococinesia* (do grego, movimentos alternados prejudicados). Holmes também observou que os pacientes cometem erros no padrão temporal dos componentes dos movimentos multiarticulados (decomposição do movimento) e costumam falhar em firmar as articulações proximais contra as forças geradas pelos movimentos das articulações mais distais.

O quarto sintoma de doença cerebelar é uma forma de tremor no final de um movimento, quando o paciente tenta parar o movimento, mobilizando os músculos antagonistas. Esse *tremor de intenção* (ou *de ação*) é o resultado de uma série de correções errôneas do movimento. Uma vez que um movimento seja dirigido para a direção errada, as

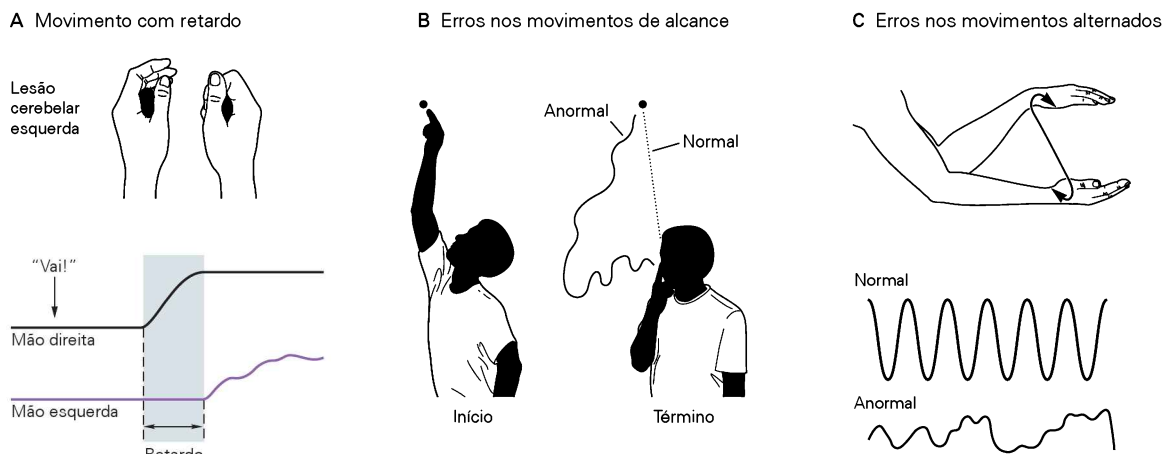



Figura 42-1 Déficits típicos observados nas doenças cerebelares.

A. Uma lesão do hemisfério cerebelar esquerdo retarda o início do movimento. O paciente é solicitado a fechar ambas as mãos ao mesmo tempo no momento em que for acionado um sinal de "vai!". A mão esquerda fecha-se mais tarde que a direita, como fica evidente nos registros do transdutor de pressão de um bulbo apertado pelo paciente.

B. Um paciente que move o braço da posição inicialmente erguida para tocar a ponta do nariz mostra falta de precisão no alcance e na direção (dismetria) e também move o ombro e o cotovelo de forma desconexa (decomposição do movimento). O tremor aumenta à medida que o dedo se aproxima do nariz.

C. Um sujeito é solicitado a fazer pronação e supinação do antebraço de modo alternado, enquanto flexiona e estende o cotovelo da forma mais rápida possível. Os traçados da posição da mão e do antebraço mostram o padrão normal dos movimentos alternados e o padrão irregular (disdiadococinesia) típico de distúrbio cerebelar.

tentativas para fazer as correções falham repetidamente e a mão oscila de forma irregular em torno do alvo em um característico *tremor terminal*. Esse comportamento sugere claramente que, em situações normais, o cerebelo é responsável pela organização temporal apropriada da sequência de ativação dos músculos agonistas e antagonistas e que a perda da precisão temporal resulta em movimentos que, embora iniciem na direção correta, não podem ser controlados ou levados a um final acurado.

Um aspecto nítido dos distúrbios cerebelares é a perda da natureza automática, inconsciente, da maioria dos movimentos, em especial para os atos motores constituídos de diversos movimentos sequenciais. Um dos pacientes de Holmes, com uma lesão do hemisfério cerebelar direito, relatou: "os movimentos do meu braço esquerdo são feitos subconscientemente, mas tenho que pensar em cada movimento do braço direito. Eu faço uma parada brusca para me virar e tenho que pensar antes de começar novamente". Em geral, o movimento é controlado perfeitamente por aferências e eferências cerebelares; com uma disfunção do cerebelo, o córtex cerebral aparentemente necessita assumir um papel mais ativo na programação dos detalhes das ações motoras.

O cerebelo possui várias regiões funcionalmente distintas

O cerebelo ocupa a maior parte da fossa craniana posterior. Ele é constituído de um manto externo de substância cinzenta (córtex cerebelar), substância branca interna e três pares de núcleos cerebelares: núcleo do fastígio, núcleo interposto (que se subdivide nos núcleos globoso e emboliforme) e núcleo denteado (Figura 42-2A).

O cerebelo está conectado com a face dorsal do tronco encefálico por três pares simétricos de pedúnculos: o *pedúnculo cerebelar inferior* (também chamado de corpo restiforme), o *pedúnculo cerebelar médio* (*brachium pontis*) e o *pedúnculo cerebelar superior* (*brachium conjunctivum*). A maioria dos axônios eferentes do cerebelo surge dos núcleos cerebelares e projeta-se pelo pedúnculo cerebelar superior. A principal exceção é um grupo de células de Purkinje do lobo floculonodular que se projeta aos núcleos vestibulares do tronco encefálico.

A superfície do cerebelo é muito pregueada, e as pregas dispostas em paralelo são chamadas de folhas (ou *folia*, em latim). Duas fissuras mais profundas transversais dividem o cerebelo em três lobos. A fissura primária na superfície dorsal separa o lobo anterior do posterior, que, juntos, formam o corpo do cerebelo (Figura 42-2A). A fissura posterolateral na superfície ventral separa o corpo do cerebelo do lobo floculonodular, menor que os demais (Figura 42-2B). Cada lobo se estende ao longo do cerebelo, desde a linha média até a extremidade mais lateral.

Na direção ortogonal, anterior-posterior, dois sulcos longitudinais delimitam três regiões do cerebelo: o *verme* na linha média e os *hemisférios cerebelares*, cada qual dividido nas regiões intermédia e lateral (Figura 42-2A).

O cerebelo também se divide em três áreas que possuem funções distintas nos diferentes tipos de movimentos: vestibulocerebelo, espinocerebelo e cerebrocerebelo (Figura 42-3). O *vestibulocerebelo* consiste no lobo floculonodular e é considerado a parte mais primitiva do cerebelo, estando presente nos peixes. Essa área recebe aferências vestibulares e visuais, projeta-se aos núcleos vestibulares no tronco encefálico e participa no equilíbrio, em outros reflexos vestibulares e nos movimentos oculares.

O *espinocerebelo* compreende o verme e as partes intermédias dos hemisférios, aparecendo mais tarde na filogenia. É chamado assim porque recebe aferências somatossensoriais e proprioceptivas da medula espinal. O verme recebe aferência visual, auditiva e vestibular, além de aferência somatossensorial da cabeça e das partes proximais do corpo. Ele se projeta por meio do *núcleo do fastígio* às regiões corticais e do tronco encefálico das quais se originam os sistemas descendentes mediais, que controlam os músculos proximais do corpo e dos membros. O verme regula a postura e a locomoção, além do movimento dos olhos. As partes intermédias dos hemisférios cerebelares também recebem aferência somatossensorial dos membros. Os neurônios dessa parte se projetam ao núcleo interposto, o qual provê aferências aos sistemas corticospinais e rubrospinais que controlam os músculos mais distais dos membros e dos dígitos.

O *cerebrocerebelo* compreende as partes mais laterais dos hemisférios cerebelares. Essas áreas são filogeneticamente mais recentes e são muito maiores em seres humanos e macacos antropomorfos do que nos demais primatas e nos felinos. Quase todas as aferências e eferências dessa região envolvem conexões com o córtex cerebral. A eferência é transmitida através do *núcleo denteado*, o qual se projeta aos córtices motor, pré-motor e pré-frontal. Os hemisférios laterais possuem muitas funções, mas parecem ter participação mais importante no planejamento e na execução do movimento. Eles também podem exercer certas funções cognitivas não relacionadas com o planejamento motor, como memória de trabalho. Existem, atualmente, algumas evidências de correlações implicando os hemisférios cerebelares com alguns aspectos da esquizofrenia (ver Capítulo 62) e com o autismo (ver Capítulo 64).

O microcircuito cerebelar tem uma organização distinta e regular

A organização celular do microcircuito cerebelar é notável, e uma das premissas das pesquisas do cerebelo é que os detalhes do microcircuito sejam indicações importantes sobre como o cerebelo funciona. As quatro principais características do microcircuito são descritas nas próximas quatro subseções.

Os neurônios do córtex cerebelar estão organizados em três camadas

As três camadas do córtex cerebelar possuem tipos distintos de neurônios e realizam diferentes processamentos (Figura 42-4).

A camada mais profunda, ou *camada granular*, é a das aferências. Ela possui um número enorme de células granulares, estimado em 100 bilhões, que aparecem em secções histológicas densamente agrupadas, com núcleos

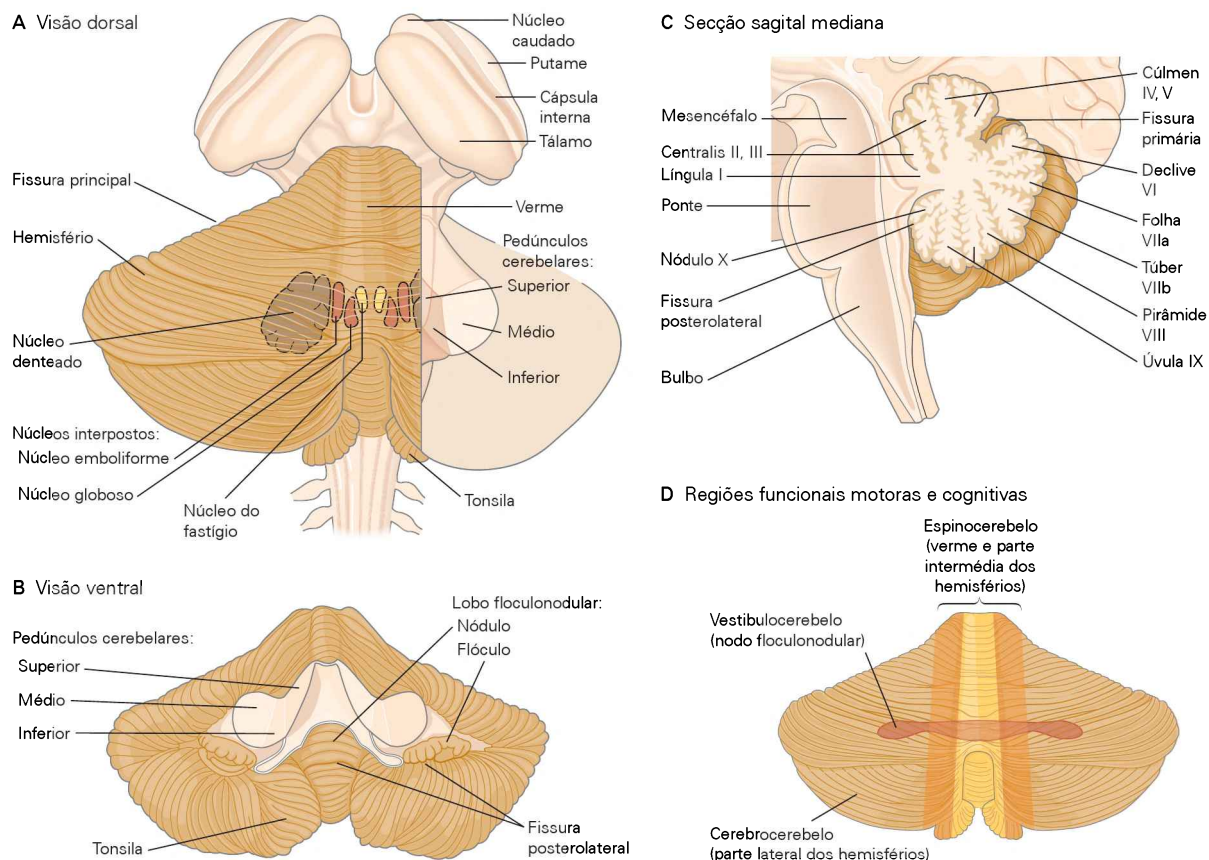



Figura 42-2 Aspectos macroscópicos do cerebelo. (Adaptada, com permissão, de Nieuwenhuys, Voogd e van Huijzen, 1988.)

A. Parte do hemisfério direito foi retirada para a visualização dos pedúnculos cerebelares subjacentes.

B. O cerebelo é mostrado separado do tronco encefálico.

C. Uma secção sagital mediana através do tronco encefálico e do cerebelo mostra a estrutura ramificada do cerebelo. Os lóbulos cerebelares estão representados com seus nomes em latim e numerais romanos segundo Larsell. (Reproduzida, com permissão, de Larsell e Jansen, 1972.)

D. Regiões funcionais do cerebelo. (Ver também Figura 42-3.)

pequenos e intensamente corados. Essa camada também contém uns poucos interneurônios de Golgi, maiores, e outros neurônios menos conhecidos, localizados em algumas regiões cerebelares, como as células de Lugaro, as células unipolares em escova e as células em candelabro. As fibras musgosas, uma das duas principais aferências ao cerebelo, terminam nessa camada. As terminações em forma de bulbo das fibras musgosas excitam as células granulares e os neurônios de Golgi nos complexos sinápticos chamados de *glomérulos cerebelares* (Figura 42-4). Como será visto adiante na discussão sobre os circuitos recorrentes do cerebelo, as células de Golgi inibem as células granulares.

A camada média, ou *camada das células de Purkinje*, é a das eferências do córtex cerebelar. Essa camada consiste em uma única lâmina de corpos celulares de Purkinje, que possuem de 50 a 80 μm de diâmetro. Os dendritos em formato de leque das células de Purkinje estendem-se em direção à camada molecular, onde recebem aferências do segundo maior tipo de fibras aferentes do cerebelo, as fibras trepadeiras, além de interneurônios inibitórios e excitatórios. Os axônios das células de Purkinje conduzem toda a eferência do córtex cerebelar, projetando-se aos núcleos cerebelares na camada branca subjacente ou aos núcleos vestibulares no tronco encefálico, com os quais estabelecem sinapses inibitórias, por meio da liberação de GABA (ácido γ-aminobutírico).

A mais externa, a *camada molecular*, é uma camada de processamento importante do córtex cerebelar. Ela contém os corpos celulares e dendritos de dois tipos de interneurônios inibitórios, as células estreladas e as células em cesta, além dos dendritos extensos das células de Purkinje. Essa camada também contém os axônios das células granulares, chamados de *fibras paralelas*, pois correm paralelos ao eixo longitudinal das folhas (ver Figura 42-4). Os dendritos espacialmente orientados dos neurônios de Purkinje cobrem uma extensa área na direção anterior-posterior, mas ocupam uma área muito estreita na direção medial-lateral. Devido ao fato de as fibras paralelas percorrerem a direção medial-lateral, elas estão orientadas perpendicularmente à arborização dendrítica das células de Purkinje. Dessa forma, cada célula granular pode potencialmente formar umas poucas sinapses com cada um de grande número de neurônios de Purkinje, enquanto fazem conexões de modo mais denso sobre uns poucos neurônios de Purkinje ao longo do trajeto ascendente dos axônios para a camada molecular.

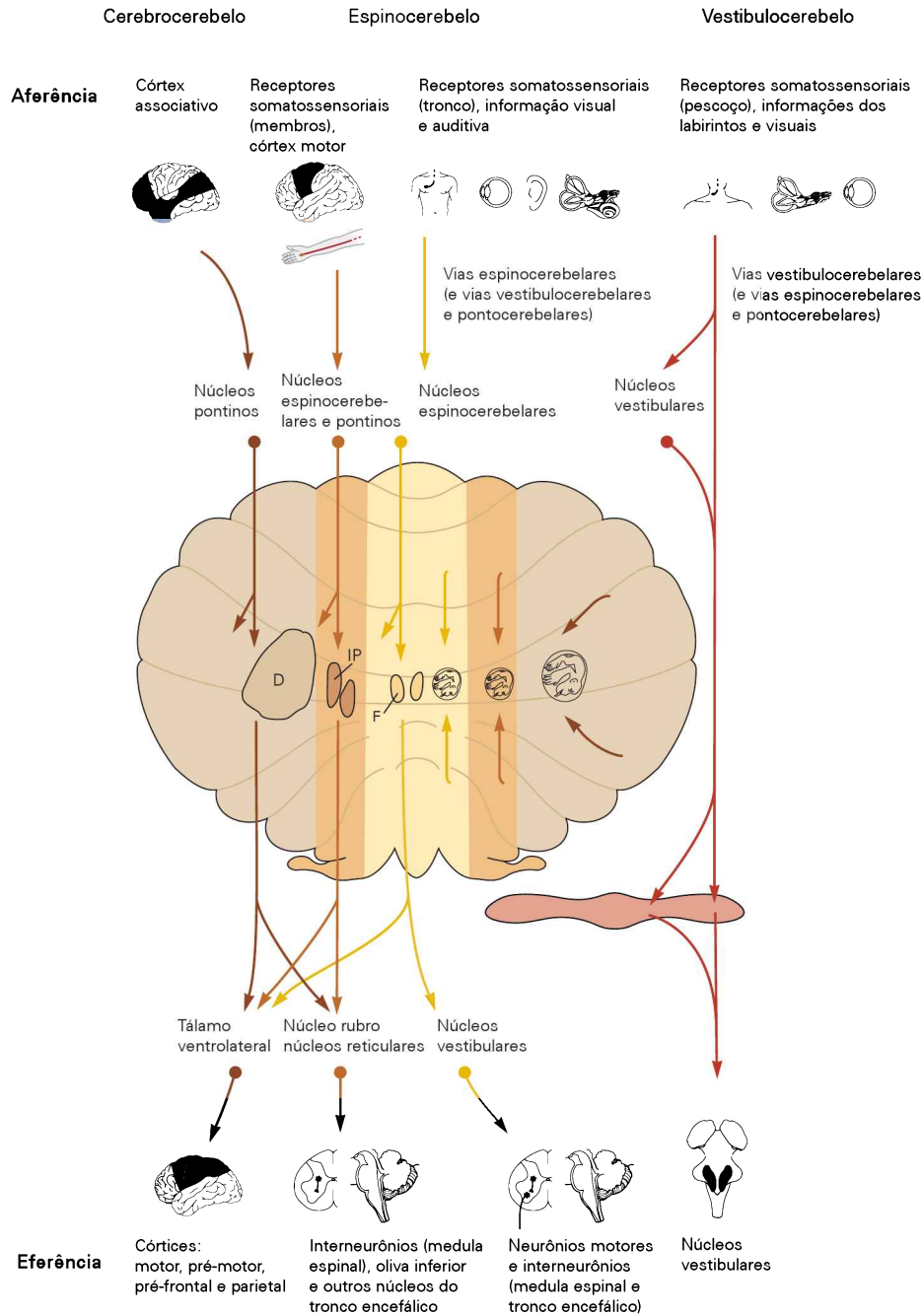



Figura 42-3 As três regiões funcionais do cerebelo têm diferentes aferências e diferentes alvos eferentes. Na figura, o cerebelo aparece desdobrado, e as setas mostram as aferências e as eferências das diferentes áreas funcionais. Os mapas corporais nos núcleos cerebelares baseiam-se em estudos com traçadores anatômicos e em registros unitários de primatas não humanos. (**D**, núcleo denteado; **IP**, núcleo interposto; **F**, núcleo do fastígio.) (Adaptada, com permissão, de Thach, 1980.)

Dois sistemas de fibras aferentes codificam a informação de maneira diferente

Os dois principais tipos de fibras aferentes do cerebelo, as fibras musgosas e as fibras trepadeiras, fazem sinapses excitatórias com neurônios cerebelares, mas terminam em camadas distintas do córtex cerebelar, produzindo diferentes padrões de disparo nos neurônios de Purkinje e, assim, provavelmente medeiem diferentes funções.

As *fibras musgosas* originam-se de corpos celulares na medula espinal e no tronco encefálico, levando informação sensorial da periferia, além de informação do córtex cerebral. Elas formam sinapses excitatórias nos dendritos das células granulares na camada granular (Figura 42-5). Cada célula granular recebe aferências de apenas umas poucas fibras musgosas, mas a arquitetura dos axônios das células granulares distribui amplamente a informação das fibras

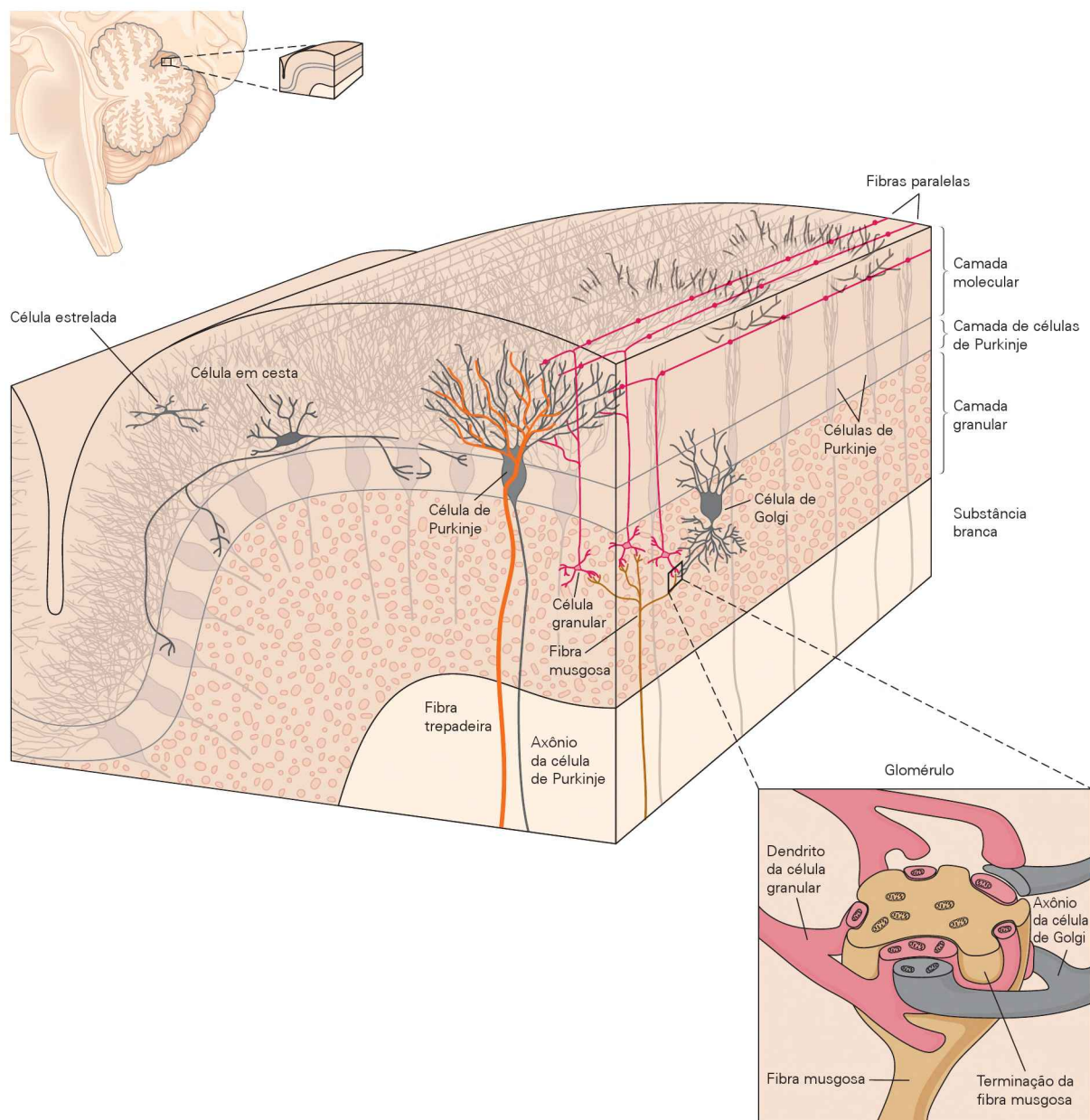



Figura 42-4 O córtex cerebelar contém cinco tipos de neurônios organizados em três camadas. Uma secção vertical de uma única folha cerebelar ilustra a organização geral do córtex cerebelar. O detalhe de um glomérulo cerebelar na camada granular também é mostrado. Um glomérulo é um complexo sináptico formado pela terminação axonal em forma de bulbo de uma fibra musgosa e os dendritos de várias células granulares e de Golgi. Mitocôndrias estão presentes em todas as estruturas do glomérulo, o que é consistente com sua elevada atividade metabólica.

musgosas para um grande número de células de Purkinje. A aferência das fibras musgosas é muito convergente; cada neurônio de Purkinje recebe em torno de 200.000 a 1 milhão de contatos sinápticos de axônios de células granulares.

As *fibras trepadeiras* originam-se do núcleo da oliva inferior e conduzem informação ao cerebelo tanto da periferia como do córtex cerebral. Elas são assim denominadas porque cada fibra envolve o corpo celular e as porções proximais dos dendritos de um neurônio de Purkinje como gavinhas de uma videira, fazendo numerosos contatos sinápticos (Figura 42-5). Cada fibra trepadeira faz contato com 1 a 10 neurônios de Purkinje, mas cada neurônio de Purkinje recebe aferência sináptica de somente uma fibra trepadeira. As terminações dessas fibras estão organizadas de maneira topográfica no córtex cerebelar; os axônios de grupos de neurônios olivares relacionados terminam em estreitas faixas parassagitais que se estendem ao longo das folhas. Os neurônios de Purkinje dentro de uma faixa, por sua vez, projetam-se para um mesmo grupo de neurônios dos núcleos cerebelares.

A conectividade muito específica do sistema de fibras trepadeiras faz nítido contraste com a massiva convergên-

cia e divergência de fibras musgosas e paralelas, o que sugere que o sistema de fibras trepadeiras seja especializado no controle preciso da atividade elétrica das células de Purkinje que tenham funções relacionadas.

As fibras trepadeiras e musgosas possuem diferentes efeitos sobre a atividade elétrica das células de Purkinje. As fibras trepadeiras têm uma influência poderosa singular. Cada potencial de ação de uma fibra trepadeira gera uma prolongada condutância de Ca^{2+} dependente de voltagem no soma e nos dendritos da célula de Purkinje pós-sináptica. Isso resulta em uma despolarização prolongada que produz uma espiga complexa: um potencial de ação de grande amplitude inicial seguido de uma salva de alta frequência de potenciais de ação de menor amplitude (Figura 42-5). Não está claro se essas espigas menores são transmitidas ao longo do axônio das células de Purkinje. Nos animais em vigília, as fibras trepadeiras geram de modo espontâneo espigas complexas em baixas frequências, raramente mais do que 1 a 3 por segundo. Quando estimuladas, elas disparam potenciais de ação isolados com relação temporal a eventos sensoriais específicos.

O sistema de fibras trepadeiras parece, portanto, especializado na detecção de eventos; a frequência de disparos leva pouca ou nenhuma informação. Embora elas não disparem frequentemente, o disparo sincronizado de diversas fibras trepadeiras as torna capazes de sinalizar os eventos importantes. A sincronia parece derivar em parte do fato de os neurônios do núcleo da oliva inferior estarem acoplados eletrotonicamente entre si.

As fibras paralelas, ao contrário, produzem somente potenciais excitatórios pequenos e breves. Esses potenciais difundem-se aos segmentos iniciais dos axônios, nos quais são geradas espigas simples que se propagam ao longo do axônio. Entretanto, são necessárias as aferências de muitas fibras paralelas para promover um efeito substancial sobre a frequência das espigas simples, pois cada potencial pós-sináptico é pequeno. Os neurônios de Purkinje dos animais em vigília emitem um fluxo constante de espigas simples, com frequências altas de disparos espontâneos como 100 por segundo, mesmo que o animal esteja calmamente sentado. Esses neurônios disparam a frequências ainda maiores, como várias centenas de espigas por segundo durante movimentos ativos dos olhos, dos braços e faciais, presumivelmente devido às sinalizações somatossensoriais e vestibulares entre outras sinalizações sensoriais que convergem às células granulares pelas fibras musgosas. Assim, o sistema de fibras musgosas codifica a magnitude e a duração dos estímulos periféricos ou dos comportamentos gerados centralmente, controlando a frequência de disparos das espigas simples das células de Purkinje.

Figura 42-5 Espigas simples e complexas registradas intracelularmente de uma célula de Purkinje. As espigas simples são produzidas pelas aferências das fibras musgosas (1), enquanto as espigas complexas são evocadas pelas sinapses das fibras trepadeiras (2). (Reproduzida, com permissão, de Martinez, Crill e Kennedy, 1971.)

Vias paralelas comparam sinalizações excitatórias e inibitórias

Um importante aspecto do circuito cerebelar é que as sinalizações excitatórias e inibitórias são comparadas tanto no córtex cerebelar como nos núcleos cerebelares. Nos núcleos cerebelares, as aferências inibitórias das células de Purkinje convergem com aferências excitatórias das fibras musgosas e trepadeiras (Figura 42-6).

O cerebelo está organizado como uma série de pequenos módulos similares, com estreitas relações entre todos os elementos de cada módulo. Em cada módulo, uma fibra musgosa afeta os neurônios nos núcleos cerebelares de duas maneiras: diretamente por sinapses excitatórias e indiretamente via córtex cerebelar pelas células inibitórias de Purkinje. Assim, a eferência inibitória das células de Purkinje modula as sinalizações excitatórias transmitidas pelas fibras musgosas aos núcleos cerebelares. Em quase todas as partes do cerebelo, as fibras trepadeiras também enviam colaterais excitatórios aos neurônios dos núcleos cerebelares.

No córtex cerebelar, as aferências excitatórias e inibitórias convergem sobre as células de Purkinje. As fibras paralelas excitam diretamente os neurônios de Purkinje, mas também os inibem indiretamente por meio de conexões dissinápticas dos interneurônios em cesta, estrelados e de Golgi. Os axônios curtos das células estreladas fazem contato com os dendritos das células de Purkinje vizinhas, enquanto os axônios longos das células em cesta seguem perpendiculares às fibras paralelas e fazem sinapses com o corpo celular das células de Purkinje (Figura 42-4). As células estreladas têm um efeito regulador inibitório sobre as células de Purkinje de maneira localizada, de modo que uma célula estrelada e a célula de Purkinje conectada a ela são ambas excitadas pelas mesmas fibras paralelas. As células em cesta, ao contrário, criam flancos de inibição nas células de Purkinje, os quais são excitados por feixes de fi-

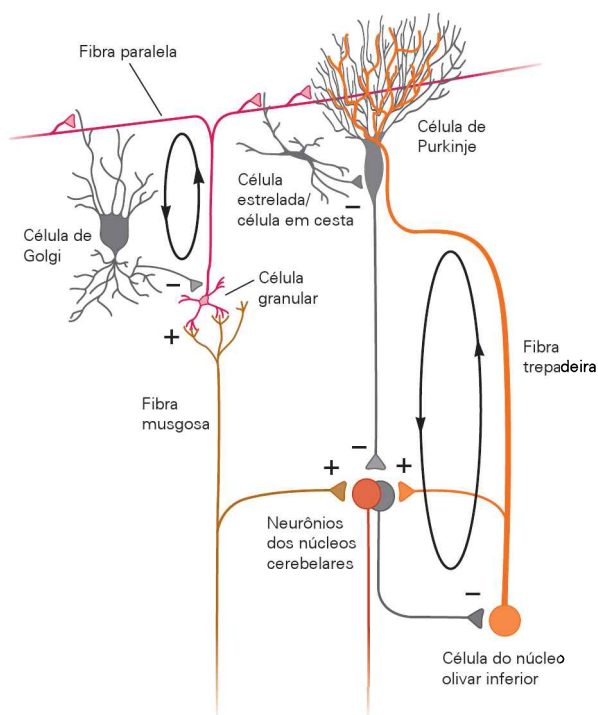



Figura 42-6 Organização sináptica do microcircuito cerebelar. Excitação e inibição convergem no córtex cerebelar e nos núcleos cerebelares. Circuitos recorrentes envolvem as células de Golgi do córtex cerebelar e o núcleo da oliva inferior, externo ao cerebelo. (Adaptada, com permissão, de Raymond, Lisberger e Mauk, 1996.)

Figura 42-7 O vestibulocerebelo e o verme controlam os músculos proximais e os membros extensores. O vestibulocerebelo (lobo floculonodular) recebe aferência do labirinto vestibular e projeta-se diretamente aos núcleos vestibulares. O verme recebe aferência do pescoço, do tronco, do labirinto vestibular, da retina e dos músculos extraoculares. Sua eferência está direcionada aos sistemas descendentes ventromediais do tronco encefálico, principalmente aos tratos reticulospinal e vestibulospinal e às fibras corticospinais que se projetam aos neurônios motores mediais. As conexões oculomotoras dos núcleos vestibulares foram omitidas para maior clareza do esquema.

bras paralelas, que envolvem essas terminações inibitórias, diferentes do feixe central que causa a inibição lateral.

Circuitos recorrentes ocorrem em vários níveis

De um modo geral, muitas partes do cerebelo formam circuitos ou alças recorrentes com o córtex cerebral, o qual se projeta ao cerebelo lateral através dos núcleos de retransmissão pontinos. O cerebelo lateral, por sua vez, projeta-se de volta ao córtex cerebral através de núcleos de retransmissão do tálamo. Esse circuito recorrente está organizado como várias alças fechadas paralelas, de modo que determinada parte do cerebelo se conecta reciprocamente com determinada parte do córtex cerebral. A Figura 42-7 mostra como o cerebelo se encaixa em circuitos motores maiores, desde o córtex cerebral até a medula espinal.

Outra alça recorrente envolve o cerebelo e o núcleo da oliva inferior, a origem de todas as fibras trepadeiras. Os núcleos cerebelares possuem neurônios inibitórios GABAérgicos que se projetam à oliva inferior. Se as aferências inibitórias oriundas dos núcleos cerebelares aumentam, então diminui a frequência de disparos dos neurônios da oliva inferior, o que reduz a aferência excitatória das fibras trepadeiras às células nucleares e às células de Purkinje. Isso permite a cada parte do cerebelo uma forma de regular suas próprias aferências das células trepadeiras (ver Figura 42-6), que é apenas outra entre as muitas maneiras de controles mútuos estabelecidos nos circuitos cerebelares. Uma questão interessante é que as fibras GABAérgicas dos núcleos cerebelares podem regular o acoplamento eletrotônico entre os neurônios da oliva inferior. Com a desconexão seletiva dos neurônios olivares por meio da inibição, o sistema nervoso pode ativar de modo sincronizado um grupo específico de neurônios de Purkinje.

A alça recorrente final está inteiramente contida no córtex cerebelar e envolve as células de Golgi. Cada célula de Golgi recebe aferências excitatórias das fibras paralelas, e suas terminações GABAérgicas fornecem aferências inibitórias às células granulares (Figura 42-6). O disparo da célula de Golgi suprime, assim, a excitação das células granulares pelas fibras musgosas e regula o disparo das fibras paralelas. Essa alça pode encurtar a duração das salvas das células granulares. De modo alternativo, poderia limitar a magnitude da resposta excitatória das células granulares

às aferências das fibras musgosas. Por exemplo, as respostas das células granulares poderiam ocorrer somente se certa quantidade de fibras musgosas estivesse ativada, ou apenas quando elas atingissem uma frequência limiar de disparos. Uma proposta atual é que as células de Golgi asseguram que apenas um pequeno número de células granulares esteja ativo a cada momento, gerando um *código esparso* na camada aferente do córtex cerebelar.

O vestibulocerebelo regula o equilíbrio e os movimentos oculares

O vestibulocerebelo, ou lobo floculonodular, recebe informação dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos, os quais detectam o movimento da cabeça e sua posição em relação à gravidade (Figura 42-3). A maior parte dessa aferência vestibular origina-se dos núcleos vestibulares do tronco encefálico. O vestibulocerebelo também recebe aferência visual pelas fibras musgosas, tanto dos núcleos pré-tectais, localizados no mesencéfalo, abaixo do colículo superior, quanto dos córtices visuais primário e secundário através dos núcleos pontinos e dos núcleos pré-tectais.

O vestibulocerebelo é a única divisão do cerebelo cuja eferência não passa pelos núcleos cerebelares e segue diretamente aos núcleos vestibulares no tronco encefálico. As células de Purkinje das porções mediais do vestibulocerebelo projetam-se ao núcleo vestibular lateral para modular os tratos vestibulospinais lateral e medial, os quais predominantemente controlam os músculos axiais e os extensores dos membros, para assegurar o equilíbrio durante o apoio e a marcha. Distúrbios dessas vias, seja por lesões ou doenças, prejudicam o equilíbrio.

Os neurônios de Purkinje das partes laterais do vestibulocerebelo projetam-se ao núcleo vestibular medial para controlar os movimentos dos olhos e coordenar os movimentos da cabeça e dos olhos (ver Capítulo 39). Essa parte antiga do cerebelo foi cooptada pela evolução para orientar o controle visual dos movimentos dos olhos. De fato, os déficits mais evidentes após lesões do vestibulocerebelo lateral estão no movimento de seguimento lento do olho para o mesmo lado da lesão. Um paciente com uma lesão no vestibulocerebelo lateral esquerdo pode seguir suavemente um alvo que esteja se movimentando para a direita, mas o movimento de seguimento para a esquerda é pobremente executado, utilizando movimentos predominantemente sacádicos (Figura 42-8A).

Os pacientes com lesões do vestibulocerebelo lateral mostram respostas oculares normais à rotação da cabeça, mas essas respostas não conseguem ser suprimidas com a fixação do olhar (Figura 42-8B). Se, por exemplo, um pa-

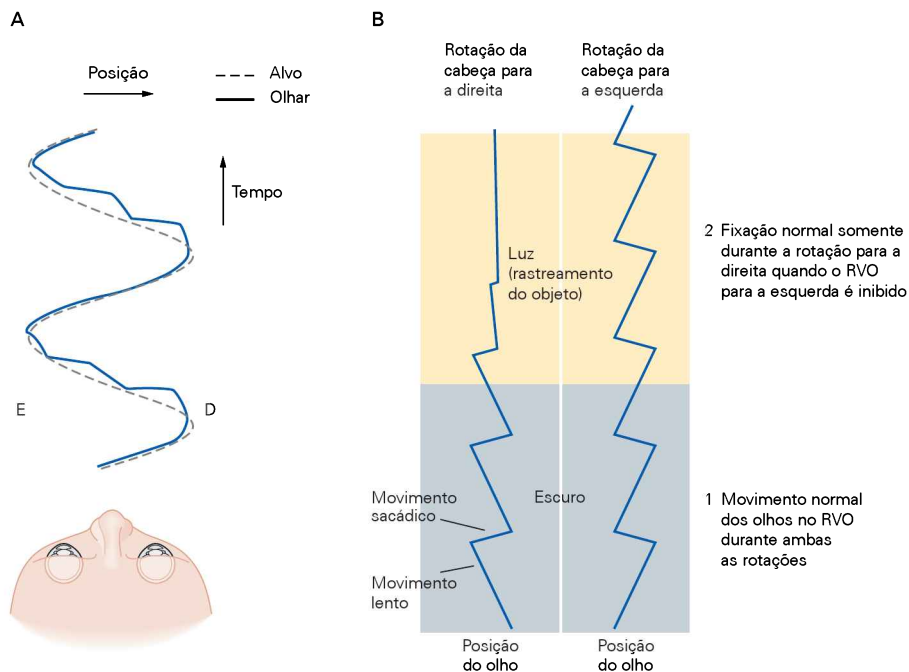



Figura 42-8 As lesões do vestibulocerebelo afetam muito os movimentos de seguimento lento dos olhos.
A. O movimento sinusoidal de um alvo é rastreado com movimentos de seguimento lento dos olhos à medida que o alvo se move da esquerda (**E**) para a direita (**D**). Com uma lesão do vestibulocerebelo esquerdo, o seguimento lento é intercalado por movimentos sacádicos quando o alvo se move da direita para a esquerda.
B. As respostas do mesmo paciente à estimulação vestibular são normais, mas a fixação do olhar em objetos está prejudicada durante as rotações para a esquerda. Cada traçado mostra os movimentos oculares evocados por rotação da cabeça enquanto o paciente fixa o olhar em um alvo que se move junto com ele, primeiro no escuro e depois com luz. (**1**) No escuro, os olhos mostram um reflexo vestíbulo-ocular (**RVO**) normal durante a rotação em ambos os sentidos: os olhos movem-se lentamente no sentido oposto ao da rotação da cabeça, sendo então reposicionados por movimentos sacádicos no mesmo sentido da rotação da cabeça. (**2**) Com luz, a posição dos olhos durante a rotação da cabeça para a direita é normal: a fixação no alvo é excelente, e o RVO fica inibido. Durante a rotação da cabeça para a esquerda, entretanto, o sujeito é incapaz de fixar o olhar no objeto, e o RVO não pode ser inibido.

ciente que esteja sentado em uma cadeira de um salão de barbeiro rotar para a direita no escuro, o reflexo vestíbulo-ocular causará o movimento lento dos olhos para a esquerda e movimentos sacádicos de reposicionamento para a direita. Se o paciente estiver em condições de boa luminosidade e visualizar um objeto preso à cadeira, ele poderá usar a fixação do olhar para suprimir os movimentos lentos reflexos. Contudo, se a rotação da cabeça ocorrer para a esquerda, o paciente não poderá fixar o olhar. Esse déficit em geral ocorre quando o vestibulocerebelo lateral é comprimido por um neuroma acústico, um tumor benigno que se desenvolve no oitavo (VIII) nervo craniano, ao longo de seu percurso diretamente sob o vestibulocerebelo lateral.

O espinocerebelo regula os movimentos do corpo e dos membros

O espinocerebelo compreende o verme e as partes intermediárias dos hemisférios cerebelares (ver Figura 42-2A).

A informação somatossensorial alcança o espinocerebelo por vias direta e indireta das fibras musgosas

O espinocerebelo recebe extensa aferência sensorial da medula espinal, principalmente dos receptores somatossensoriais que conduzem informação sobre tato, pressão e posição dos membros, através de várias vias diretas e indiretas. Essa aferência provê o cerebelo com diferentes dados sobre o estado em contínua mudança do organismo e de seu ambiente e permite estabelecer comparações entre os dois.

Vias diretas originam-se de interneurônios na substância cinzenta espinal e terminam como fibras musgosas no verme ou no espinocerebelo. As vias indiretas da medula espinal para o cerebelo terminam primeiro em neurônios de um dos vários núcleos pré-cerebelares da formação reticular do tronco encefálico: núcleo reticular lateral, núcleo reticular do tegmento da ponte e núcleo reticular paramediano.

Um princípio fundamental do processamento cerebelar pode ser apreciado com base em duas vias importantes dos interneurônios espinais. Os tratos espinocerebelares dorsal e ventral transmitem sinalizações da medula espinal diretamente ao córtex cerebelar, mas conduzem dois tipos diferentes de informação.

O *trato espinocerebelar dorsal* conduz informação somatossensorial dos receptores dos músculos e das articulações, provendo o cerebelo de retroalimentações sensoriais sobre as consequências do movimento. Essa informação é enviada se os membros forem movidos de modo tanto passivo quanto voluntário.

O *trato espinocerebelar ventral*, ao contrário, está ativado somente durante os movimentos ativos. As células que o originam recebem as mesmas aferências que os neurônios motores e os interneurônios espinais, e o trato transmite, assim, uma cópia eferente ou descarga corolária da atividade dos neurônios motores espinais que informa o cerebelo sobre o conjunto dos comandos dos movimentos que chegaram à medula espinal. Supõe-se que o cerebelo compare essa informação sobre o movimento planejado com o movimento real informado pelo trato espinocerebelar dorsal, com a finalidade de determinar se o comando motor deve ser modificado para alcançar o movimento desejado. Os tratos espinocerebelares dorsal e ventral fornecem aferências dos membros posteriores, enquanto os tratos espinocerebelares rostral e cuneocerebelar fornecem aferências similares das partes mais rostrais do corpo.

A ideia de que o cerebelo compare as consequências sensoriais reais e esperadas dos movimentos é demonstrada em estudos de vários sistemas de movimentos. À medida que um gato descerebrado caminha sobre uma esteira, por exemplo, a frequência de disparos dos neurônios dos tratos espinocerebelares dorsal e ventral é modulada de maneira rítmica em fase com o ciclo dos passos. Entretanto, quando as raízes dorsais são seccionadas, impedindo que os neurônios espinais recebam aferências periféricas moduladoras de acordo com o ciclo dos passos, os neurônios do trato espinocerebelar dorsal silenciam, enquanto o disparo dos neurônios do trato espinocerebelar ventral continua a ser modulado.

Os registros do vestibulocerebelo de macacos mostram que os neurônios de Purkinje comparam as aferências sensoriais vestibulares relacionadas à velocidade da cabeça com as aferências corolárias (reaferências) relacionadas à velocidade do movimento ocular. Os sinais de saída em espigas simples desses neurônios de Purkinje são modulados apenas quando os movimentos oculares forem diferentes daqueles esperados do reflexo vestíbulo-ocular. O cerebelo participa do controle do movimento ocular de seguimento lento apenas quando as vias reflexas do tronco encefálico não conseguem produzir sozinhas as eferências motoras desejadas.

O espinocerebelo modula os sistemas motores descendentes

Os neurônios de Purkinje do espinocerebelo projetam-se somatotopicamente para diferentes núcleos cerebelares que controlam vários componentes das vias motoras descendentes. Os neurônios do verme, tanto do lobo anterior como do posterior, enviam axônios ao núcleo do fastígio, o qual se projeta bilateralmente à formação reticular do tronco encefálico e aos núcleos vestibulares laterais, que se projetam diretamente à medula espinal (Figura 42-7).

O espinocerebelo fornece, portanto, aferências importantes aos componentes do tronco encefálico que constituem os sistemas descendentes mediais. Suas eferências são mais importantes para os movimentos do pescoço, do tronco e das partes proximais do braço do que para o pulso e os dedos e, também, regulam o equilíbrio e o controle postural durante tarefas motoras voluntárias. Como esses sistemas do tronco encefálico também recebem amplas aferências das vias descendentes e das vias sensoriais, considera-se que o cerebelo modula e desencadeia, mais do que controla, os comandos descendentes à medula espinal.

Os neurônios de Purkinje da parte intermédia dos hemisférios cerebelares projetam-se ao núcleo interposto. Alguns axônios do núcleo interposto passam pelo pedúnculo cerebelar superior e cruzam para o lado contralateral do encéfalo para terminarem na porção magnocelular do núcleo rubro. Os axônios do núcleo rubro cruzam novamente a linha média e descem à medula espinal (Figura 42-9). Outros axônios do núcleo interposto projetam-se rostralmente

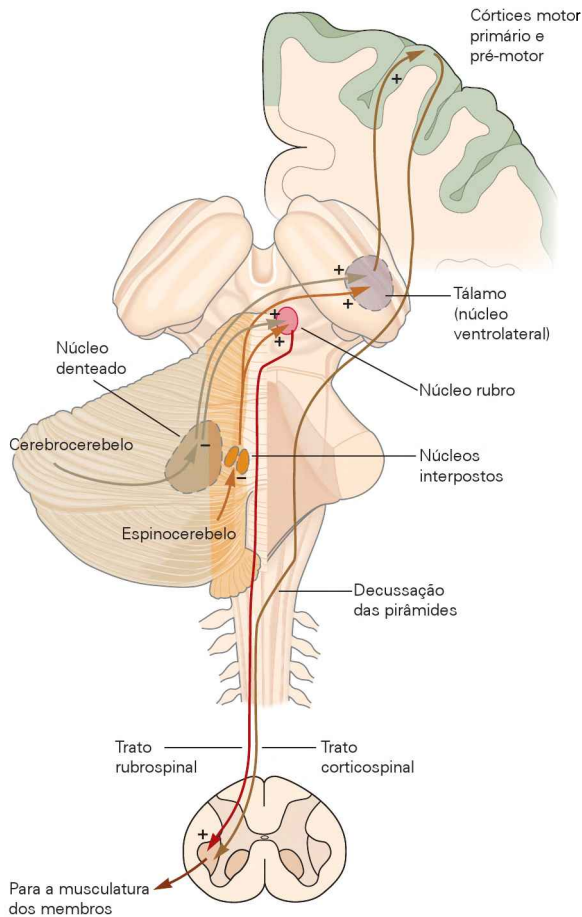



Figura 42-9 Os neurônios das partes intermédia e lateral dos hemisférios cerebelares controlam os músculos axiais e dos membros. A parte intermédia de cada hemisfério (espinocerebelo) recebe informação sensorial dos membros e controla os sistemas descendentes dorsolaterais (tratos rubrospinal e corticospinal) que atuam nos membros ipsilaterais. A área lateral de cada hemisfério (cerebrocerebelo) recebe aferência cortical via núcleos pontinos e influencia os córtices motor primário e pré-motor via núcleo ventrolateral do tálamo.

e terminam no núcleo ventrolateral do tálamo. Os neurônios do núcleo ventrolateral projetam-se às áreas do córtex motor primário que controlam os membros.

Por meio de ações sobre os neurônios que originam os sistemas rubrospinal e corticospinal, o cerebelo intermediário centra suas ações sobre a musculatura dos membros e axial. Como as eferências cerebelares cruzam a linha média duas vezes antes de alcançarem a medula espinal, lesões cerebelares causam distúrbios dos movimentos dos membros ipsilaterais à lesão.

O verme controla os movimentos sacádicos e os movimentos de seguimento lento dos olhos

O verme está envolvido no controle dos movimentos sacádicos e dos movimentos oculares de seguimento lento por meio das células de Purkinje dos lobos V, VI e VII (Figura 42-2C). As células disparam antes e durante tais movimentos, e as lesões dessas áreas causam déficits na acurácia de ambos os tipos de movimentos.

O verme talvez seja a única área do cerebelo responsável pelos movimentos sacádicos, mas parece compartilhar a responsabilidade pelos movimentos de seguimento lento com a parte lateral do lobo floculonodular. Os sinais de saída dos neurônios do verme relacionados com os movimentos sacádicos são transmitidos através de uma região muito pequena caudal do núcleo do fastígio para o gerador dos movimentos sacádicos na formação reticular. As vias neurais exatas para a orientação do movimento ocular de seguimento pelo verme não são conhecidas, mas envolvem mais retransmissões sinápticas do que as eferências da parte lateral do lobo floculonodular que alcançam os neurônios motores extraoculares através de duas sinapses. Uma ideia atual que está sendo investigada é que o verme também assume um papel no aprendizado motor que corrige os erros dos movimentos sacádicos e dos de seguimento lento.

A regulação espinocerebelar do movimento segue três princípios de organização

Além da confirmação de que lesões cerebelares nos animais resultam nos mesmos efeitos que nos seres humanos, os estudos em animais permitiram uma compreensão inicial da função do cerebelo em pessoas saudáveis e do motivo pelo qual as lesões do cerebelo têm os efeitos relatados.

Muitos experimentos que utilizam macacos têm obtido registros unitários dos potenciais de ação de neurônios dos núcleos interposto e denteado e do córtex cerebelar das porções intermédia e lateral durante os movimentos dos braços. Outros experimentos têm utilizado mecanismos de resfriamento ou substâncias que temporariamente inativam os neurônios para comparar aspectos específicos do comportamento motor em um cerebelo ativo e inativo. A partir desses experimentos, podem-se obter três conclusões básicas com relação à função do espinocerebelo.

A primeira é que tanto os neurônios de Purkinje como os neurônios dos núcleos cerebelares disparam intensamente nos movimentos voluntários. A eferência cerebelar está relacionada à direção e à velocidade do movimento. Os núcleos cerebelares estão somatotopicamente organizados em mapas dos diferentes membros e articulações, como os do córtex motor. Além disso, o intervalo entre o início da modulação dos disparos dos neurônios cerebelares e o movimento é notavelmente similar ao dos neurônios do córtex motor. Esse resultado enfatiza a participação do cerebelo nos circuitos recorrentes que operam de forma sincronizada com o córtex cerebral.

A segunda é que o cerebelo provê o controle antecipatório das contrações musculares para regular o padrão temporal do movimento. Em vez de aguardar a retroalimentação sensorial, a eferência cerebelar antecipa as contrações musculares que serão necessárias para a realização de um movimento de modo suave, acurado e rápido até seu final. Uma falha nesses mecanismos causa o tremor de intenção dos distúrbios cerebelares.

Normalmente um movimento rápido que envolve uma única articulação inicia com a contração de um músculo agonista e termina com a contração do antagonista no tempo apropriado. A contração do antagonista começa na fase inicial do movimento, muito antes do tempo que levaria para uma retroalimentação sensorial alcançar o en-

céfalo e, portanto, esta deve ser programada como parte do movimento. Contudo, quando os núcleos denteado e interposto são inativados de modo experimental, a contração do músculo antagonista sofre um retardo até que o membro tenha ultrapassado seu alvo. A contração programada que ocorre nos movimentos normais é substituída por uma correção por retroalimentação derivada da aferência sensorial. Essa correção, por si só, é dismétrica e resulta em outro erro, o qual necessita de um novo ajuste (Figura 42-10).

A terceira conclusão é que o cerebelo possui modelos internos dos membros que automaticamente levam em consideração a estrutura do membro. (Ver Capítulo 33 para a discussão sobre modelos internos.) Um modelo dinâmico acurado do braço, por exemplo, pode converter um objetivo final desejado em uma sequência de comandos apropriados no tempo e em magnitude para a contração muscular. Do mesmo modo, um modelo cinemático acurado da relação entre os ângulos da articulação e a posição do dedo pode especificar os ângulos articulares necessários para alcançar o objetivo final. Os registros obtidos da eferência do cerebelo forneceram evidência compatível com a ideia de que o cerebelo contém modelos cinemáticos e dinâmicos dos movimentos dos braços e dos olhos.

Os estudos dos movimentos dos pacientes com distúrbios cerebelares sugerem que os torques de interação de um membro multissegmentado estão representados por um modelo interno no cerebelo. Em função da estrutura do braço e do momento* que este desenvolve ao se movimentar, o movimento apenas do antebraço determina a força que move a parte superior do braço. Se um sujeito quiser flexionar ou estender o cotovelo sem mover o ombro, então os músculos que atuam sobre o ombro devem se contrair para prevenir seu movimento. Essas contrações que estabilizam a articulação do ombro ocorrem de modo quase perfeito nos sujeitos-controle, mas não nos pacientes com lesão cerebelar (Figura 42-11). Pacientes com ataxia cerebelar são incapazes de compensar os torques de interação das articulações. Eles experimentam dificuldades para controlar as interações inerciais entre os vários segmentos de um membro e maior falta de acurácia em movimentos com múltiplas articulações em relação a movimentos de uma única articulação.

Portanto, o cerebelo utiliza modelos internos para antecipar as forças que resultam das propriedades mecânicas de um membro em movimento e pode usar suas capacidades de aprendizado para personalizar os modelos internos, visando a antecipação dessas forças de modo acurado.

Uma pesquisa recente sugere que a excessiva variabilidade das eferências das células de Purkinje pode levar à ataxia, sugerindo que a regularidade da atividade cerebelar deve estar rigorosamente regulada para alcançar o movimento normal. Nos modelos animais, sintomas cerebelares aparecem quando o nocaute de certos canais iônicos faz com que os disparos das células de Purkinje se tornem excessivamente variáveis, embora a frequência média de disparos esteja inteiramente normal quando se estima uma média ao longo de muitas repetições de um movimento.

Figura 42-10 Os núcleos interpostos e denteados estão envolvidos no ajuste temporal preciso da ativação do agonista e do antagonista durante os movimentos rápidos. Os registros mostram a posição e a velocidade do braço e as respostas eletromiográficas dos músculos bíceps e tríceps de um macaco treinado durante um movimento rápido. Quando os núcleos cerebelares são inativados por resfriamento, a ativação do agonista (bíceps) torna-se mais lenta e mais prolongada. A ativação do antagonista (tríceps), que é necessária para terminar o movimento na posição correta, também fica atrasada e é prolongada, de modo que o movimento inicial ultrapassa a extensão apropriada. Retardos em fases sucessivas do movimento produzem oscilações similares ao tremor terminal observado em pacientes com lesão cerebelar.

As fibras paralelas são um mecanismo para a coordenação motora?

Um aspecto nítido da estrutura cerebelar é o feixe de fibras paralelas medial-lateral. As fibras paralelas estendem-se até 6 mm através da camada molecular e excitam os dendritos das células de Purkinje, em cesta, estreladas e de Golgi ao longo de seu percurso (ver Figura 42-4). Os axônios das células em cesta e estreladas criam flancos inibitórios ao longo das laterais dos feixes de fibras paralelas.

Uma ideia vigente é que a grande extensão das fibras paralelas permite que elas unifiquem a atividade de diferentes compartimentos cerebelares. As células de Purkinje projetam-se topograficamente aos núcleos cerebelares, cada um contendo um mapa completo das partes do corpo e dos músculos. Em cada mapa, a representação da cauda está localizada anteriormente, e a da cabeça, posteriormente, com os membros localizados medialmente, e o tronco, lateralmente. A longa trajetória das fibras paralelas poderia ligar diferentes partes do corpo em uma dimensão medial-lateral com diferentes combinações.

* N. de R.T. Aqui, "momento" refere-se à magnitude da força aplicada a um sistema rotacional.

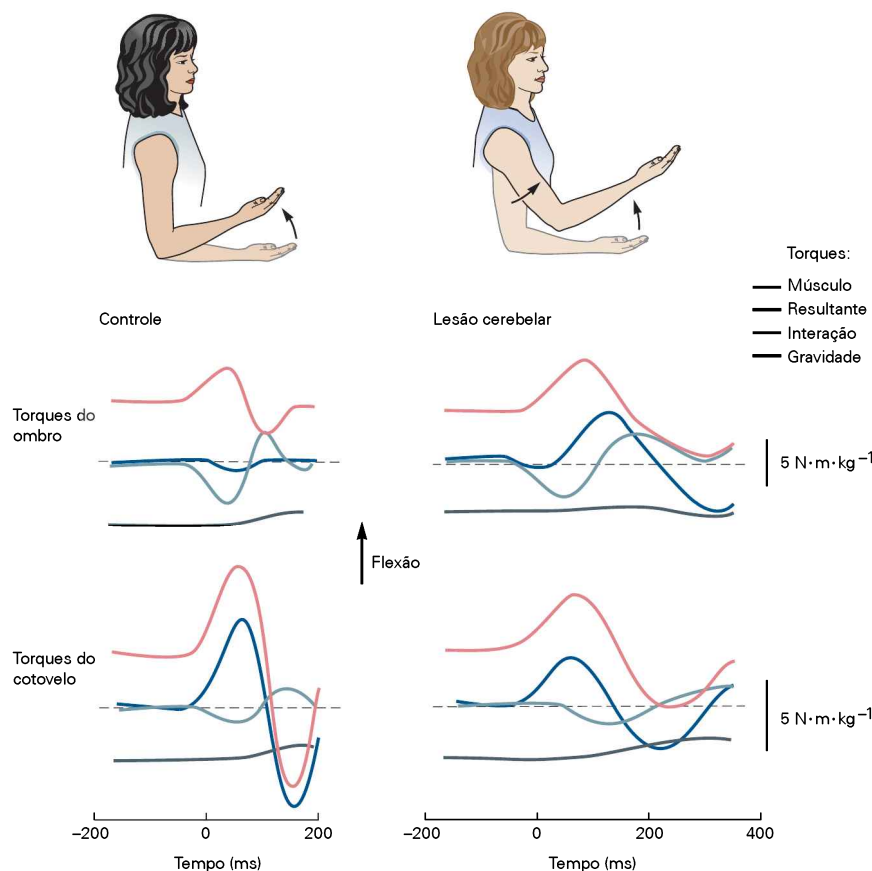



Figura 42-11 Falha na compensação para os torques de interação das articulações pode resultar da ataxia cerebelar. Os sujeitos flexionam os cotovelos enquanto mantêm os ombros estáveis. Tanto no controle como na paciente com lesão cerebelar, o torque resultante do cotovelo é grande, pois o cotovelo está em movimento. No sujeito-controle, ocorre relativamente pouco torque resultante no ombro, pois os torques de interação são automaticamente cancelados pelos torques musculares. Na paciente cerebelar, essa compensação falha; os torques musculares estão presentes, mas são inapropriados para cancelar os torques de interação. Como consequência, a paciente não pode flexionar o cotovelo sem causar uma grande perturbação na posição do ombro. (Adaptada, com permissão, de Bastian, Zackowski e Thach, 2000.)

Em ratos treinados para alcançar um alvo, por exemplo, as células de Purkinje ao longo do feixe medial-lateral de fibras paralelas disparam espigas simples simultaneamente e em precisa sincronia com o movimento. Pares de células de Purkinje que não estejam situadas ao longo do mesmo feixe excitatório não mostram tal sincronia. A sincronia pode unir os músculos que participam de movimentos amplos, que envolvam muitos músculos, sincronizando suas contrações.

A separação sagital do verme posterior em crianças, uma operação realizada para remover tumores do quarto ventrículo, surpreendentemente gera pouco déficit funcional. As crianças podem andar e subir escadas sem assistência ou anormalidade evidente e, também, elas podem pular em um pé só repetidamente quase tão bem quanto crianças saudáveis. Entretanto, ocorre um nítido déficit ao tentarem realizar a marcha "calcanhar-ponta dos pés"*. Sem apoio, elas caem após três passos. A discrepância entre o grande déficit nos passos e o pular em um pé só normal é notável, uma vez que ambos os movimentos requerem a integração das sensações vestibular, somestésica e visual. Essas observações significam que as fibras paralelas danificadas que cruzam no verme são essenciais para a coordenação das projeções bilaterais aos núcleos do fastígio.

* N. de R.T. Marcha em que o indivíduo coloca o calcanhar do pé que vai à frente encostado aos artelhos do pé que fica para trás.

O cerebrocerebelo está envolvido no planejamento do movimento

O cerebrocerebelo integra um circuito retroalimentar interno de nível superior que planeja o movimento e regula os programas motores corticais

As observações clínicas feitas por neurologistas e neurocirurgiões sugeriram inicialmente que, assim como para o restante do cerebelo, os hemisférios laterais (o cerebrocerebelo) estão relacionados basicamente com funções motoras. Entretanto, estudos clínicos e experimentais recentes indicam que os hemisférios laterais de seres humanos também possuem funções perceptivas e cognitivas. De fato, os hemisférios laterais são muito maiores nos seres humanos do que nos macacos, da mesma forma que, nos seres humanos, as regiões frontais do córtex cerebral estão muito expandidas.

Diferentemente de outras regiões do cerebelo, que recebem informação sensorial mais diretamente da medula espinal, os hemisférios laterais recebem aferência exclusivamente do córtex cerebral. Essa aferência cortical é transmitida através dos núcleos pontinos e do pedúnculo cerebelar médio ao núcleo denteado contralateral e à porção lateral do hemisfério contralateral (ver Figura 42-3).

Os neurônios de Purkinje do hemisfério lateral projetam-se ao núcleo denteado. A maioria dos axônios do denteado deixa o cerebelo através do pedúnculo cerebelar superior e termina em dois locais principais. Um deles é uma área ventrolateral do tálamo contralateral que também recebe aferências do núcleo interposto. Essas células talâmicas projetam-se aos córtices motor primário e pré-motor (ver Figura 42-9).

O segundo local onde os neurônios do núcleo denteado terminam é o núcleo rubro contralateral, especificamente em uma porção da área parvocelular do núcleo, distinta daquela que recebe aferência do núcleo interposto. Esses neurônios projetam-se ao núcleo da oliva inferior, que, por sua vez, projeta-se de volta ao cerebelo contralateral como fibras trepadeiras, formando, assim, um circuito em alça recorrente (ver Figura 42-6). Os neurônios da porção parvocelular do núcleo rubro, além de receberem aferências do núcleo denteado, também recebem aferências das áreas pré-motoras laterais. Com base em estudos de imagem cerebral, chegou-se a uma proposta elaborada de que essa alça envolvendo o córtex pré-motor, o cerebelo lateral e o trato rubrocerebelar participa do ensaio mental de movimentos e, talvez, do aprendizado motor (ver Capítulo 33).

As lesões do cerebrocerebelo causam distúrbios do planejamento motor e prolongam o tempo de reação

Na primeira metade do século XX, neurologistas identificaram dois distúrbios motores característicos de pacientes com lesão localizada no cerebrocerebelo: retardo variável na iniciação dos movimentos e irregularidades no padrão temporal dos componentes do movimento. Os mesmos déficits são encontrados em primatas com lesões do núcleo denteado.

Observações clínicas sugerem que o cerebrocerebelo tem função no planejamento e na programação dos movimentos da mão, e os registros da atividade dos neurônios do núcleo denteado em primatas confirmam essa ideia. Alguns neurônios do núcleo denteado disparam cerca de 100 ms antes do início de um movimento e até mesmo antes do disparo dos neurônios tanto do córtex motor primário como dos núcleos interpostos, que estão mais diretamente relacionados com a execução do movimento. O início dos disparos no córtex motor primário e, portanto, o início do movimento podem ser retardados de modo experimental com a inativação do núcleo denteado (Figura 42-10). Entretanto, o movimento é apenas atrasado, mas não abolido, demonstrando que o núcleo denteado não é absolutamente necessário para o início do movimento.

O cerebrocerebelo pode ter funções cognitivas sem relação com o controle motor

Quando os pacientes com lesões cerebelares tentam fazer movimentos regulares de bater de leve com as mãos ou os dedos, o ritmo é irregular e os movimentos são variáveis quanto à força e à duração. Com base em um modelo teórico sobre como são gerados os movimentos de bater de leve, Richard Ivry e Steven Keele inferiram que as lesões cerebelares mediais interferem somente com a execução acurada da resposta, enquanto as lesões cerebelares laterais interferem com a precisão temporal dos eventos seriados. Esse déficit na precisão temporal não está limitado aos eventos motores, afetando também a capacidade de julgar o tempo decorrido em tarefas puramente mentais ou cognitivas, como a capacidade de distinguir se um tom era mais curto ou mais longo que outro, ou se a velocidade de um objeto em movimento era maior ou menor que a de outro.

Essa demonstração de que o cerebelo é responsável por um processamento cognitivo independente da execução motora estimulou outros pesquisadores a investigarem as funções puramente cognitivas do cerebelo. Por exemplo, Steve Petersen, Julie Fiez e Marcus Raichle utilizaram tomografia por emissão de pósitrons para observar a atividade encefálica de pessoas durante uma leitura silenciosa, uma leitura em voz alta e a fala. Como esperado, as áreas do cerebelo envolvidas no controle dos movimentos da boca estavam mais ativas quando os sujeitos liam em voz alta do que quando liam em silêncio.

Em uma tarefa com maior carga cognitiva, os sujeitos foram solicitados a citar um verbo associado a um substantivo; um sujeito poderia responder "latir" se lesse a palavra "cão". Comparada com a leitura simples em voz alta, a tarefa produziu um aumento considerável da atividade no cerebelo lateral direito. Em concordância com esse estudo, um paciente com lesão do cerebelo direito não pode aprender uma tarefa de associação de palavras.

O imageamento por ressonância magnética funcional fornece a evidência de que o cerebelo lateral tem função em outras atividades cognitivas. Por exemplo, resolver um jogo de tabuleiro solitário ("resta um") envolve uma maior atividade do núcleo denteado e do cerebelo lateral do que a tarefa motora simples de mover os pinos no tabuleiro. O mais interessante é que a área ativa do núcleo denteado é a que recebe aferência da parte do córtex cerebral (área 46) envolvida com a memória de trabalho. O núcleo denteado parece ser especialmente importante no processamento da informação sensorial para as tarefas que requerem julgamentos espaciais e temporais complexos, os quais são essenciais para as ações motoras complexas e as sequências de movimentos.

O cerebelo participa do aprendizado motor

A atividade das fibras trepadeiras produz efeitos de longa duração na eficiência sináptica das fibras paralelas

Com base em modelos matemáticos da função cerebelar e nos aspectos notáveis do microcircuito cerebelar descrito anteriormente neste capítulo, David Marr e James Albus sugeriram de maneira independente, no início da década de 1970, que o cerebelo poderia estar envolvido no aprendizado de habilidades motoras. Com Masao Ito, eles propuseram que a aferência da fibra trepadeira aos

neurônios de Purkinje modifica a resposta dos neurônios às aferências das fibras musgosas e atua dessa forma por um período prolongado.

Uma evidência experimental subsequente tem sustentado essa teoria. Apesar da baixa frequência de seus disparos, as fibras trepadeiras modulam a aferência das fibras paralelas às células de Purkinje. Especificamente, as fibras trepadeiras podem induzir, de modo seletivo, *depressão de longa duração* nas sinapses entre os neurônios de Purkinje e as fibras paralelas que ficam ativadas ao mesmo tempo que as fibras trepadeiras. A depressão de longa duração foi analisada em fatias e culturas de cerebelo, em cujo procedimento é possível registrar potenciais pós-sinápticos das células de Purkinje após a estimulação das fibras trepadeiras e fibras paralelas. Muitos estudos têm revelado que a estimulação simultânea das fibras trepadeiras e fibras paralelas deprime as respostas das células de Purkinje a estimulações subsequentes das mesmas fibras paralelas, mas não à estimulação das fibras paralelas que não tinham sido estimuladas anteriormente com as fibras trepadeiras (Figura 42-12A). A depressão resultante pode durar minutos a horas.

Que efeitos funcionais poderiam resultar dessa depressão de longa duração? De acordo com as teorias de Marr e Albus, a modificação da intensidade de certas sinapses entre as fibras paralelas e as células de Purkinje configura ou corrige os movimentos oculares ou dos membros. Durante um movimento sem acurácia, as fibras trepadeiras respondem a erros específicos dos movimentos e deprimem a eficiência sináptica das fibras paralelas envolvidas nesses erros, ou seja, aquelas que foram ativadas com as fibras trepadeiras (Figura 42-12B). Com os sucessivos movimentos, as aferências das fibras paralelas que conduzem os comandos centrais imperfeitos são cada vez mais suprimidas, e emerge um padrão mais apropriado de atividade com espigas simples, até que o sinal de erro sinalizado pelas fibras trepadeiras finalmente desapareça.

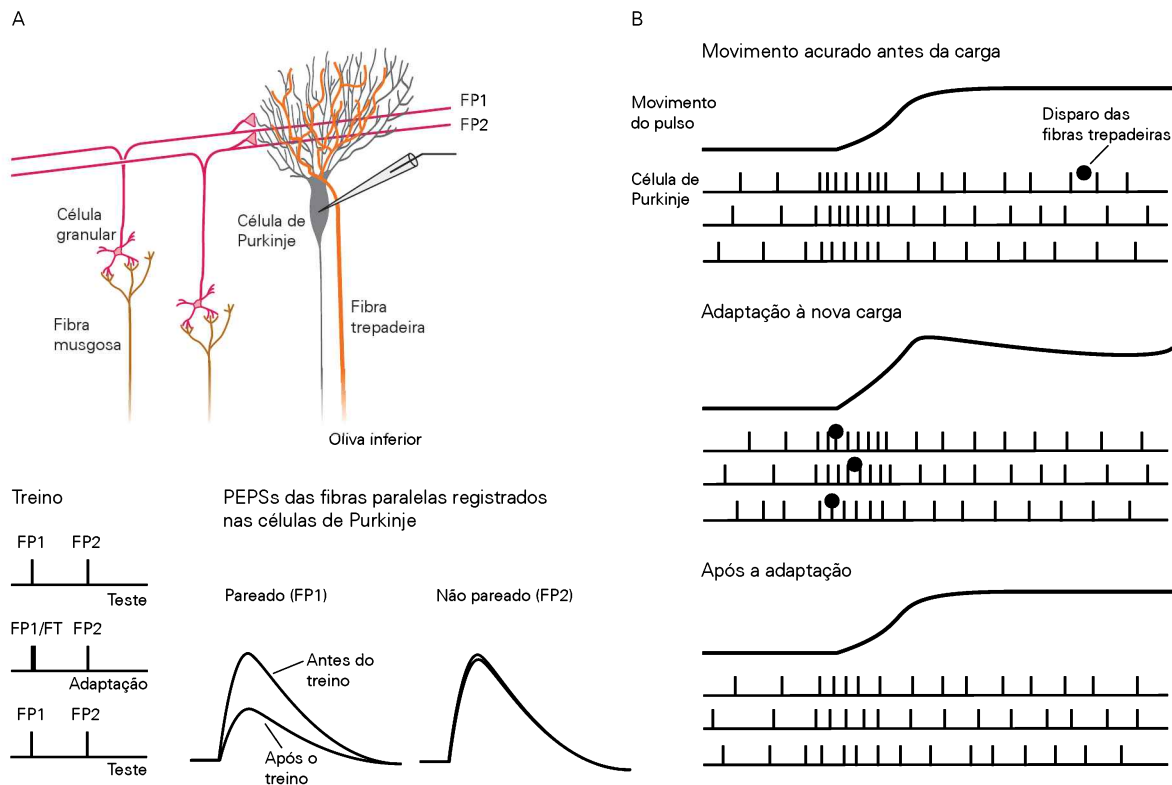



Figura 42-12 A depressão de longa duração da aferência sináptica das fibras paralelas às células de Purkinje é um dos mecanismos plausíveis para o aprendizado cerebelar.

A. Dois grupos diferentes de fibras paralelas e de fibras trepadeiras pré-sinápticas são estimulados eletricamente *in vitro*. A estimulação repetida de um grupo de fibras paralelas (**FP1**), no mesmo momento das fibras trepadeiras, produz uma redução de longa duração das respostas daquelas fibras paralelas à estimulação posterior. As respostas de um segundo grupo de fibras paralelas (**FP2**) não são deprimidas, pois elas não são estimuladas simultaneamente com as fibras trepadeiras pré-sinápticas. (**FT**, fibra trepadeira; **PEPS**, potencial excitatório pós-sináptico.) (Adaptada, com permissão, de Ito et al., 1982.)

B. Superior: Um movimento acurado do pulso de um macaco é acompanhado por uma salva de espigas simples em uma célula de Purkinje, seguido de disparos de uma única fibra trepadeira em uma tentativa. **Centro:** Quando o macaco deve realizar o mesmo movimento contra uma resistência distinta (adaptação), a atividade das fibras trepadeiras ocorre durante o movimento em cada tentativa, e o próprio movimento ultrapassa o alvo. **Inferior:** Após a adaptação, a frequência das espigas simples durante o movimento fica muito atenuada, e a fibra trepadeira não continuará ativa durante ou após o movimento. Essa é a sequência de eventos esperada se a depressão de longa duração do córtex cerebelar assumir uma função no aprendizado. A atividade da fibra trepadeira costuma ser baixa (1/s), mas aumenta durante a adaptação a uma nova carga. (Adaptada, com permissão, de Gilbert e Thach, 1977.)

O aprendizado ocorre em diversos sítios nos microcircuitos cerebelares

Os estudos iniciais do aprendizado cerebelar detiveram-se no reflexo vestíbulo-ocular, uma resposta coordenada que mantém os olhos fixos em um alvo durante a rotação da cabeça (ver Capítulo 40). O movimento da cabeça em uma direção é detectado pelo labirinto vestibular, o qual inicia os movimentos oculares na direção oposta para manter a imagem fixa na retina.

Quando seres humanos e animais experimentais usam lentes que mudam a dimensão da cena visual, o reflexo vestíbulo-ocular inicialmente falha em manter as imagens estáveis na retina, devido ao fato de a amplitude do reflexo ser inapropriada às novas condições. Contudo, após as lentes terem sido usadas por alguns dias, a amplitude do reflexo tornar-se-á progressivamente reduzida (quando os óculos diminuem a imagem) ou aumentada (para óculos que aumentam a imagem). A adaptação do reflexo vestíbulo-ocular pode ser bloqueada em animais experimentais por lesões da porção lateral do vestibulocerebelo, indicando que o cerebelo também tem um papel importante nessa forma de aprendizado, como discutido a seguir.

O condicionamento clássico da resposta de piscar o olho também depende de um cerebelo intacto. Nessa forma de aprendizado associativo, um estímulo neutro como um tom é tocado enquanto um jato de ar é dirigido à córnea, provocando o piscar do olho exatamente antes do fim do tom. Se esse paradigma for repetido muitas vezes, o sistema nervoso central aprende o potencial preditivo do tom, de maneira que apenas o tom passa a ser suficiente para causar o piscar do olho. Michael Mauk e colaboradores mostraram que o encéfalo também pode aprender sobre o padrão temporal do estímulo, de modo que o piscar dos olhos ocorra no tempo certo. É possível, ainda, aprender a piscar em diferentes tempos em resposta a tons de diferentes frequências.

O cerebelo também está envolvido no aprendizado de movimentos dos membros que dependem da coordenação olho-mão. A adaptação de tais movimentos pode ser demonstrada em pessoas que estejam usando lentes prismáticas que desviam o trajeto da luz para um lado. Quando uma pessoa arremessa dardos enquanto está utilizando as lentes prismáticas, que deslocam todo o campo visual para a direita, os lançamentos iniciais de dardos caem à esquerda do alvo, a uma distância proporcional ao grau do prisma. O sujeito gradualmente adapta-se à distorção por meio da prática, de modo que os dardos passam a acertar o alvo após cerca de 10 a 30 arremessos (Figura 42-13). Quando as lentes são removidas, a adaptação a elas persiste e os dardos caem à direita do alvo, aproximadamente na mesma distância que o erro inicial induzido pelo prisma. Os pacientes com lesão do córtex cerebelar ou da oliva inferior mostram um déficit grave ou são simplesmente incapazes de se adaptar nessa tarefa.

A extensa análise do cerebelo durante a adaptação do reflexo vestíbulo-ocular, o condicionamento clássico da resposta de piscar os olhos e os movimentos voluntários do braço levou a uma teoria coerente sobre o papel do cerebelo no aprendizado motor. O aprendizado não ocorre apenas no córtex cerebelar, como proposto por Marr, Albus e Ito, mas também nos núcleos cerebelares (Figura 42-14). A evidência disponível é compatível com a proposta conhecida há muitos anos de que as aferências das fibras trepadeiras fornecem sinalizações instrutivas que determinam mudanças na eficiência sináptica no córtex cerebelar.

A hipótese original do aprendizado no cerebelo está centrada na depressão de longa duração das sinapses das fibras paralelas com as células de Purkinje, um dos locais possíveis onde as fibras trepadeiras levam à plasticidade. Contudo, há outros sítios de plasticidade sináptica e celular por todo o microcircuito, em especial nos núcleos cerebelares. O aprendizado parece ocorrer por meio de mudanças sinápticas complementares no córtex e nos núcleos cerebelares. O cerebelo parece ser a máquina de aprendizado, como previam os primeiros pesquisadores, mas suas capacidades de aprendizado podem ser até maiores e mais amplamente distribuídas do que se imaginava.

Como exposto no Capítulo 33 e no início deste capítulo, muitas operações realizadas pelo sistema motor podem ter como base modelos internos. Se o encéfalo possui modelos internos das dinâmicas e cinemáticas do braço, por exemplo, então ele pode programar as sinalizações que geram os movimentos acurados. A plasticidade sináptica poderia ser o mecanismo que cria e mantém os modelos internos acurados. Uma função importante do aprendizado no cerebelo deve ser fornecer contínua afinação dos modelos internos no cerebelo. Por meio da retroalimentação sensorial para ajustar a função sináptica e celular, os modelos internos podem ser sintonizados para criar comandos que sejam rápidos, acurados e harmoniosos para os movimentos.

Visão geral

Enquanto as lesões em outros centros de processamento motor resultam em paralisia dos movimentos voluntários, as lesões do cerebelo resultam em grandes erros dos movimentos. Como ocorrem esses erros?

A organização das aferências e das eferências cerebelares indica que o cerebelo compara as sinalizações retroalimentares internas, que informam sobre o movimento planejado, com as sinalizações retroalimentares externas, que informam sobre o movimento real. Em uma escala de tempo muito pequena durante a execução do movimento, o cerebelo é capaz de gerar sinais de correção que ajudam a tornar os movimentos acurados. Essas sinalizações corretivas são pró-ações ou ações antecipatórias que atuam nos sistemas motores descendentes do tronco encefálico e do córtex cerebral. Quando esses mecanismos falham, devido a lesões cerebelares, o movimento mostra oscilações e tremores característicos.

O controle corretivo do movimento pelo cerebelo é complementado por contribuições cerebelares importantes para o aprendizado motor. Embora alguns aspectos de um movimento possam ser ajustados em tempo real durante sua execução, grande parte do movimento deve ser bem planejada de modo antecipado e, necessariamente, o

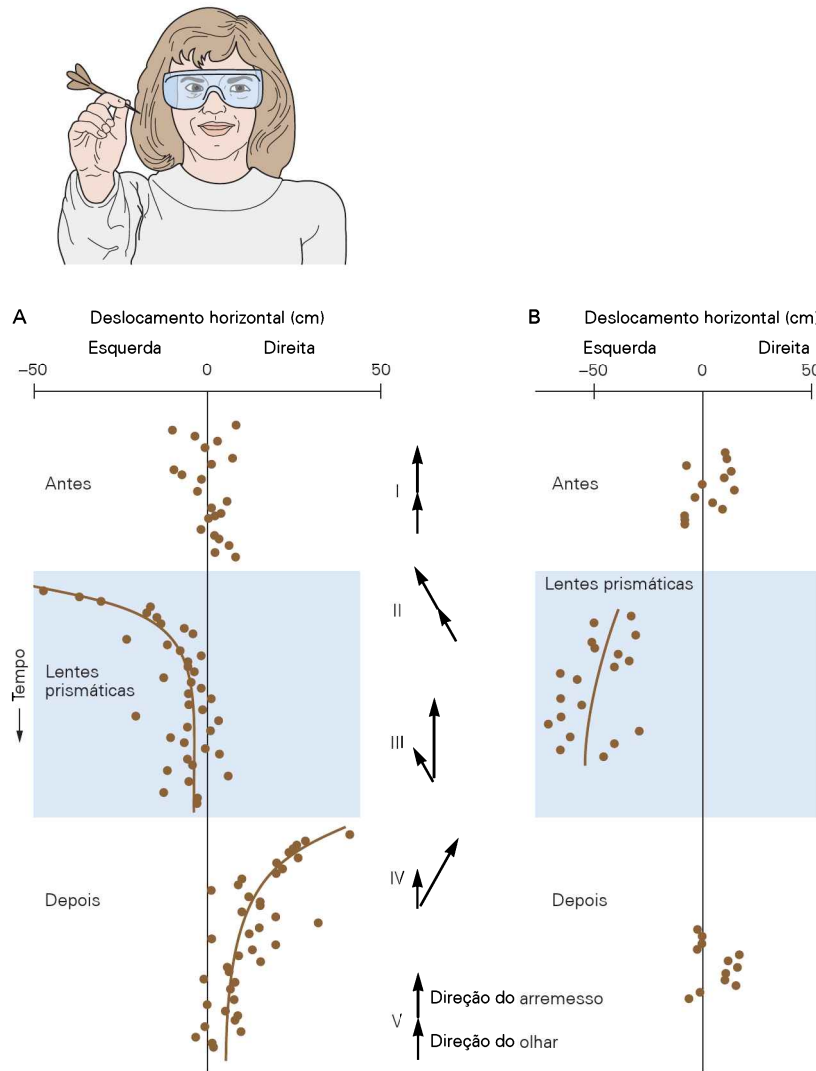



Figura 42-13 Ajuste da coordenação olho-mão para uma mudança nas condições ópticas. Uma pessoa utiliza lentes prismáticas que desviam o eixo óptico para a direita. Ela deve olhar para a esquerda acompanhando o desvio do trajeto da luz para ver o alvo diretamente à frente. (Adaptada, com permissão, de Martin et al., 1996a, 1996b.)

A. Sem as lentes prismáticas, a pessoa arremessa com boa acurácia. No primeiro arremesso no início da utilização da lente, o dardo é arremessado à esquerda do centro, pois a mão arremessa para onde estão direcionados os olhos. Com a prática, os arremessos tendem a se direcionar para a direita, afastando-se da posição para onde os olhos estão mirando. Após a remoção das lentes, a pessoa fixa o olhar no centro do alvo; o primeiro arremesso põe o dardo à direita do centro, afastado da posição para onde os olhos estão mirando. Subsequentemente, os arremessos tendem a orientar o dardo na direção do alvo. Os dados durante e após o uso das lentes prismáticas foram representados em curvas exponenciais. As direções da mirada e dos arremessos estão indicadas pelas **setas azuis** e **marrons**, respectivamente, à direita. A direção do olhar representada assume que a pessoa esteja com o olhar fixo no alvo. Antes de colocar as lentes prismáticas, a pessoa mira e arremessa na direção do alvo (**I**). Logo no início do uso das lentes, quando seu olhar está na direção do eixo da luz, desviado do alvo, ela arremessa na direção da mirada, longe do alvo (**II**). Após a adaptação às lentes, a pessoa direciona seu olhar ao eixo da luz, desviado do alvo, mas arremessa na direção do alvo (**III**). Imediatamente após a remoção das lentes prismáticas, ela direciona seu olhar exatamente ao alvo; seu arremesso adaptado está à direita da direção da mirada e à direita do alvo (**IV**). Após se recuperar da adaptação, a pessoa novamente passa a mirar e a arremessar na direção do alvo (**V**).

B. A adaptação falha em um paciente com infarto unilateral no território da artéria cerebelar inferior posterior que irriga o pedúnculo cerebelar inferior e a porção lateral inferior do córtex cerebelar posterior.

planejamento incorpora os ajustes dos programas motores com base no aprendizado. O cerebelo pode ter um papel no aprendizado motor por meio da habilidade das fibras trepadeiras em deprimir a atividade das fibras paralelas. Devido à sua baixa frequência de disparos, as fibras trepadeiras têm apenas uma capacidade modesta para transmitir a todo o momento mudanças nas informações sensoriais. Em vez disso, essas fibras podem estar envolvidas

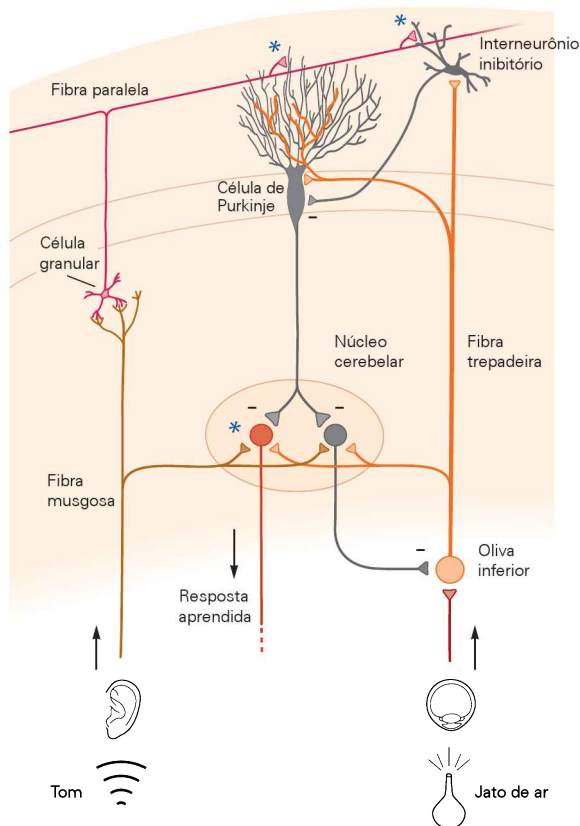



Figura 42-14 O aprendizado pode ocorrer no microcircuito cerebelar, tanto no córtex cerebelar como nos núcleos cerebelares. O diagrama tem como base o condicionamento clássico da resposta de piscar (combinação de um tom com um jato de ar), mas descreve igualmente bem a adaptação do reflexo vestíbulo-ocular quando as rotações da cabeça estão associadas ao movimento da imagem na retina (ver Capítulo 40). Os sítios de aprendizado estão assinalados com asteriscos. (Adaptada, com permissão, de Carey e Lisberger, 2002.)

na detecção de erro em um movimento e na alteração do programa para o próximo movimento.

Finalmente, o cerebelo parece ter uma função em algumas operações essencialmente mentais. Sob muitos aspectos, esses processamentos parecem similares às funções motoras cerebelares. Por exemplo, as diferentes regiões do hemisfério lateral parecem ser especialmente importantes para tipos de aprendizado tanto cognitivos como motores que dependam de prática repetida.

Stephen G. Lisberger
W. Thomas Thach

Leituras selecionadas

Adams RD, Victor M. 1989. *Principles of Neurology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill.

Ito M. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven.

Jansen J, Brodal A (eds). 1954. *Aspects of Cerebellar Anatomy*. Oslo: Grundt Tanum.

Kelly RM, Strick PL. 2003. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. J Neurosci 23:8432–8444.

Raymond JL, Lisberger SG, Mauk MD. 1996. The cerebellum: a neuronal learning machine? Science 272:1126–1131.

Referências

Adrian ED. 1943. Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. Brain 66:289–315.

Albus JS. 1971. A theory of cerebellar function. Math Biosci 10:25–61.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Recordings of neurones of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. Brain Res 43:272–275.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Origin of modulation in neurones of the ventral spinocerebellar tract during locomotion. Brain Res 43:276–279.

Barbour B. 1993. Synaptic currents evoked in Purkinje cells by stimulating individual granule cells. Neuron 11:749–769.

Bastian AJ, Martin TA, Keating JG, Thach WT. 1996. Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints. J Neurophysiol 176:492–509.

Bastian AJ, Mink JW, Kaufman BA, Thach WT. 1998. Posterior vermal split syndrome. Ann Neurol 44:601–610.

Bastian AJ, Zackowski KM, Thach WT. 2000. Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints? J Neurophys 83:3019–3030.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. II. Lesions of midline structures (vermis) and deep nuclei. J Comp Neurol 69:47–62.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. III. Lesions of hemispheres (neocerebellum). J Comp Neurol 69:63–87.

Carey M, Lisberger SG. 2002. Embarrassed but not depressed: eye opening lessons for cerebellar learning. Neuron 35: 223–226.

Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. 1988. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. N Engl J Med 318:1349–1354.

Eccles JC, Ito M, Szentagothai J. 1967. *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. New York: Springer.

Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. 1992. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. Brain 115:155–178.

Flament D, Hore J. 1986. Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria. J Neurophysiol 55:1221–1233.

Fortier PA, Kalaska JL, Smith AM. 1989. Cerebellar neuronal activity related to whole-arm reaching movements in the monkey. J Neurophysiol 62:198–211.

Frings M, Maschke M, Timmann D. 2007. Cerebellum and cognition—viewed from philosophy of mind. Cerebellum 12:1–7.

Gebhart AG, Petersen SE, Thach WT. 2002. The role of the posterolateral cerebellum in language. In SW Highstein and WT Thach (eds). *The Cerebellum: Recent Developments in Cerebellar Research*, pp. 318–333. New York: New York Academy of Sciences.

Ghasia FF, Meng H, Angelaki DE. 2008. Neural correlates of forward and inverse models for eye movements: evidence from three-dimensional kinematics. J Neurosci 28:5082–5087.

Gilbert PFC, Thach WT. 1977. Purkinje cell activity during motor learning. Brain Res 128:309–328.

Groenewegen HJ, Voogd J. 1977. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. I. Climbing fiber distribution in the vermis of cat cerebellum. J Comp Neurol 174:417–488.

Groenewegen HJ, Voogd J, Freedman SL. 1979. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. II. Climbing fiber distribution in the intermediate and hemispheric parts of cat cerebellum. J Comp Neurol 183:551–601.

Heck DH, Thach WT, Keating JG. 2007. On-beam synchrony in the cerebellum as the mechanism for the timing and coordination of movement. Proc Natl Acad Sci U S A 104:7658–7663.

Hoebeek FE, Stahl JS, van Alphen AM, Schonewille M, Luo C, Rutteman M, van den Maagdenberg AM, et al. 2005. Increased noise level of Purkinje cell activities minimizes impact of their modulation during sensorimotor control. Neuron 45:953–965.

Hore J, Flament D. 1986. Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. J Neurophysiol 56:123–136.

Ito M, Sakurai M, Tongroach P. 1982. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. J Physiol Lond 324:113–134.

Ivry RB, Keele SW. 1989. Timing functions of the cerebellum. J Cogn Neurosci 1:136–152.

Kim SG, Ugurbil K, Strick PL. 1994. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science 265:949–951.

Larsell O, Jansen J. 1972. *The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum: The Human Cerebellum, Cerebellar Connection and Cerebellar Cortex*. pp. 111–119. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.

Lisberger SG. 1994. Neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex of primates III. Computational and behavioral analysis of the sites of learning. J Neurophysiol 72:974–998.

Lisberger SG, Fuchs AF. 1978. Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of vestibulo-ocular reflex. I. Purkinje cell activity during visually guided horizontal smooth-pursuit eye movements and passive head rotation. J Neurophysiol 41:733–763.

Marr D. 1969. A theory of cerebellar cortex. J Physiol 202:437–470.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996a. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. Brain 119:1183–1198.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996b. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. Brain 119:1199–1211.

Martinez FE, Crill WE, Kennedy TT. 1971. Electrogenesis of the cerebellar Purkinje cell response in cats. J Neurophysiol 34:348–356.

McCormick DA, Thompson RF. 1984. Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. Science 223:296–299.

Medina JF, Lisberger SG. 2008. Links from complex spikes to local plasticity and motor learning in the cerebellum of awake-behaving monkeys. Nat Neurosci 11:1185–1192.

Nieuwenhuys T, Voogd J, van Huijzen C. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer.

Ohyama T, Nores WL, Medina JF, Riusech FA, Mauk MD. 2006. Learning-induced plasticity in deep cerebellar nucleus. J Neurosci 26:12656–12663.

Pasalar S, Roitman AV, Durfee WK, Ebner TJ. 2006. Force field effects on cerebellar Purkinje cell discharge with implications for internal models. Nat Neurosci 9:1404–1411.

Robinson DA. 1976. Adaptive gain control of vestibuloocular reflex by the cerebellum. J Neurophysiol 39:954–969.

Ryding E, Decety J, Sjöholm H, Stenberg G, Ingvar DH. 1993. Motor imagery activates the cerebellum regionally. A SPECT rCBF study with 99mTc-HMPAO. Brain Res Cogn Brain Res 1:94–99.

Strata P, Montarolo PG. 1982. Functional aspects of the inferior olive. Arch Ital Biol 120:321–329.

Thach WT. 1968. Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. J Neurophysiol 31:785–797.

Thach WT. 1975. Timing of activity in cerebellar dentate nucleus and cerebral motor cortex during prompt volitional movement. Brain Res 88:233–241.

Thach WT. 1980. The cerebellum In: Mountcastle, V (ed). *Medical Physiology*. pp. 837–858. St. Louis: C.V. Mosby Co.

Thach WT, Perry JG, Kane SA, Goodkin HP. 1993. Cerebellar nuclei: rapid alternating movement, motor somatotopy, and a mechanism for the control of muscle synergy. Rev Neurol 149:607–628.

Tseng YW, Diedrichsen J, Krakauer JW, Shadmehr R, Bastian AJ. 2007. Sensory prediction errors drive cerebellum-dependent adaptation of reaching. J Neurophysiol 98:54–62.

Vilis T, Hore J. 1977. Effects of changes in mechanical state of limb on cerebellar intention tremor. J Neurophysiol 40:1214–1224.

Voogd J, Bigar F. 1980. Topographical distribution of olivary and cortico nuclear fibers in the cerebellum: a review. In: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre (eds). *The Inferior Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology*, pp. 207–234. New York: Raven.

Yeo CH, Hardiman MJ, Glickstein M. 1984. Discrete lesions of the cerebellar cortex abolish the classically conditioned nictitating membrane response of the rabbit. Behav Brain Res 13:261–266.

43

Núcleos da base

A VISÃO TRADICIONAL DE QUE OS NÚCLEOS DA BASE assumem uma função no controle do movimento deriva principalmente do fato de as doenças dos núcleos da base, como Parkinson e Huntington, estarem associadas a marcantes distúrbios de movimento e da crença inicial de que os neurônios dos núcleos da base transmitissem suas eferências exclusivamente ao córtex motor via tálamo. Contudo, sabe-se atualmente que os núcleos da base se projetam também a áreas não motoras do córtex cerebral, constituindo um mecanismo pelo qual possam participar de diversas funções não motoras, e que as doenças dos núcleos da base estão associadas a distúrbios comportamentais e neuropsiquiátricos complexos.

Neste capítulo, primeiro será descrita a anatomia de cada um dos núcleos da base, sendo discutida, então, a função desses núcleos no contexto das redes maiores das quais participam. A descrição dos circuitos encefálicos nos quais os núcleos da base estão incorporados tem permitido aos pesquisadores uma melhor compreensão da fisiopatologia de algumas das principais doenças que afetam as funções dos núcleos da base. Esses estados patológicos são descritos na parte final do capítulo.

Os núcleos da base consistem em vários núcleos interconectados

Os núcleos da base são constituídos por quatro estruturas principais: estriado, globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico (Figura 43-1).

O *estriado* está separado pela cápsula interna em núcleo caudado e putame. Ele é a principal estrutura para aferências aos núcleos da base, recebendo projeções proeminentes do córtex cerebral, do tronco encefálico e do tálamo. O *globo pálido* consiste em dois núcleos separados, o segmento externo e o interno (ou lateral e medial, respectivamente), cada qual com conexões e funções distintas. O segmento interno é uma das principais estruturas eferentes dos núcleos da base, enquanto o externo faz parte da circuitaria intrínseca dos núcleos da base.

A *substância negra* inclui dois núcleos separados, a parte compacta e a parte reticular. Com porções da área tegmentar ventral e de outras áreas do mesencéfalo, a parte compacta, ou porção dorsomedial da substância negra, contém células dopaminérgicas que se projetam de forma maciça ao estriado e aos demais núcleos da base. A parte reticular, ou porção ventrolateral da substância negra, é o outro núcleo

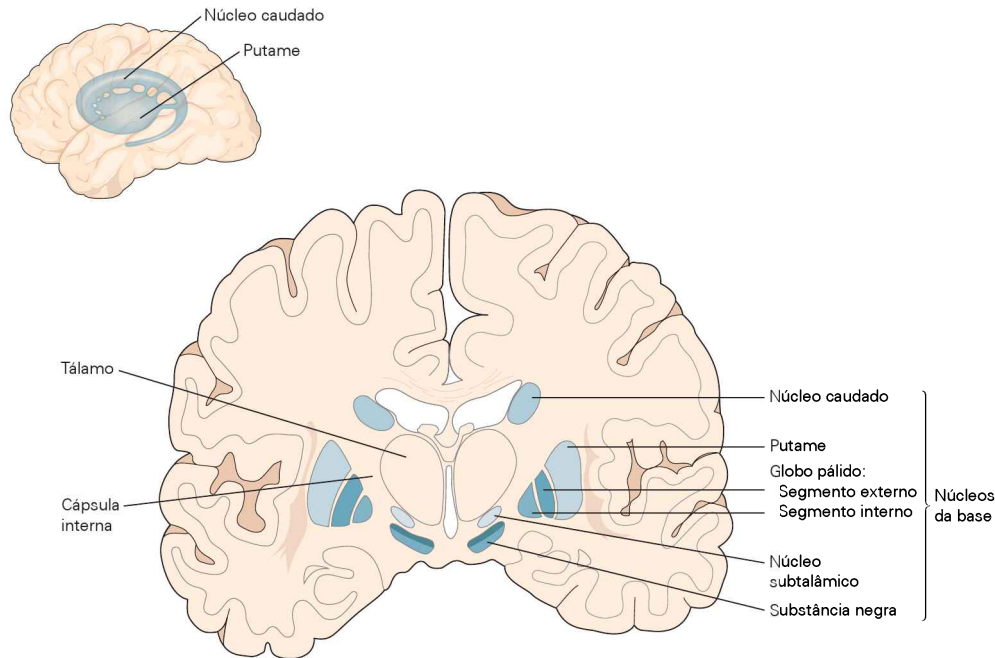



Figura 43-1 **Núcleos da base e estruturas circundantes.** Os núcleos da base estão identificados à direita da secção coronal. (Adaptada, com permissão, de Nieuwenhuys, Voogd e van Huijzen, 1981.)

eferente principal dos núcleos da base. De fato, a parte reticular da substância negra e o segmento interno do globo pálido podem ser considerados como uma única estrutura eferente dividida pela cápsula interna.

A quarta principal estrutura dos núcleos da base, o *núcleo subtalâmico*, é um núcleo pequeno situado entre o tálamo e a substância negra. Esse núcleo recebe projeções do globo pálido externo, do córtex cerebral, do tálamo e do tronco encefálico, e envia eferência para ambos os segmentos do globo pálido e para a parte reticular da substância negra. As projeções corticais ao núcleo subtalâmico e as projeções subtalamopalidais são referidas como a via *hiperdireta* (Figura 43-2).

O estriado, principal núcleo a receber aferências entre os núcleos da base, projeta-se aos dois núcleos eferentes, o pálido interno e a parte reticular da substância negra. Os axônios do estriado seguem duas vias diferentes: uma conexão monossináptica *direta* e uma via polissináptica *indireta* que passa primeiro pelo pálido externo e deste aos dois núcleos eferentes, diretamente ou via núcleo subtalâmico.

Os núcleos eferentes projetam-se a áreas específicas talâmicas e do tronco encefálico. As projeções ao tálamo dirigem-se aos núcleos ventral anterior, ventral lateral e intralaminar. As projeções talâmicas que transmitem a eferência dos núcleos da base para o lobo frontal terminam nas mesmas áreas do córtex frontal que originam as aferências aos núcleos da base. Além disso, as projeções palidais e negrais descendentes ao tronco encefálico, como as que se dirigem ao núcleo pedunculopontino e ao colículo superior, são vias pelas quais os núcleos da base podem exercer influência direta sobre os circuitos motores do tronco encefálico e espinais, em especial os relacionados com a marcha e o equilíbrio. Os núcleos do tronco encefálico podem integrar as aferências dos núcleos da base com as aferências cerebelares. O núcleo pedunculopontino faz parte dos vários circuitos retroalimentares com projeções de volta aos núcleos da base e ao tálamo. Eferência da parte reticular da substância negra também se projeta ao colículo superior, que está envolvido com o controle dos movimentos da cabeça e dos olhos.

O tipo neuronal mais comum no estriado é o neurônio espinhoso médio GABAérgico (ácido γ-aminobutírico, de *γ-aminobutyric acid*). Essas células são assim denominadas devido à abundância de espinhos em seus dendritos. Elas recebem aferências do córtex cerebral e do tálamo, assim como de vários tipos de interneurônios locais do estriado, como os interneurônios colinérgicos grandes e os interneurônios GABAérgicos menores.

As atividades dos neurônios espinhosos médios são moduladas por outros neurotransmissores, em especial por aferências de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra e da área tegmentar ventral. Algumas das fibras dopaminérgicas terminam na base dos espinhos dendríticos dos neurônios espinhosos médios, onde essas terminações estão em uma posição estratégica para influenciar a transmissão corticoestriatal (Figura 43-3). A dopamina liberada nas terminações próximas aos espinhos dendríticos pode ter efeitos similares pela difusão do neurotransmissor.

A citoarquitetura dos demais núcleos da base difere daquela do estriado. Ambos os segmentos do globo pálido consistem em grandes neurônios GABAérgicos que recebem aferência do estriado. A substância negra reticular é similar histologicamente ao pálido interno, contendo neurônios GABAérgicos entremeados com as células dopaminérgicas mais dorsais da parte compacta da subs-

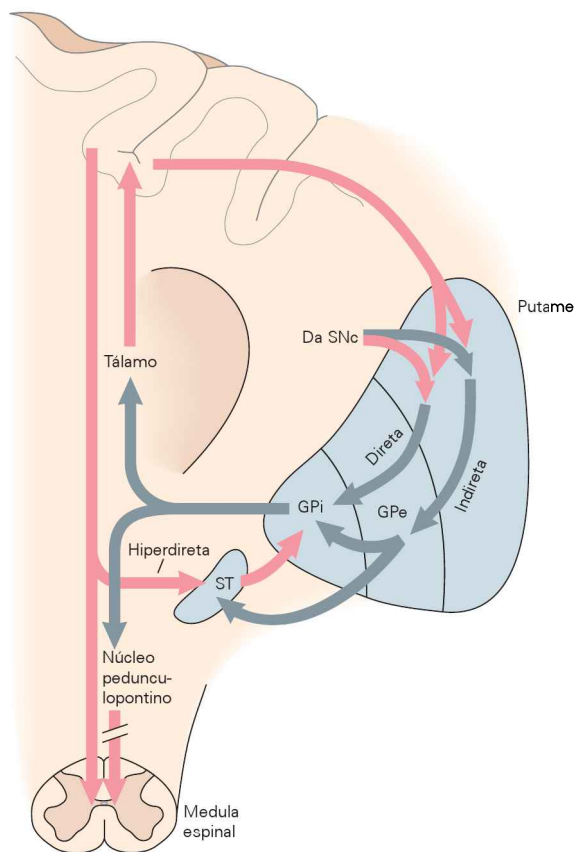



Figura 43-2 Circuitaria dos núcleos da base talamocortical. A circuitaria dos núcleos da base inclui o estriado (representado aqui por um dos seus componentes, o putame), o segmento externo e o interno do globo pálido (**GPe** e **GPi**, respectivamente), a parte reticular da substância negra (não mostrada), a parte compacta da substância negra (**SNc**) e o núcleo subtalâmico (**ST**). A aferência cortical chega pelo estriado e pelo núcleo subtalâmico. A eferência dos núcleos da base é conduzida a vários núcleos talâmicos (os núcleos central medial e parafascicular e os núcleos ventral anterior e ventral lateral) e ao núcleo pedunculopontino. As conexões excitatórias são mostradas em **cor-de-rosa**; as vias inibitórias, em **cinza**. A projeção dopaminérgica da SNc ao estriado regula a transmissão corticoestriatal para as vias direta e indireta.

Figura 43-3 Os neurônios espinhosos médios do estriado recebem aferências extrínsecas e intrínsecas. As aferências glutamatérgicas do córtex cerebral e as aferências dopaminérgicas da parte compacta da substância negra terminam nos espinhos dendríticos dos neurônios espinhosos médios. Considera-se que as aferências dopaminérgicas relacionadas à recompensa modulam a eficiência das aferências corticais e assumem uma função nas mudanças sinápticas e no aprendizado do reforço pelo estriado. As aferências glutamatérgicas do tálamo terminam nos espinhos e nos ramos dendríticos dos neurônios espinhosos médios. Esses neurônios também recebem aferências colinérgicas e GABAérgicas dos interneurônios do estriado.

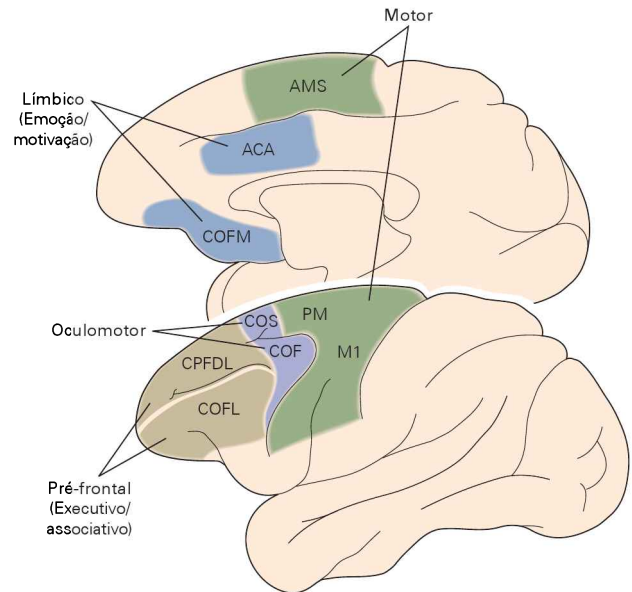
tância negra. O núcleo subtalâmico difere dos demais núcleos da base por possuir agrupamentos densos de neurônios de projeção glutamatérgicos.

Um conjunto de circuitos córtico-núcleos da base-talamocorticais serve às funções motoras esqueléticas, oculomotoras, associativas e límbicas

As áreas do córtex cerebral projetam-se de forma consideravelmente topográfica para o estriado. O padrão de terminação topográfica estabelece domínios que são replicados ao longo de todo o circuito núcleos da base-talamocortical em razão das projeções muito topográficas em cada retransmissão sináptica. As diferentes vias que passam pelos núcleos da base são denominadas de acordo com as presumíveis funções das regiões do córtex frontal de onde se originam: circuitos motor esquelético, oculomotor, pré-frontal (associativo) e límbico. As áreas do lobo frontal que originam parte desses circuitos corticais são mostradas na Figura 43-4, e as retransmissões sinápticas de cada circuito estão representadas na Figura 43-5.

Outras projeções dos lobos parietal, temporal e occipital, que se conectam de forma recíproca com as áreas frontais, também convergem para as mesmas áreas do estriado. É importante salientar que, embora cada circuito receba aferências tanto pré como pós-centrais, a eferência dos diferentes circuitos termina somente nas áreas do lobo frontal nas respectivas origens pré-centrais de cada circuito.

A eferência ascendente de cada via funcional projeta-se de maneira somatotópica ao tálamo e deste à área cortical

Figura 43-4 Quatro circuitos núcleos da base-talamocorticais originam-se de quatro áreas funcionalmente distintas do córtex frontal. (**ACA**, área do cíngulo anterior; **AMS**, área motora suplementar; **COF**, campo ocular frontal; **COFL**, córtex orbitofrontal lateral; **COFM**, córtex orbitofrontal medial; **COS**, campo ocular suplementar; **CPFDL**, córtex pré-frontal dorsolateral; **M1**, córtex motor primário; **PM**, córtex pré-motor.) (Adaptada, com permissão, de Alexander e Crutcher, 1990.)

frontal da qual se originou o circuito, completando, assim, um sistema parcialmente fechado de alças corticossubcorticais. A segregação subcortical dos circuitos funcionalmente distintos permite que diferentes aspectos do comportamento sejam processados em paralelo.

O circuito motor córtico-núcleos da base-talamocortical inicia e termina em áreas corticais relacionadas ao movimento

A maior parte do conhecimento sobre a anatomia e a fisiologia dos circuitos núcleos da base-talamocorticais provém

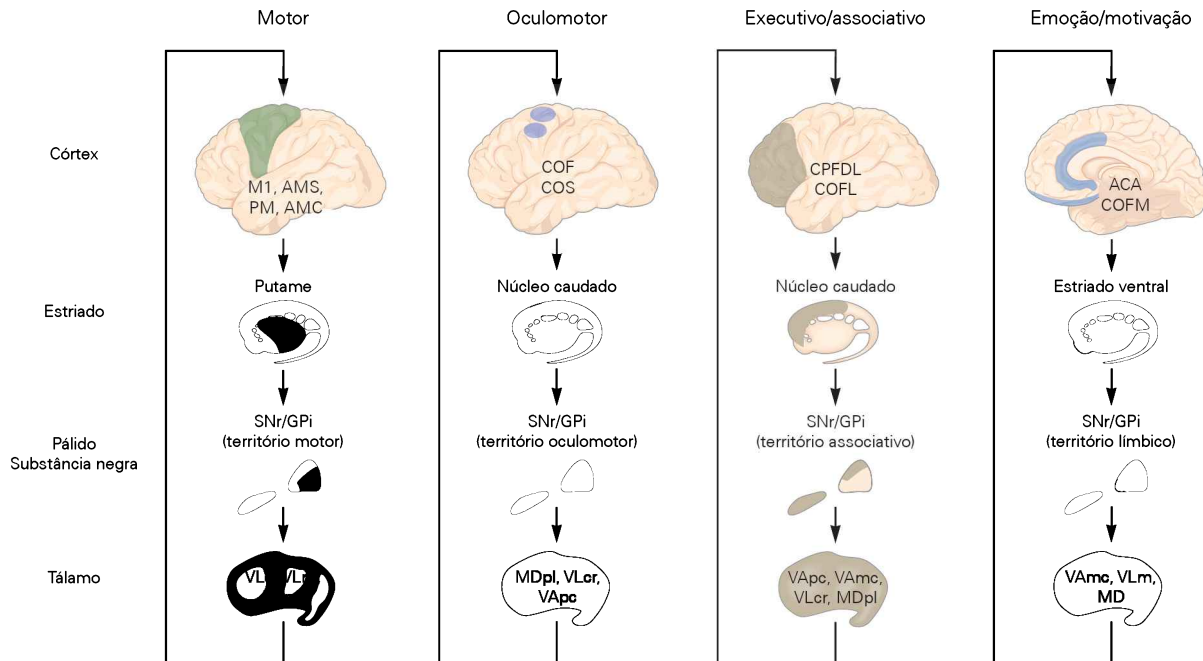



Figura 43-5 Anatomia global dos circuitos córtico-núcleos da base-talamocorticais. (**ACA**, área do cíngulo anterior; **AMS**, área motora suplementar; **AMC**, área motora do cíngulo; **COF**, campo ocular frontal; **COFL**, córtex orbitofrontal lateral; **COFM**, córtex orbitofrontal medial; **COS**, campo ocular suplementar; **CPFDL**, córtex pré-frontal dorsolateral; **GPi**, segmento interno do globo pálido; **M1**, córtex motor primário; **MDpl**, núcleo medial dorsal do tálamo, parte lateral; **PM**, córtex pré-motor; **SNr**, parte reticular da substância negra; **VAmc**, núcleo ventral anterior do tálamo, parte magnocelular; **VApc**, núcleo ventral anterior do tálamo, parte parvocelular; **VLcr**, núcleo ventral lateral do tálamo, parte caudal, divisão rostral; **VLm**, núcleo ventral lateral do tálamo, parte medial; **VLo**, núcleo ventral lateral do tálamo, parte oral.) (Adaptada, com permissão, de Wichmann e DeLong, 2006.)

dos estudos sobre o circuito motor. Esse circuito tem atraído a atenção dos pesquisadores, pois a patologia de seus componentes resulta em vários distúrbios de movimento.

O circuito motor origina-se nas áreas corticais sensório-motoras pré e pós-centrais, que se projetam ao putame de forma somatotópica. Esse arranjo tem sido demonstrado não apenas por métodos anatômicos, mas também por registros eletrofisiológicos da atividade neuronal durante os movimentos passivos ou ativos de partes corporais dos animais. Esses estudos mostraram que os neurônios que respondem aos movimentos das pernas são encontrados em uma zona dorsolateral do putame, os neurônios que respondem aos movimentos orofaciais estão localizados ventromedialmente, e os neurônios que respondem aos movimentos do braço estão localizados na zona situada entre a área correspondente à perna e a área orofacial.

Os neurônios do putame projetam-se às porções caudoventrais de ambos os segmentos do pálido e às porções laterais da parte reticular da substância negra. As porções motoras do pálido interno e da parte reticular da substância negra, por sua vez, projetam-se para áreas relacionadas ao circuito motor dos núcleos ventral lateral, ventral anterior e central medial do tálamo. O circuito motor completa-se, então, com as projeções dos núcleos ventral lateral e ventral anterior ao córtex motor, ao córtex motor, à área motora suplementar e ao córtex pré-motor. O núcleo central medial, um dos núcleos intralaminares do tálamo, projeta-se principalmente ao putame, como parte de uma alça retroalimentar subcortical.

O circuito motor geral consiste em subcircuitos segregados, cada um centrado em um campo motor pré-central individual. Supõe-se que esses subcircuitos sejam responsáveis pelos diferentes aspectos do processamento motor, como o planejamento motor, a coordenação das sequências de movimentos ou a execução motora. Evidências da organização em subcircuitos são fornecidas pelos estudos anatômicos. Várias etapas na circuitaria dos núcleos da base em um mesmo animal foram traçadas por Peter Strick e colaboradores, com a utilização de pequenas injeções intracerebrais do vírus da raiva e do herpes. Ao serem absorvidas pelos neurônios e transportadas de forma transináptica, as partículas virais podem ser coradas em secções histológicas. Por meio dessa técnica, podem-se visualizar, após diferentes tempos de injeção, diferentes componentes do circuito situados a duas ou mais sinapses de distância do sítio da injeção.

Injeções no córtex motor primário, na área motora suplementar e na área pré-motora lateral separadamente produzem marcação retrógrada de populações distintas de neurônios em áreas específicas do núcleo ventral lateral do tálamo e de populações distintas de neurônios no pálido interno, demonstrando que os domínios corticais separados seguem segregados ao longo das redes dos núcleos da base. O transporte transináptico das partículas virais no sentido anterógrado das áreas corticais segregadas ao estriado e ao pálido também tem sido demonstrado, fornecendo embasamento para o conceito de circuito segregado.

Como os axônios dos neurônios corticais terminam em um número menor de neurônios estriatais, existe considerável convergência de informação cortical no estriado. Da mesma forma, o número de neurônios do pálido e da substância negra é menor que o do estriado, resultando em uma convergência ainda maior ao longo das vias direta e indireta. Entretanto, considerando a organização somatotópica das projeções estriadopalidal e palidossubtalâmica, parece que ocorre mais convergência dentro de cada circuito e subcircuito do que entre esses diferentes circuitos núcleos da base-talamocorticais.

O circuito motor assume uma função em diversos aspectos do movimento

O circuito motor tem sido examinado em estudos experimentais nos quais partes dos núcleos da base foram ativadas ou inativadas, em estudos com registros eletrofisiológicos extracelulares da atividade de neurônios, ou ainda em estudos comportamentais e de imagem. Com base nessas investigações, os circuitos motores estão envolvidos em diversos comportamentos motores, como na seleção das ações, na preparação e na execução do movimento, no movimento em sequência, nos movimentos memorizados ou autoiniciados, no controle dos parâmetros dos movimentos e no aprendizado por reforço.

A ideia de que os núcleos da base têm função na seleção das ações e na iniciação dos movimentos foi sugerida primeiro por observações clínicas em pacientes com distúrbios de movimentos. O conceito de que os núcleos da base assumem uma função na seleção das ações em seu mais amplo sentido significa que participam na aquisição de comportamentos que levam a uma recompensa ou reforço e na evitação de atos que levem a punição ou a consequências desfavoráveis. A recompensa pode ser apenas a liberação de um estímulo agradável como alimento, mas também pode envolver a conquista de um objetivo ou a realização de uma ação intencional de maneira bem-sucedida. Por meio da modulação da eficiência de sinapses corticoestriatais específicas, a dopamina está muito envolvida na função de seleção da ação, como exposto adiante.

O conceito geral de que os núcleos da base assumem um papel na aquisição e na seleção de comportamentos que trazem benefícios evoluiu posteriormente para a ideia de que os núcleos da base atuam no foco de movimentos específicos pelas interações entre a via direta (permissiva) e a via indireta (inibitória) no âmbito do pálido interno, de certa forma equivalente à inibição centro-periferia em um sistema sensorial. Esse "modelo focalizado" deriva do fato de que os núcleos da base emitem eferência inibitória tônica aos neurônios talamocorticais. De acordo com o modelo, a ativação cortical fásica dos neurônios estriatais que contribuem para a via direta suprime, transitoriamente, a alta frequência de disparos espontâneos dos neurônios relacionados ao movimento dos núcleos eferentes dos núcleos da base. Isso, por sua vez, remove a inibição dos neurônios talamocorticais específicos e permite que áreas corticais se tornem ativas, facilitando, assim, o movimento selecionado. Ao contrário, a ativação fásica dos neurônios estriatais que contribuem para a via indireta, ou dos neurônios corticais que se projetam ao núcleo subtalâmico, aumenta temporariamente a inibição dos neurônios talamocorticais e inibe, assim, o movimento. Se a via direta é ativada em antecipação a movimentos intencionais e a via indireta é

ativada simultaneamente para inibir de maneira ampla a eferência palidal inibitória, a combinação dessas vias facilita a realização dos movimentos intencionais e suprime os outros movimentos que competem ou interferem.

Embora o modelo focalizado seja atraente, existem alguns fortes argumentos contrários a ele. Por exemplo, a hipótese requer que os axônios das vias indireta e hiperdireta se projetem de forma difusa para grandes áreas do pálido a fim de prevenir movimentos indesejados, enquanto a via direta agiria sobre pequenas áreas do pálido interno para facilitar de modo seletivo o movimento pretendido. Nenhum desses requisitos anatômicos recebe apoio de estudos anatômicos, os quais indicam que as aferências da via indireta ao pálido interno oriundas do núcleo subtalâmico são muito organizadas topograficamente. Além disso, considera-se que a ativação palidal durante a iniciação do movimento ocorra muito tardiamente para assumir um papel significativo na seleção do movimento.

A evidência de que o circuito motor tenha um papel na preparação do movimento vem de registros unitários de neurônios de macacos realizando tarefas motoras com retardo das respostas. Os animais foram solicitados a mover um braço na direção de determinado alvo após um retardo de tempo. Nesses estudos, a frequência de disparos dos neurônios das áreas corticais frontal e pré-frontal mudou após os animais terem recebido uma pista visual que especificava a direção desejada do movimento (ver Capítulo 38). Mudanças similares às encontradas no córtex também foram encontradas nas partes motoras do putame, do globo pálido interno e da parte reticular da substância negra. Essas mudanças na atividade ocorrem enquanto o animal está se preparando para realizar o movimento, mas não durante a execução do movimento. Tais mudanças são interpretadas como o envolvimento em um estágio preparatório de controle motor, referido como *condição motora* (*motor set*).

Outros neurônios dos núcleos da base mudam sua frequência de disparos fasicamente em relação ao início de um movimento, sugerindo que esses neurônios possam estar relacionados com a execução do movimento. Como mencionado anteriormente, essas mudanças da atividade neuronal em resposta a uma variedade de tarefas de movimentos desencadeados por estímulos ocorrem muito *depois* das atividades relacionadas aos movimentos, no córtex cerebral ou no cerebelo, indicando que os núcleos da base não participam na iniciação de tais movimentos. Essa conclusão é apoiada pelos resultados de um estudo com primatas treinados em uma tarefa simples de tempo de reação: as lesões palidais envolvendo o circuito motor não alteram o tempo de reação entre uma pista e o movimento disparado por ela.

Mudanças na atividade dos neurônios do pálido interno relacionados ao movimento correlacionam-se com a amplitude e a velocidade do movimento do braço, sugerindo um papel na dimensão do movimento. Nos macacos, a atividade de 30 a 50% de todos os neurônios relacionados ao movimento na área motora suplementar, no córtex motor, no putame e no pálido está correlacionada com a direção do movimento do membro, mas não com a atividade de músculos individuais. Isso sugere uma função nos aspectos de ordem superior do movimento. A observação de que cada neurônio dos núcleos da base possa estar relacionado com a preparação ou com a execução da ação motora sugere que essas funções sejam mediadas por subcircuitos separados, dentro do circuito motor geral.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética funcional em seres humanos demonstraram que, durante os movimentos simples dos dedos ou do braço, o pico de ativação dos núcleos da base ocorre no putame pós-comissural e que mudanças nos parâmetros cinemáticos fundamentais, como velocidade do movimento, correlacionam-se com a atividade do pálido posteroventral, uma área identificada como parte do território motor dos núcleos da base em primatas não humanos (Figura 43-6). Ao contrário, em tarefas com demandas cognitivas – por exemplo, tarefas em que os sujeitos devem gerar sequências novas de movimento ou imaginar os movimentos da mão –, ficam ativadas as porções anteriores do estriado (núcleo caudado e putame rostral à comissura anterior), com o córtex pré-frontal e a área do cíngulo anterior.

A dopamina tem ações opostas na via direta e na indireta. Os neurônios da via direta são facilitados pela ação da dopamina sobre receptores dopaminérgicos D_1, enquanto os neurônios da via indireta são inibidos pela dopamina, possivelmente por meio de receptores dopaminérgicos D_2. Em razão das polaridades opostas das conexões entre os núcleos da base, a liberação de dopamina no estriado reduz a atividade dos núcleos eferentes, determinando, desse modo, a desinibição dos neurônios talamocorticais e talvez a facilitação do movimento. Esses efeitos da dopamina são significativos para a compreensão sobre a patologia dos distúrbios de movimento.

Os modelos mecanísticos da função do circuito motor são atraentes devido a sua relativa simplicidade, pois oferecem aos pesquisadores hipóteses que podem ser testadas e auxiliam na compreensão de como os distúrbios nas aferências dopaminérgicas do estriado afetam o desempenho motor. Entretanto, esses modelos são, em grande parte, especulativos; existe pouco embasamento experimental direto sobre um papel importante dos núcleos da base no controle durante os movimentos. Como já foi observado, as lesões do circuito motor no pálido interno resultam em pouco ou nenhum efeito sobre o tempo de reação ou o tempo de movimento.

Aferências dopaminérgicas e colinérgicas ao estriado estão envolvidas no aprendizado motor por reforço

Considerando a potencial função da dopamina na regulação do equilíbrio entre a via direta e a indireta, é surpreendente que os neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra que se projetam ao estriado não sejam ativados em relação a aspectos específicos do movimento. Em vez disso, a atividade de muitos desses neurônios está correlacionada às informações de reforço comportamental (Figura 43-7). Esse achado resultou no desenvolvimento de uma hipótese muito específica em relação ao papel dos neurônios dopaminérgicos no aprendizado por reforço.

A interpretação específica é a de que mudanças na atividade das células dopaminérgicas durante tarefas comportamentais sinalizam uma discrepância, o erro da pre-

Atividade relacionada ao movimento
Atividade relacionada à taxa de movimento

A Atividade cortical

Contralateral Ipsilateral

B Atividade dos núcleos da base e talâmica

C Atividade cerebelar

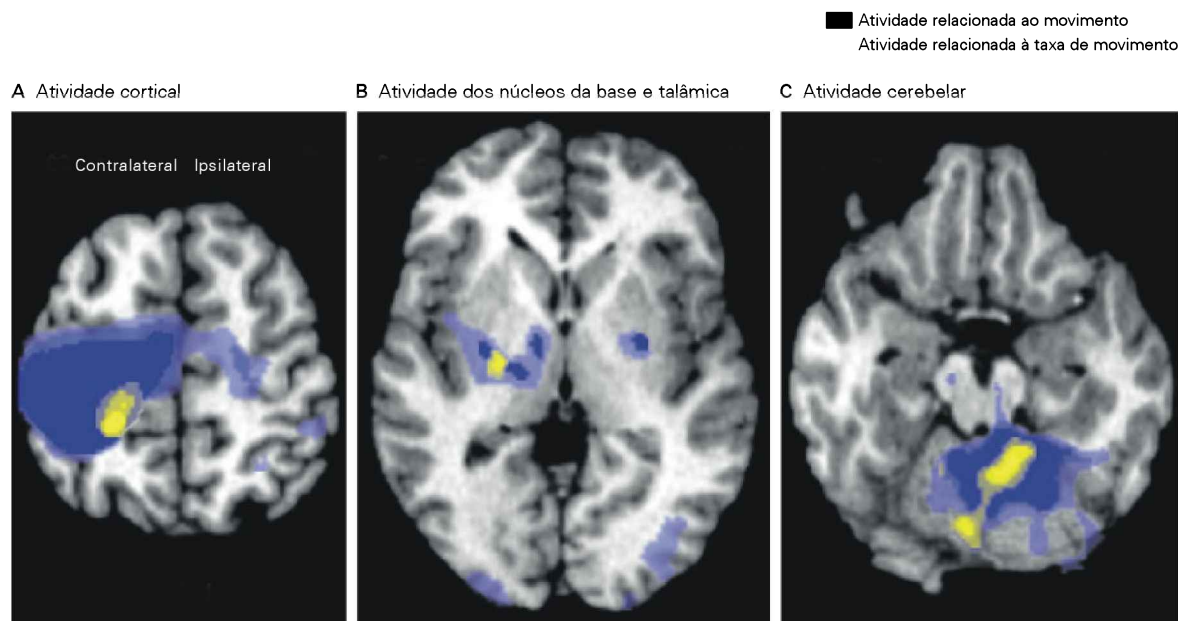



Figura 43-6 Áreas do encéfalo que mostram atividade relacionada ao movimento. As imagens de PET mostram níveis significativos de atividade em seres humanos voluntários que realizam um movimento senoidal do braço. As imagens são mostradas sobrepostas às estruturas correspondentes em imagens de ressonância magnética. Os hemisférios "ipsilateral" e "contralateral" são em relação ao braço em movimento. (Adaptada, com permissão, de Turner et al., 1998.)

A. A atividade relacionada ao movimento no córtex cerebral aparece em grande parte dos córtices sensório-motor primário, pré-motor dorsolateral e medial e parietal dorsal, predominantemente no lado contralateral ao membro em movimento. A atividade relacionada à taxa de movimento está restrita a uma pequena faixa de córtex que circunda o sulco central contralateral.

B. A atividade relacionada ao movimento nos núcleos da base e no tálamo é observada nas partes relacionadas ao circuito motor dos núcleos da base e do tálamo basicamente no lado contralateral do braço em movimento. A atividade em relação à taxa de movimento está restrita ao globo pálido posterior.

C. Uma grande parte do cerebelo anterior ipsilateral ao braço se movendo está ativada durante o movimento. A atividade relacionada ao movimento é observada em uma faixa nas porções mediais do cerebelo.

visão da recompensa, entre a expectativa da recompensa e sua liberação. Esse sinal dispara a liberação de dopamina, que ajuda a definir o comportamento do animal por aumento da eficiência das sinapses que estão envolvidas na geração do comportamento recompensado. Para efetivamente cumprirem esse papel, os neurônios dopaminérgicos sinalizam a presença de informação de reforço ou saliente com uma latência muito pequena. A fonte dessa informação não foi identificada, mas poderia incluir áreas subcorticais, como o colículo superior, o núcleo pedunculopontino, os núcleos da rafe, o núcleo habenular lateral, a amígdala ou áreas límbicas corticais.

Além dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra, os interneurônios colinérgicos do estriado também estão ativados em tarefas comportamentais de recompensa. Essas células estão muito interconectadas e são tonicamente ativas. Seus disparos ficam brevemente reduzidos em resposta a recompensas, reforços, estímulos nocivos e outros estímulos salientes em termos comportamentais. Tais respostas são moldadas em parte por aferências a esses neurônios, oriundas do núcleo central medial do tálamo. Estudos recentes do padrão temporal das aferências colinérgicas e dopaminérgicas ao estriado sugerem que os interneurônios colinérgicos possam informar os neurônios espinhosos médios do estriado sobre a ocorrência de estímulos salientes (independentemente do perfil deles como recompensas), enquanto as aferências dopaminérgicas podem fornecer informação sobre o valor comportamental dos estímulos.

Registros extracelulares crônicos têm demonstrado que os neurônios de projeção estriatais alteram sua atividade no processo do aprendizado. Como a atividade dos neurônios espinhosos médios do estriado é quase inteiramente dirigida por suas aferências corticais e talâmicas excitatórias, tais alterações podem refletir mudanças nessas aferências ao estriado ou na força das sinapses corticoestriatais ou talamoestriatais por modificações na eficiência da transmissão sináptica sob a forma de potenciação de longa duração (LTP, de *long-term potentiation*), depressão de longa duração (LTD, de *long-term depression*), ou modulação da eficiência sináptica dependente do tempo da espiga, ocasionada pela ação conjunta das aferências dopaminérgicas e colinérgicas. O estriado parece estar envolvido especificamente com o aprendizado motor e o estabelecimento de padrões de movimentos habituais (memória de procedimentos). O armazenamento de tais padrões motores na forma de unidades comportamentais maiores pode ser vantajoso para o cérebro em termos de processamento – as sequências programadas evitam o custo da reprogramar sequências de movimentos individuais.

Recompensa livre

Recompensa durante o aprendizado

Recompensa familiar

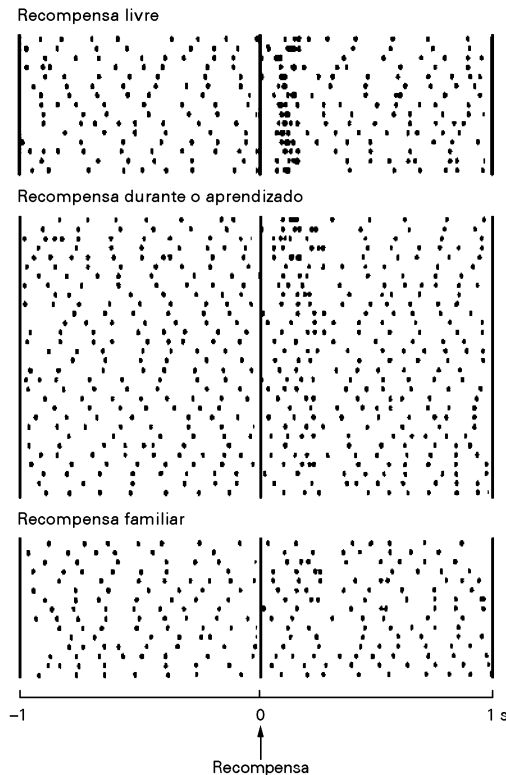
–1 0 1 s

Recompensa

Figura 43-7 Os neurônios dopaminérgicos respondem a recompensas ou reforços comportamentais. Os gráficos rasterizados mostram os disparos de um neurônio dopaminérgico de macaco. Todas as tentativas estão alinhadas ao momento da apresentação de uma recompensa. O neurônio responde toda vez que uma recompensa é dada em momentos aleatórios (**superior**). As respostas à recompensa diminuem durante o aprendizado da associação entre um estímulo novo e uma recompensa (**meio**). Uma vez que a recompensa tenha se tornado familiar e previsível (**inferior**), o neurônio não responde mais a ela. (Adaptada, com permissão, de Hollerman e Schultz, 1998.)

A formação e a execução de movimentos habituais parecem envolver diferentes áreas do estriado. Durante os estágios iniciais do aprendizado de procedimentos, o estriado ventral e o núcleo caudado parecem ser os locais primários da atividade, enquanto, durante os estágios finais do aprendizado e da execução dos movimentos aprendidos, o estriado dorsolateral está mais ativado. Por exemplo, a inativação experimental do núcleo caudado dos primatas dificulta a aquisição de sequências de movimento, enquanto a inativação do putame interfere com o desempenho na realização das sequências previamente aprendidas. Contudo, como discutido anteriormente, as lesões das eferências do circuito motor não parecem ter um efeito significativo sobre a execução de sequências motoras aprendidas.

Estudos em pássaros canoros também fornecem evidência de que os núcleos da base estejam envolvidos no aprendizado motor. Em algumas espécies de pássaros, as lesões da via prosencefálica anterior, o equivalente ao circuito núcleos da base-prosencéfalo dos mamíferos, abolem a capacidade das aves de aprender o canto específico à espécie durante seu período crítico de aprendizado. A lesão após o período crítico não interfere com a produção do canto, mas previne que mudanças adaptativas possam moldar o canto das aves para os diferentes ambientes acústicos, e o canto aprendido pode deteriorar com o tempo.

Outros circuitos dos núcleos da base estão envolvidos na regulação dos movimentos dos olhos, do humor, da recompensa e das funções executivas

Como os padrões de conexão dos circuitos não motores nos núcleos da base lembram os do circuito motor, acredita-se que o processamento básico nesses diferentes circuitos seja similar. Por exemplo, o papel dos núcleos da base no controle dos movimentos dos olhos reflete a função deles no sistema motor esquelético. O circuito *oculomotor* origina-se do campo ocular frontal e do campo ocular suplementar e envolve as regiões oculomotoras do núcleo caudado posterior e do putame pré-comissural, os neurônios oculomotores do globo pálido externo, o núcleo subtalâmico, a parte reticular da substância negra e os núcleos medial dorsal, ventral anterior e ventral lateral do tálamo. Além dessa via reentrante que conecta os núcleos da base com o córtex cerebral, a parte reticular da substância negra possui projeções descendentes para o colículo superior que podem estar envolvidas na iniciação e na facilitação dos movimentos oculares sacádicos (ver Capítulo 39).

A função da via nigrotectal descendente foi estudada em detalhe, começando pelos estudos seminais de Okihide Hikosaka e Robert Wurtz no início da década de 1980. A evidência indica que os movimentos sacádicos voluntários iniciam com a atividade dos campos oculares frontais do córtex cerebral. O disparo neuronal cortical ativa neurônios espinhosos médios GABAérgicos da região oculomotora do núcleo caudado, os quais, por sua vez, inibem a atividade tônica dos neurônios GABAérgicos da substância negra pela via direta. A pausa resultante na atividade negral leva à desinibição transitória dos neurônios do colículo superior que orientam o sistema gerador do tronco encefálico para os movimentos sacádicos, produzindo tal movimento. O circuito pode ter, também, uma função cognitiva em eventos associados com movimento, como os movimentos sacádicos orientados pela memória.

De uma maneira geral, os circuitos oculomotores parecem funcionar de forma similar àquela proposta originalmente para os movimentos dos membros pelo circuito motor. Entretanto, os efeitos da manipulação da via nigrotectal não mostram um paralelo claro com o circuito motor. Enquanto a inativação da parte reticular da substância negra resulta em distúrbios dos movimentos sacádicos e no surgimento de movimentos sacádicos involuntários e irreprimíveis, a inativação do sítio de eferência dos núcleos da base para os circuitos motores não resulta em movimentos excessivos dos membros.

Foram identificados dois circuitos pré-frontais envolvidos nos diferentes aspectos da função cognitiva e executiva. O *circuito pré-frontal* geral está dividido nos circuitos pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal lateral. O *circuito pré-frontal dorsolateral* origina-se nas áreas de Brodmann 9 e 10 do córtex cerebral e projeta-se para a cabeça do núcleo caudado, que, por sua vez, projeta-se direta e indiretamen-

te à porção dorsomedial do pálido interno e à parte rostral da parte reticular da substância negra. As projeções dessas regiões terminam nos núcleos ventral anterior e medial dorsal do tálamo e na área dorsolateral do córtex pré-frontal. O circuito pré-frontal dorsolateral tem sido associado a funções executivas como na organização das respostas comportamentais a problemas complexos e no uso de habilidades verbais para a solução de problemas.

O *circuito orbitofrontal lateral* origina-se no córtex pré-frontal lateral e projeta-se ao núcleo caudado ventromedial. Ele envolve parte das estruturas eferentes dos núcleos da base e do tálamo, retornando, então, ao córtex orbitofrontal. Esse circuito parece assumir uma função principal em intermediar a empatia e o comportamento socialmente apropriado.

O *circuito límbico* inicia com projeções dos córtices do cíngulo anterior e orbitofrontal medial para o estriado ventral, o qual também recebe aferência do hipocampo, da amígdala e do córtex entorrinal. O estriado ventral projeta-se ao pálido ventral, ao pálido rostromedial e à parte rostrodorsal da parte reticular da substância negra. A partir dessas áreas, a via segue aos neurônios da porção paramedial do núcleo medial dorsal do tálamo, o qual se projeta de volta ao córtex do cíngulo anterior. O circuito do cíngulo anterior assume uma função importante no comportamento motivado. Por meio des aferências à área tegmentar ventral e à parte compacta da substância negra, esse circuito pode reforçar os estímulos para áreas difusas dos núcleos da base e do córtex cerebral.

Doenças dos núcleos da base estão associadas a distúrbios do movimento, do comportamento, da função executiva e do humor

Anormalidades do circuito motor dos núcleos da base resultam em uma ampla variedade de distúrbios do movimento

Os distúrbios do movimento surgem a partir de disfunção do circuito motor núcleos da base-talamocortical, variando de distúrbios hipocinéticos, dos quais a doença de Parkinson é o melhor exemplo, a distúrbios hipercinéticos, exemplificados pela doença de Huntington, pela distonia e pelo hemibalismo.

Alterações patológicas em regiões específicas dos núcleos da base afetam intensamente a atividade neuronal em toda a rede núcleos da base-talamocortical e a atividade das projeções descendentes ao tronco encefálico. Os distúrbios de movimentos mais prejudiciais resultam de disfunções do estriado e do núcleo subtalâmico. Em contrapartida, a disfunção do principal núcleo eferente dos núcleos da base, o pálido interno, resulta em pouco ou nenhum efeito no movimento. As razões para esses diferentes efeitos não são conhecidas. Parece, entretanto, que os aspectos clínicos dos distúrbios específicos dependem de combinações únicas de alterações na frequência e nos padrões de disparos, de sincronização das descargas e de graus variados de envolvimento de cada subcircuito motor.

Os distúrbios hipocinéticos caracterizam-se por dificuldades na iniciação do movimento (*acinesia*), redução da amplitude e da velocidade dos movimentos voluntários (*bradicinesia*), rigidez muscular (resistência aumentada a deslocamentos passivos), um tremor de 4 a 6 Hz em repouso e postura flexionada. Os distúrbios hipercinéticos, por outro lado, caracterizam-se por movimentos involuntários, como *coreia* (movimentos fragmentados aleatórios de partes individuais do corpo), *balismo* (movimentos de grande amplitude [arremesso], em especial da porção proximal dos membros) e *distonia* (movimentos de torção lentos e posturas anormais estacionárias).

Déficit de dopamina nos núcleos da base leva ao parkinsonismo

A doença de Parkinson, descrita primeiro por James Parkinson em 1817, atinge mais de um milhão de pessoas apenas na América do Norte. Além dos aspectos primordiais dessa condição – acinesia, bradicinesia, rigidez muscular e tremor – outros aspectos motores proeminentes incluem marcha festinante (em pequenos passos), postura flexionada, expressão facial reduzida, o piscar com menos frequência e micrografia (escrita manual diminuta). Essas características motoras são referidas em conjunto como parkinsonismo.

Outro aspecto clínico da doença de Parkinson é uma perda de automatização do movimento e a necessidade de maior controle voluntário manifestada como uma dificuldade em realizar movimentos simultâneos. Acredita-se que a dificuldade nos movimentos automáticos e aprendidos reflita uma perda da função dos núcleos da base no aprendizado de procedimentos.

O aspecto patológico notável da doença de Parkinson idiopática é a degeneração das células dopaminérgicas da parte compacta da substância negra que se projetam ao estriado e, em menor número, a outros núcleos da base. A perda de dopamina nessas áreas é considerada a causa da maioria das anormalidades do movimento observadas nessa doença, pois elas respondem a terapias de reposição dopaminérgica. Aspectos não motores da doença incluem depressão, ansiedade, dificuldade cognitiva, distúrbio de sono e disfunções autônomas. Esses sinais e sintomas não motores respondem muito pouco ou nada à terapia de reposição dopaminérgica.

De acordo com estudos recentes, esses aspectos podem ser causados por alterações patológicas adicionais que afetam áreas mais dispersas do encéfalo, com um envolvimento lentamente progressivo de núcleos do tronco encefálico, incluindo o núcleo motor dorsal do vago, o *locus ceruleus*, o núcleo gigantocelular, os núcleos da rafe, a amígdala e o tálamo, além de partes do córtex cerebral. Como se conhece pouco sobre as mudanças fisiológicas específicas produzidas por esses sinais não motores, serão apresentadas as causas mais conhecidas e os efeitos da perda de células dopaminérgicas na doença de Parkinson.

A etiologia da doença de Parkinson é incerta na maioria dos pacientes, os quais se considera que sofram de doença de Parkinson "esporádica". Acredita-se, entretanto, que o distúrbio resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que a exposição a toxinas ambientais, como pesticidas, é subjacente à associação da doença de Parkinson com a vida rural e com o consumo de água de poço. Vários desses compo-

nentes são toxinas mitocondriais que podem danificar as células dopaminérgicas interferindo em seu metabolismo energético. Outros fatores ambientais, como histórico de fumo ou consumo de cafeína, são considerados fatores que *diminuem* o risco de desenvolvimento da doença de Parkinson.

Mutações monogênicas também podem resultar em parkinsonismo. Por exemplo, em várias famílias com parkinsonismo autossômico dominante, o distúrbio está associado a um defeito no gene no cromossomo 4 que codifica a α-sinucleína ou a duplicação ou triplicação do gene. Essa proteína é um dos principais componentes das inclusões eosinofílicas (corpos de Lewy) que são encontradas nos neurônios em degeneração da parte compacta da substância negra. Tanto na forma hereditária como na forma esporádica da doença de Parkinson, o acúmulo de α-sinucleína parece ser o principal fator responsável pela disfunção neuronal e morte celular. Mais comuns que mutações do gene da α-sinucleína são os defeitos causadores do parkinsonismo no gene *parkina* do cromossomo 6, ou, mais recentemente identificada, a mutação no gene *LRRK2*. Os mecanismos patogênicos desencadeados por essas mutações não estão claros. Contudo, parece que fatores como dano oxidativo, disfunções de mecanismos celulares envolvidos na remoção de metabólitos tóxicos e manejo anormal de cálcio celular podem contribuir para a perda das células dopaminérgicas no parkinsonismo.

Evidência direta da redução das aferências dopaminérgicas ao estriado vem de análises bioquímicas *post-mortem* e de estudos de imagens usando PET em seres humanos com doença de Parkinson (Figura 43-8). Com PET, o sistema dopaminérgico pode ser visualizado *in vivo*. Tais estudos têm demonstrado que a redução de dopamina é mais grave no putame caudal, a porção do estriado que contém o circuito motor. Esse resultado é consistente com a observação de que as manifestações mais iniciais e proeminentes da doença envolvam o desenvolvimento de sinais e sintomas motores.

Estudos *post-mortem* comparativos de encéfalos de pacientes parkinsonianos e pacientes-controle, assim como estudos em animais experimentais, mostraram que os primeiros sinais motores evidentes da doença ocorrem quando 70% ou mais da dopamina no estriado já foram perdidos, atestando uma capacidade significativa da rede núcleos da base-talamocortical de compensar as mudanças dos níveis dopaminérgicos. A compensação pré-sintomática da perda de dopamina pode ocorrer dentro do próprio sistema dopaminérgico, por atividade aumentada de neurônios dopaminérgicos saudáveis, brotamento das fibras dopaminérgicas remanescentes e mudanças na síntese, na liberação e no metabolismo da dopamina ou na sensibilidade do receptor. Os mecanismos independentes da dopamina, como mudanças sinápticas no tálamo ou no córtex, também podem assumir um papel na compensação.

A perda de dopamina em outros núcleos da base (especificamente o núcleo subtalâmico, o pálido interno e a parte reticular da substância negra) também pode contribuir para as manifestações da doença de Parkinson. Ainda não foi examinado em detalhe se a perda de dopamina nas regiões externas aos núcleos da base, como tálamo e córtex frontal, é um fator no desenvolvimento do parkinsonismo.

No início dos anos de 1980, um grupo de adictos expuseram-se a um opioide sintético que estava contaminado com o análogo da meperidina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina), uma potente toxina de ação mitocondrial. Logo após a exposição a essa substância, alguns desses indivíduos desenvolveram um parkinsonismo profundo e irreversível. Investigações realizadas por William Langston e outros revelaram que a MPTP é uma potente neurotoxina que destrói seletivamente os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Uma consequência importante dessa descoberta foi o fato de ela permitir aos

Sujeito normal

Gêmeo de um paciente com Parkinson

Assintomático

Sintomático (cinco anos depois)

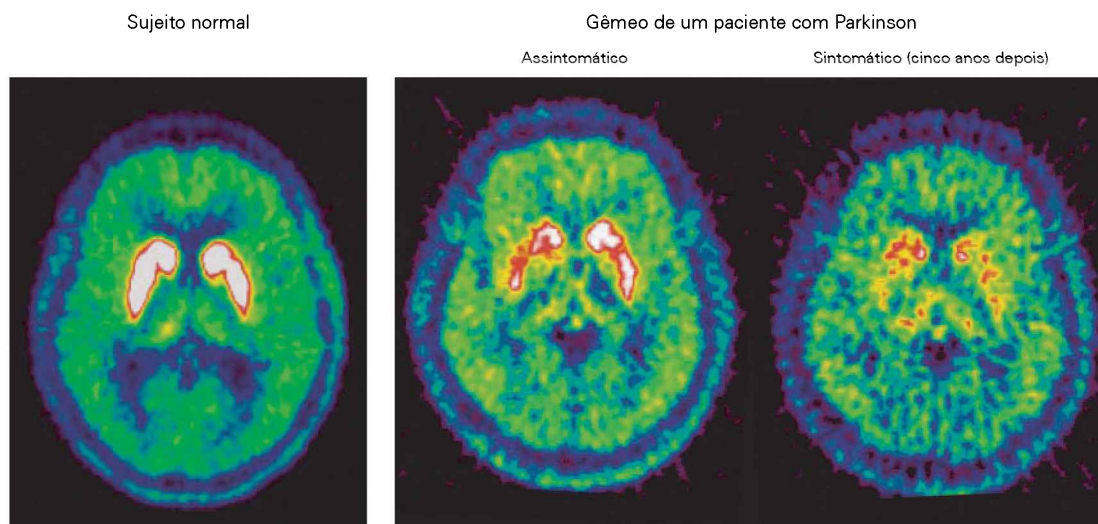



Figura 43-8 Perda de dopamina do estriado na doença de Parkinson. As imagens usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) a partir da captação de ^{18}F-DOPA pelo estriado em um sujeito normal e em um irmão gêmeo de um paciente parkinsoniano mostram a extensão do metabolismo da dopamina. No gêmeo, a captação de ^{18}F-DOPA já estava reduzida no putame quando o sujeito era assintomático, ficando mais gravemente reduzida cinco anos depois, quando já possuía os sintomas. (Adaptada, com permissão, de Brooks, 2000.)

pesquisadores desenvolverem um modelo animal de depleção de dopamina que fosse fenotípica e anatomicamente convincente – o primata tratado com MPTP. Os estudos anatômicos e eletrofisiológicos nesses animais têm contribuído muito para a obtenção de modelos de circuitos da fisiopatologia da doença de Parkinson.

Os primeiros registros com microeletrodos e estudos de neuroimagem em primatas tratados com MPTP demonstraram que a indução do parkinsonismo está acompanhada de uma diminuição na frequência de disparos dos neurônios do pálido externo e de um aumento na atividade do núcleo subtalâmico e do pálido interno. Essas alterações, com os sinais motores do parkinsonismo, podem ser revertidas com administração sistêmica de agonistas dos receptores dopaminérgicos. Esses achados levaram ao desenvolvimento de um modelo fisiopatológico muito influente, no qual a perda de aferência dopaminérgica ao estriado leva à atividade aumentada na via indireta e à atividade diminuída na via direta. Considera-se que ambas as alterações levem a um aumento da atividade dos neurônios do pálido interno e da parte reticular da substância negra. Esse aumento da eferência dos núcleos da base resulta em inibição aumentada dos neurônios talamocorticais e dos neurônios tegmentares mesencefálicos, sendo responsável pelos aspectos hipocinéticos da doença.

Esse modelo da doença de Parkinson, chamado de "modelo da frequência de disparos", tem sido suplantado por modelos que dão mais ênfase às mudanças dos padrões de disparos e da sincronia neuronal. O modelo da frequência de disparos não pode explicar a falta da acinesia após lesões talâmicas e a ausência dos movimentos involuntários após lesões do pálido interno, como foi demonstrado em animais experimentais e em pacientes tratados cirurgicamente.

Registros eletrofisiológicos dos núcleos da base em animais parkinsonianos e em seres humanos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos têm mostrado claras anormalidades dos padrões de disparos (Figura 43-9). Salvas de disparos anormais e atividade neuronal oscilatória sincronizada por todo o grande circuito núcleos da base-talamocortical são agora consideradas, pelo menos, tão importantes para o desenvolvimento da acinesia parkinsoniana e do tremor quanto as mudanças das frequências de disparos. É importante enfatizar que as anormalidades no parkinsonismo, resultantes do modelo da frequência e dos modelos mais recentes que enfatizam anormalidades do padrão, são basicamente encontradas na via indireta dos núcleos da base.

Registros de células *in vitro* e estudos de modelos de redes neurais relacionadas elucidaram alguns dos mecanismos subjacentes a esses padrões anormais de atividades dos núcleos da base. Como em sua maioria as vias dos núcleos da base são GABAérgicas, a função da *salva de rebote*, desencadeada por inibição GABAérgica patológica e prolongada das células dos núcleos da base, tem sido muito estudada. Uma das conexões estudadas em detalhe é a interação entre o globo pálido externo e o núcleo subtalâmico. Os neurônios do núcleo subtalâmico disparam de modo espontâneo, em decorrência da interação entre uma corrente de Na^+ despolarizante persistente e uma pós-hiperpolarização, em que ambas ocorrem após cada potencial de ação e são causadas em parte por uma corrente de K^+ ativada por entrada de Ca^{2+} na célula durante o potencial de ação. Essas oscilações normais são recompostas por um único potencial pós-sináptico inibitório evocado pelas aferências palidais. Em presença de inibição mais intensa, como ocorre quando a sincronicidade da atividade palidal está aumentada no parkinsonismo, a hiperpolarização pode ser suficiente para disparar uma despolarização rebote, um fenômeno que parece ser fundamental para as gerações de salvas de potenciais de ação dos neurônios do núcleo subtalâmico.

Recentemente, a atividade oscilatória dos núcleos da base tem sido registrada por potenciais de campo localizados. Tais registros, que refletem a atividade de grandes grupos de neurônios e suas aferências sinápticas, podem ser obtidos em pacientes parkinsonianos com macroeletrodos implantados. Observou-se que o parkinsonismo está associado a oscilações de grande amplitude de frequências altas, α e β (10 a 30 Hz), no núcleo subtalâmico, no pálido interno e no córtex cerebral. Essas oscilações podem prevenir que a circuitaria (especialmente cortical) se envolva em oscilações de frequências maiores (na banda γ). A atividade oscilatória da banda γ (30 a 100 Hz) do córtex frontal e de áreas relacionadas é vista como um pré-requisito para o movimento normal, e a ausência das oscilações γ pode contribuir para a acinesia e a bradicinesia.

As alterações da atividade cortical nos pacientes parkinsonianos, resultantes de perturbações das aferências subcorticais, foram avaliadas por imagem funcional. A resolução temporal dessas imagens é muito baixa para mostrar diretamente alguma alteração nos padrões de disparos. Contudo, a análise por PET dos pacientes durante a realização de um movimento mostra diminuições da atividade sináptica no cíngulo anterior, na área motora suplementar e no córtex pré-frontal dorsolateral. Além disso, as áreas cerebrais que normalmente não estão ativadas são recrutadas quando os pacientes realizam movimentos de seguimento visual. Essas alterações podem ser compensatórias ou podem ser parte do problema motor, já que a função normal das áreas recém-recrutadas pode estar comprometida.

Avanços na compreensão da fisiopatologia da doença de Parkinson e a descoberta de que a lesão de componentes do circuito motor nos animais parkinsonianos resulta em importantes efeitos antiparkinsonianos têm contribuído para o ressurgimento de procedimentos neurocirúrgicos para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson avançada. Inicialmente as lesões cirúrgicas dos núcleos da base e dos alvos talâmicos eram utilizadas para interromper a atividade anormal do circuito motor, mas esses procedimentos (irreversíveis) têm sido substituídos por estimulação cerebral profunda crônica de alta frequência. Nesse procedimento menos invasivo e reversível, um gerador de pulso programável, similar a um marca-passo cardíaco, é colocado subcutaneamente e conectado a um eletrodo estimulador, que é inserido no núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno. Embora o mecanismo de ação da estimulação profunda permaneça controverso, é provável que a estimulação crônica de alta frequência em pacientes com doença de Parkinson atue basicamente pela substituição da eferência irregular anormal dos núcleos da base ao

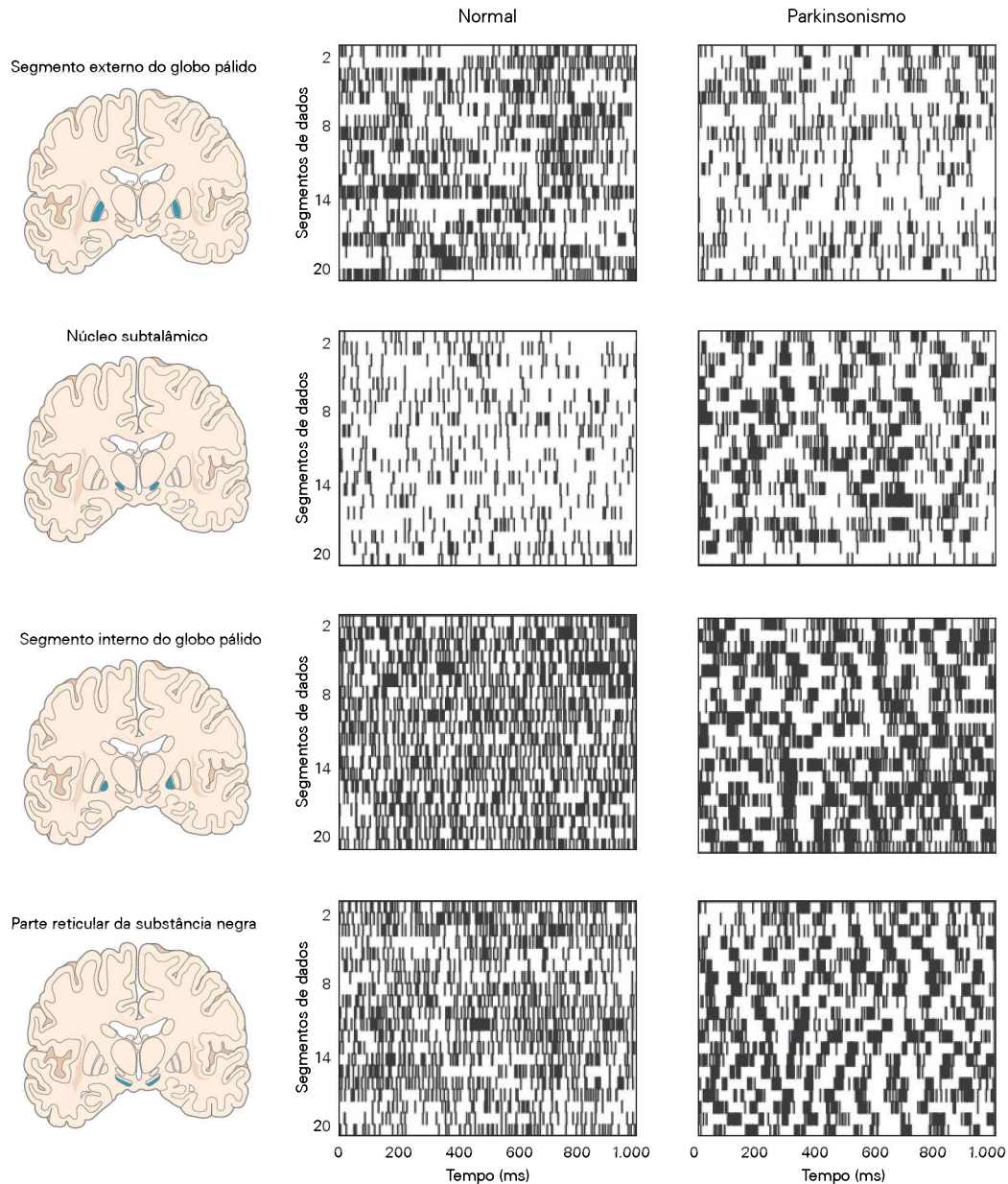



Figura 43-9 Anormalidades do padrão de disparo neuronal dos núcleos da base de macacos parkinsonianos. Os gráficos rasterizados mostram registros de dados contínuos de neurônios representativos localizados nas estruturas mostradas à esquerda.

córtex por um padrão mais regular e mais bem tolerado, que pode, então, permitir ao córtex cerebral funcionar mais normalmente. De modo alternativo, a estimulação crônica pode perturbar as oscilações de frequência β anormais e prejudiciais.

Eferência dos núcleos da base reduzida e com padrão anormal resulta em distúrbios hipercinéticos

Lesões dos núcleos da base ou desequilíbrios em seus sistemas de neurotransmissores podem resultar em movimentos involuntários, como hemibalismo, doença de Huntington, distonia e movimentos involuntários induzidos por fármacos.

O *hemibalismo* é um distúrbio hipercinético caracterizado por movimentos involuntários espontâneos dos membros proximais contralaterais. Ele resulta mais comumente de lesões restritas ao núcleo subtalâmico, resultantes de pequenos acidentes vasculares. A lesão experimental do núcleo subtalâmico em macacos mostra que os movimentos involuntários ocorrem apenas quando a lesão está confinada ao núcleo e quando, no mínimo, 20% do núcleo estiverem danificados. Tais lesões experimentais reduzem de modo significativo a descarga tônica dos neurônios do globo pálido interno e diminuem a resposta fásica desses neurônios aos movimentos dos membros.

A aferência inibitória reduzida vinda do pálido interno pode permitir que os neurônios talamocorticais respondam de maneira exagerada ou anormal às aferências corticais ou a outras aferências. Se os núcleos da base inibissem os movimentos planejados ou em curso sob condições fisiológicas, a perda dessa função poderia resultar supostamente em movimentos excessivos, em especial movimentos involuntários. Entretanto, o achado de que as lesões do pálido interno aliviam, em vez de piorarem, o balismo e outros distúrbios hipercinéticos indica que essa concepção é muito simplista e que não apenas as alterações globais de atividade, mas também os padrões alterados e a sincronia dos disparos neuronais no tálamo e no córtex assumem uma função importante na geração e na manifestação dos distúrbios hipercinéticos.

A *doença de Huntington* é um distúrbio hereditário que afeta igualmente homens e mulheres a uma taxa de 5 a 10 por 100 mil indivíduos. O início da doença costuma ocorrer após a terceira década de vida. A doença caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual dos sintomas motores, incluindo coreia e anormalidades dos movimentos dos olhos. Distúrbios não motores, como depressão, distúrbios comportamentais e dificuldades cognitivas também são muito comuns. Complicações médicas subjacentes à doença neurológica resultam em morte em 15 a 20 anos após o início da doença, na maioria dos casos.

A doença de Huntington resulta de um defeito no cromossomo 4, envolvendo o gene que codifica a proteína huntingtina, e é herdada de maneira autossômica dominante. Ela é um exemplo perfeito de um distúrbio que resulta de repetições de um trinucleotídeo (tripleto) em uma pequena porção de um gene (ver Capítulo 44). Números mais elevados de repetições do trinucleotídeo estão associados ao início mais precoce da doença (antecipação).

Devido à falta de modelos animais apropriados de doença de Huntington, as alterações fisiopatológicas subjacentes aos sinais e sintomas clínicos dessa doença não estão tão bem estabelecidas como para a doença de Parkinson. A evidência disponível sugere que a degeneração neuronal no início da doença ocorra primeiro no estriado, afetando mais intensamente os neurônios eferentes que originam a via indireta. Isso reduz a inibição dos neurônios do globo pálido externo, o que leva a uma inibição excessiva dos neurônios do núcleo subtalâmico e a uma redução subsequente dos sinais eferentes dos núcleos da base. A inativação funcional do núcleo subtalâmico poderia explicar o aparecimento de movimentos involuntários, que são similares aos observados nos casos de hemibalismo.

Nos estágios avançados da doença de Huntington, desenvolve-se, na maioria dos casos, o fenótipo de rigidez e acinesia, possivelmente resultante da degeneração também dos neurônios estriatais que se projetam ao globo pálido interno e à parte reticular da substância negra. Consequentemente, a remoção da inibição dos neurônios do pálido interno pode converter o distúrbio de movimento hipercinético em um problema hipocinético com progressiva rigidez e acinesia.

A perda gradual dos neurônios do tronco encefálico e do córtex cerebral também pode contribuir para alguns aspectos dos distúrbios de movimento. Os profundos problemas comportamentais, psiquiátricos e cognitivos descritos na doença de Huntington refletem o envolvimento de áreas não motoras do córtex e dos núcleos da base na patologia.

A *distonia* distingue-se clinicamente da coreia e do hemibalismo pela presença de movimentos mais lentos e de torção, que em geral resultam em posturas anormais. Os movimentos distônicos são desencadeados por movimentos voluntários. Em geral os pacientes mostram cocontração de grupos de músculos agonistas e antagonistas e uma incapacidade em restringir os movimentos a uma única parte do corpo (fenômeno de transbordamento ou *overflow*).

A maioria das condições patológicas que resultam em distonia afeta o funcionamento da rede núcleos da base-talamocortical. A distonia pode resultar de defeitos genéticos, de lesões focais dos núcleos da base ou de outras estruturas, ou de disfunções do metabolismo da dopamina. Enquanto a maioria dos casos de distonia em adultos é focal e não familiar, a distonia que inicia na infância (ou em adultos jovens) costuma ser generalizada e de origem genética. Essas formas genéticas de distonia não caracterizam uma degeneração neuronal marcante. Uma forma autossômica dominante comum de distonia generalizada origina-se da deleção de um trinucleotídeo no cromossomo 9, levando à formação de uma variante mutante de uma proteína normal (torsina 1A). Outra forma interessante de distonia é a distonia responsiva à dopamina ou à L-DOPA, resultante de mutações nos genes envolvidos na produção de tetra-hidrobiopterina, um cofator essencial na biossíntese de dopamina e de outras monoaminas (ver Capítulo 13). Como na doença de Parkinson, esse distúrbio pode ser tratado com terapia de reposição dopaminérgica.

O papel exato dos núcleos da base na distonia permanece mal definido, em parte porque os modelos animais existentes para essa doença não replicam completamente o fenótipo. Algumas das evidências que relacionam os núcleos da base às distonias vêm de registros de um pequeno número de pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos e de exames de PET de pacientes distônicos. Esses estudos encontraram uma média baixa de frequência de disparos em ambos os segmentos do globo pálido. Assim como em outros distúrbios de movimento, o padrão anormal ou sincronizado da atividade dos neurônios eferentes dos núcleos da base pode assumir um papel importante na fisiopatologia da distonia. Em alguns casos, a disfunção dopaminérgica também pode contribuir para o desenvolvimento da distonia. Essa visão é apoiada por relatos nos quais as alterações na transmissão dopaminérgica estriatal são encontradas em algumas formas de distonia – a distonia que pode ocorrer em doença de Parkinson não tratada e a que pode ocorrer em alguns pacientes que recebem medicamentos bloqueadores de receptores dopaminérgicos.

A distonia também tem sido interpretada como um distúrbio de plasticidade sináptica anormal nos núcleos da base. Uma observação importante que apoia essa ideia é que os mapas sensório-motores dos circuitos núcleos da

base-talamocorticais são menos definidos em pacientes com distonia focal da mão do que em controles. Como essa distonia costuma ser observada nas mãos de pacientes com câimbras de escrivão ou na distonia do músico, considera-se que seja o produto final de uma plasticidade sináptica patológica em regiões subcorticais ou corticais. Evidência para o distúrbio de plasticidade nos circuitos córtico-núcleos da base-talamocorticais também foi obtida do fato de que os efeitos benéficos dos tratamentos cirúrgicos como lesão ou estimulação elétrica crônica do globo pálido requerem semanas ou meses para se desenvolverem.

A atividade neuronal anormal dos circuitos não motores está associada a alguns transtornos neuropsiquiátricos

Distúrbios dos circuitos núcleos da base-talamocorticais não motores podem contribuir para o desenvolvimento de problemas cognitivos e comportamentais, que acompanham os distúrbios de movimentos, e também de distúrbios psiquiátricos, como o transtorno obsessivo-compulsivo, a síndrome de Tourette e a depressão. Embora processos externos ao sistema de circuitos núcleos da base-talamocorticais também possam contribuir para os distúrbios psiquiátricos, será apresentado o possível envolvimento da circuitaria núcleos da base.

A evidência para a relevância funcional das áreas não motoras vem principalmente de observações clínicas. Além disso, estudos em animais com o emprego de microinjeções do antagonista de receptor GABAérgico, a bicuculina, nas partes motoras, associativas e límbicas do pálido externo em primatas, têm fornecido evidências para a noção de que diferentes síndromes neurocomportamentais surgem de disfunções dos diferentes circuitos núcleos da base-talamocorticais. Injeções na parte límbica do globo pálido externo induziram movimentos estereotipados, enquanto injeções na parte associativa induziram hiperatividade. Como era previsto, movimentos anormais foram observados apenas quando a bicuculina foi injetada no território motor. Esses estudos fornecem apoio experimental para os domínios comportamentais propostos nos núcleos da base e seu papel nos comportamentos anormais motores e não motores.

Lesão do córtex pré-frontal dorsolateral ou de partes subcorticais do circuito pré-frontal resulta em diversas anormalidades relacionadas a funções cognitivas ou executivas, enquanto lesão do circuito orbitofrontal lateral (p. ex., decorrente de acidente vascular encefálico em pacientes) está associada a falta de empatia, labilidade emocional, irritabilidade e déficit nas respostas a informações sociais.

Um dos transtornos psiquiátricos mais bem estudados que surge da patologia de um circuito não motor é o transtorno obsessivo-compulsivo. Os comportamentos estereotipados (padrões comportamentais rígidos) e as compulsões, característicos desse transtorno, têm sido interpretados como evidência de disfunção no aprendizado de procedimentos. Estudos de imagem funcional de pacientes com esse transtorno têm demonstrado anormalidades na atividade do circuito límbico núcleos da base-talamocortical, que se origina de partes dos córtices orbitofrontal e do cíngulo anterior. As alterações mais proeminentes são encontradas no estriado ventral, especificamente no *nucleus accumbens* e no núcleo caudado ventromedial, e no mesencéfalo. Os resultados benéficos dos tratamentos neurocirúrgicos envolvendo o circuito límbico, como lesão ou estimulação do braço anterior da cápsula interna e do estriado ventral, ou lesões das fibras oriundas do córtex orbitofrontal ou do cíngulo anterior são evidências de que o circuito límbico está envolvido no transtorno obsessivo-compulsivo.

A síndrome de Tourette, na qual os sintomas obsessivo-compulsivos estão associados a tiques motores ou tiques vocais (movimentos breves ou vocalizações involuntárias), caracteriza-se, também, por anormalidades do circuito límbico. O fato de medicamentos bloqueadores do receptor dopaminérgico suprimirem os tiques indica o envolvimento dos núcleos da base nesses distúrbios. Outras alterações da atividade cerebral ocorrem nas áreas corticais associadas a funções motoras, em especial o córtex sensório-motor e a área motora suplementar. Têm sido realizadas estimulações crônicas do circuito límbico e motor, no nível do pálido e do tálamo, para tratamento de síndrome de Tourette grave e refratária.

Visão geral

Fica evidente agora que os núcleos da base, com o tálamo e o córtex cerebral, participam de um grupo maior de redes neuronais que estão envolvidas não apenas com funções motoras, mas também com aspectos superiores do comportamento, que vinculam emoção, recompensa, função executiva e humor e que podem ter relevância específica para o comportamento adaptativo e a seleção de ação.

Os distúrbios dos núcleos da base são determinantes em muitos distúrbios importantes de movimento, comportamentais e psiquiátricos que parecem resultar de disfunções em circuitos específicos núcleos da base-talamocorticais. Os modelos existentes da função e da disfunção dos núcleos da base têm estimulado a pesquisa sobre o papel desses núcleos na saúde e na doença e contribuído para o desenvolvimento de novos tratamentos para esses distúrbios.

Mesmo assim, os modelos atuais não são plenamente satisfatórios, pois têm forte embasamento em condições patológicas e nos resultados de inativação e de manipulações lesivas que possuem efeitos remotos, não refletem necessariamente as funções reais dos núcleos da base e não incorporam de modo pleno as propriedades adaptativas dos circuitos envolvidos. Portanto, versões futuras de modelos funcionais deverão considerar muitos dos achados mais recentes, incluindo a estreita interação dos núcleos da base com o tronco encefálico, entre outras estruturas, e o papel dos padrões de atividade e sincronia neuronal anormal na fisiopatologia dos distúrbios de movimento, cognitivos, comportamentais e psiquiátricos.

Thomas Wichmann
Mahlon R. DeLong

Leituras selecionadas

Bonelli RM, Cummings JL. 2007. Frontal-subcortical circuitry and behavior. Dialogues Clin Neurosci 9:141–151.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson Pl, Standaert DG. 2008. The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci 9:222–234.

DeLong MR, Wichmann T. 2007. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 64:20–24.

Eidelberg D. 2009. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. Trends Neurosci 32:548–557.

Galvan A, Wichmann T. 2008. Pathophysiology of parkinsonism. Clin Neurophysiol 119:1459–1474.

Graybiel AM. 2008. Habits, rituals, and the evaluative brain. Ann Rev Neurosci 31:359–387.

Hikosaka O. 2007. Basal ganglia mechanisms of reward-oriented eye movement. Ann NY Acad Sci 1104:229–249.

Kelly RM, Strick PL. 2004. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. Prog Brain Res 143:449–459.

Kopell BH, Greenberg BD. 2008. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. Neurosci Biobehav Rev 32:408–422.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T. 2009. Parkinson's disease. Lancet 373: 2055–2066.

Schultz W. 2007. Multiple dopamine functions at different time courses. Annu Rev Neurosci 30:259–288.

Surmeier DJ, Plotkin J, Shen W. 2009. Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection. Curr Opin Neurobiol 19:621–628.

Referências

Alexander GE, Crutcher MD, Delong MR. 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends in Neurosci 13:226–271.

Brooks DJ. 2000. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson disease. J Neurology 247:1111–II18 (suppl).

Hollerman JR, Schultz W. 1998. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. Nat Neurosci 1:304–309.

Hoover JE, Strick PL. 1993. Multiple output channels in the basal ganglia. Science 259:819–821.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. 1981. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 2nd ed. Berlin: Springer.

Turner, RS, Grafton, ST, Votaw, JR, Delong, MR Hoffman, JM. 1998. Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study. J Neurophysiol 80:2162–2176.

Wichmann T, Delong MR. 2006. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. Neuron 52:197–204.

44

Mecanismos genéticos das doenças degenerativas do sistema nervoso

AS PRINCIPAIS DOENÇAS DEGENERATIVAS do sistema nervoso – Alzheimer, Parkinson e doenças com repetição de trinucleotídeos (Huntington e ataxias espinocerebelares) – acometem cerca de 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos e mais de 25 milhões de pessoas em todo o mundo. Embora atinjam uma porcentagem relativamente pequena da população, essas doenças causam grande sofrimento e perdas econômicas, não só para as vítimas, mas também para familiares e amigos.

A maioria desses transtornos ocorre na meia-idade ou posteriormente; o envelhecimento por si só pode, de fato, contribuir para a suscetibilidade. Com exceção da doença de Alzheimer, os primeiros sintomas a aparecerem geralmente envolvem a perda de controle dos movimentos motores mais finos, embora a doença de Huntington possa primeiro manifestar-se por meio de déficits cognitivos. No entanto, o resultado final é o mesmo. Após um longo período de deterioração progressiva, geralmente de 10 a 20 anos, o indivíduo afetado tem uma morte terrível e impotente.

As doenças neurodegenerativas de início tardio são agrupadas conceitualmente em duas categorias: esporádicas (etiologia desconhecida) e hereditárias. As doenças de Alzheimer e de Parkinson são predominantemente esporádicas; formas hereditárias afetam um pequeno número de pacientes. As doenças com repetição de trinucleotídeos, no entanto, são notáveis em razão de seu padrão dominante de hereditariedade e pela natureza dinâmica da mutação patológica, o alongamento de repetições de CAG, que está sujeito a maior expansão. Entre as doenças neurodegenerativas com repetição de trinucleotídeos estão a de Huntington, as ataxias espinocerebelares, a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana e a atrofia muscular espinobulbar. A identificação das bases moleculares de algumas dessas doenças tem facilitado seus diagnósticos e classificação e fornecem esperanças para um eventual tratamento.

As repetições expandidas de trinucleotídeos caracterizam várias doenças neurodegenerativas

A doença de Huntington envolve degeneração do estriado

A doença de Huntington geralmente começa no início ou no meio da idade adulta e afeta cerca de 5 a 10 pessoas a cada 100 mil. O quadro clínico inclui a perda do controle motor, prejuízo cognitivo e alteração afetiva. Os problemas de controle motor costumam se manifestar precocemente como coreia (movimentos espasmódicos involuntários que envolvem pequenas articulações no início e, depois, gradualmente, levam à instabilidade da marcha, à medida que o tronco e as pernas são afetados). Os movimentos fluidos e rápidos são substituídos por rigidez e bradicinesia (dificuldade em iniciar a ação e movimentos extraordinariamente lentos).

O comprometimento cognitivo – como dificuldade de planejar e executar funções complexas – normalmente aparece com os movimentos involuntários, mas pode ser detectado por testes neuropsicológicos, mesmo antes da disfunção motora. Distúrbios afetivos (características psiquiátricas e comportamentais) incluem irritabilidade, depressão, isolamento social e sono desordenado. Hipomania ocorre em 10% dos pacientes, enquanto franca psicose com delírios é menos frequente.

Em pacientes adultos, a doença progride inexoravelmente para a morte cerca de 17 a 20 anos após o início. Casos com início na juventude têm um curso mais rápido da doença, e, dentro de poucos anos, os pacientes geralmente desenvolvem bradicinesia, distonia (espasmo de pescoço, ombros e tronco), rigidez (resistência ao movimento passivo de um membro), crises epilépticas e demência grave.

A característica patológica da doença de Huntington é a degeneração do estriado, sendo o núcleo caudado mais afetado do que o putame. A perda de uma classe de interneurônios inibitórios no estriado, os neurônios espinhosos médios, reduz a inibição dos neurônios no pálido externo (ver Capítulo 43). A excessiva atividade resultante dos neurônios palidais inibe o núcleo subtalâmico, o que explicaria os movimentos coreiformes. Com a progressão da doença e a degeneração dos neurônios do estriado que se projetam para o pálido interno, a rigidez começa a substituir a coreia. Anormalidades em projeções corticoestriatais parecem contribuir para a patogênese. Casos juvenis apresentam uma patologia mais grave e generalizada, que, muitas vezes, inclui as células cerebelares de Purkinje.

A doença de Huntington é autossômica dominante e uma das primeiras doenças humanas a ter seu gene mapeado usando-se marcadores de DNA polimórficos. É causada pela repetição expandida de CAG na proteína huntingtina. Essa trinca de nucleotídeos é traduzida e codifica a glutamina. Alelos normais ou do tipo selvagem têm 6 a 34 repetições, enquanto alelos associados à doença costumam ter 36 repetições ou mais que são bastante instáveis quando transmitidas de uma geração para a outra, especialmente por meio de células germinativas paternas.

A natureza dinâmica da mutação, que pode se ampliar em gerações sucessivas, é responsável pela maior gravidade da doença em casos de início juvenil, um fenômeno conhecido como antecipação. O comprimento da repetição correlaciona-se inversamente com a idade de início da doença, uma das muitas características em comum das doenças neurodegenerativas causadas pela repetição expandida de CAG (Figura 44-1). A doença assemelhada à de Huntington do tipo 2 (HDL2) é uma enfermidade neurodegenerativa rara clinicamente semelhante à doença de Huntington e causada pela expansão CTG no gene da juntofilina-3.

A doença de Huntington parece ser uma doença dominante verdadeira na qual os pacientes homozigóticos para a condição não diferem significativamente em relação a seus irmãos heterozigóticos. A série expandida de glutamina faz com que a proteína huntingtina tenha uma função tóxica além de sua função normal. A huntingtina é expressa em todo encéfalo no citoplasma, onde se associa aos microtúbulos e, em uma fração menor, ao núcleo das células. Apesar de suas funções precisas serem desconhecidas, a huntingtina é uma proteína essencial para o desenvolvimento embrionário normal, como mostrado por estudos em camundongos nocaute; é também essencial para a integridade neuronal no encéfalo pós-natal.

A atrofia muscular espinobulbar deve-se à função anormal do receptor de androgênio

A atrofia muscular espinobulbar (doença de Kennedy), a única doença ligada ao X entre as enfermidades neurodegenerativas abordadas neste capítulo, é causada pela repetição expandida de CAG no gene que codifica a proteína do receptor de androgênio, um membro da família de receptores de esteroides. Apenas indivíduos do sexo masculino apresentam sintomas; o receptor de androgênio mutante é tóxico quando no núcleo, e tal localização requer a presença do hormônio androgênio masculino. Fraqueza muscular proximal costuma ser o sintoma inicial; no decurso da doença, os músculos distais e faciais também enfraquecem. A perda de massa muscular é importante, secundária à degeneração dos neurônios motores.

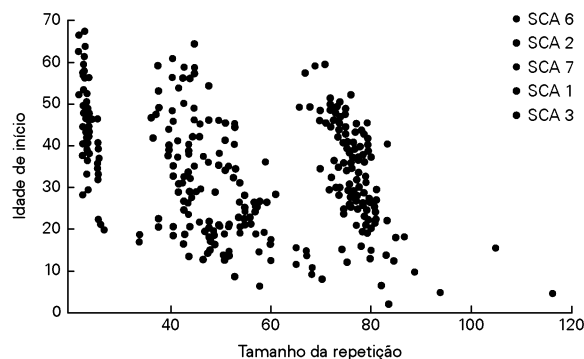



Figura 44-1 O comprimento da repetição de CAG e a idade de início da ataxia espinocerebelar estão inversamente correlacionados. Quanto maior a série de CAG, mais precoce é o início de uma determinada doença. Comprimentos repetidos específicos, no entanto, têm resultados diferentes, dependendo da proteína hospedeira. Por exemplo, uma repetição de 52 CAG causa início dos sintomas na idade juvenil no caso da ataxia espinocerebelar do tipo 2 (**SCA2**), início na idade adulta da ataxia espinocerebelar do tipo 1 (**SCA1**), e não causa sintomas para a ataxia espinocerebelar do tipo 3 (**SCA3**).

Disfunções bulbares resultam da perda de neurônios motores do tronco encefálico. Muitos pacientes também desenvolvem ginecomastia, hipogonadismo tardio e esterilidade, o que indica a perda de função do receptor de androgênio. Entretanto, indivíduos que apresentam receptor de androgênio pouco funcional, mas sem repetições expandidas de CAG, não desenvolvem degeneração dos neurônios motores. Parece, assim, que a expansão de glutamina provoca uma perda parcial de função que representa as características sexuais secundárias e um ganho parcial de função que afeta os neurônios e produz o fenótipo neurológico.

As ataxias hereditárias espinocerebelares incluem várias doenças com sintomas semelhantes, porém com etiologias distintas

As ataxias espinocerebelares e a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana são doenças neurodegenerativas hereditárias dominantes que, por sua heterogeneidade, se caracterizam predominantemente por disfunção do cerebelo, dos tratos espinais e de vários núcleos do tronco encefálico. Em alguns subtipos ou em casos isolados, os núcleos da base, o córtex cerebral e o sistema nervoso periférico também são afetados (Tabela 44-1).

As duas características clínicas comuns a todas as ataxias espinocerebelares são ataxia e disartria. Esses sinais via de regra aparecem em meados da idade adulta e pioram de modo gradual, tornando impossível a marcha e incompreensível a fala. A disfunção do tronco encefálico se manifesta por dificuldades de engolir e respirar e, por fim, provoca a morte.

Características como coreia ou demência estão associadas mais fortemente a uma ataxia espinocerebelar do que a outras, mas esses sintomas são tão variáveis que não podem ser utilizados com eficiência para a definição do diagnóstico. Até indivíduos da mesma família podem apresentar um quadro clínico bastante diferente. Assim, embora as ataxias espinocerebelares sejam doenças mendelianas de um único gene, composições genéticas individuais e influências ambientais afetam a situação clinicopatológica.

A doença de Machado-Joseph e a ataxia espinocerebelar do tipo 3 (SCA3, do inglês *spinocerebelar ataxia* 3), por exemplo, foram consideradas clinicamente como doenças distintas antes de se descobrir que são causadas por mutações no mesmo gene. A confusão clínica surgiu por acidente histórico. As características mais proeminentes encontradas nas famílias portuguesas estudadas primeiramente por Machado e Joseph foram protrusão dos olhos, fasciculações de face e língua, parkinsonismo e distonia, enquanto os primeiros pacientes com SCA3 tinham mais características que lembravam SCA1 (movimentos oculares sacádicos hipermétricos e reflexos bruscos, além da característica ataxia e disartria). Hoje sabemos que essas diferenças clínicas aparentes são, pelo menos em parte, atribuídas a diferenças

Tabela 44-1 Padrão de herança e principais características clínicas de doenças neurodegenerativas causadas por repetições instáveis de trinucleotídeos

Doença	Herança	Características típicas	Principais regiões afetadas
AMEB	Recessiva ligada ao X	Câibras musculares, fraqueza, ginecomastia	Neurônio motor inferior e células do corno anterior da medula espinal
Huntington	AD	Prejuízo cognitivo, coreia, depressão, irritabilidade	Estriado, córtex
Doença assemelhada à de Huntington do tipo 2	AD	Prejuízo cognitivo, coreia, depressão, irritabilidade	Estriado, córtex
SCA1	AD	Movimentos oculares sacádicos hipermétricos, ataxia, disartria, oftalmoparesia	Células de Purkinje, núcleo denteado, oliva inferior
SCA2	AD	Ataxia, hiporreflexia, movimentos oculares sacádicos lentos	Células de Purkinje, células granulares do cerebelo, oliva inferior
SCA3	AD	Ataxia, nistagmo evocado por fixação do olhar, protrusão dos olhos, distonia, espasticidade	Neurônios pontinos, substância negra, células do corno anterior da medula espinal
SCA6	AD	Ataxia de início tardio (> 50 anos de idade)	Células de Purkinje, células granulares do cerebelo
SCA7	AD	Ataxia, perda visual devido à degeneração retiniana, perda da audição	Células de Purkinje, retina (degeneração de cones e bastonetes)
SCA8	AD	Disartria com pausas entre sílabas, ataxia	Células de Purkinje
SCA10	AD	Ataxia e crises epilépticas	Células de Purkinje
SCA12	AD	Tremor precoce de membro superior, hiper-reflexia, ataxia	Células de Purkinje (atrofia cortical e cerebelar)
SCA17	AD	Disfagia, deterioração intelectual, ataxia, crises de ausência	Células de Purkinje, células granulares do cerebelo, neurônio motor superior
DRPLA	AD	Demência, ataxia, coreoatetose	Núcleo denteado, núcleo rubro, globo pálido, núcleo subtalâmico, córtex cerebelar, córtex

AD, autossômica dominante; DRPLA, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana; AMEB, atrofia muscular espinobulbar; SCA, ataxia espinocerebelar.

de comprimento das repetições de CAG. Não obstante, as diferenças na atividade de outras proteínas causadas por variações genéticas provavelmente também têm um papel em tais doenças.

Embora a idade de início dentro de cada tipo de ataxia dependa do número de repetições de CAG no gene (Figura 44-1), a toxicidade da série anormalmente longa de glutaminas no produto proteico depende da proteína: séries expandidas de glutaminas têm diferentes efeitos em diferentes proteínas. Por exemplo, repetições de comprimentos muito curtos, prejudiciais às células de Purkinje na SCA6, não são patogênicas em outras ataxias espinocerebelares. Na realidade, a expansão de CAG na SCA6 é a mais curta de todas as ataxias espinocerebelares: 21 a 33 repetições em mutantes, em comparação com menos de 18 em alelos normais. Em contraste, o gene responsável pela SCA7 normalmente tolera algumas dezenas de repetições de CAG, e no estado da doença sofre algumas das maiores expansões vistas em qualquer ataxia espinocerebelar (centenas de repetições CAG) (Tabela 44-2).

Além de tolerar comprimentos diferentes de repetição de CAG, os produtos gênicos de genes mutantes em doenças de poliglutamina variam bastante na função. O produto gênico afetado na SCA1, a ataxina-1, que parece importante para o aprendizado e a memória, é uma proteína predominantemente nuclear transportada para o citoplasma que pode se ligar ao RNA *in vitro*, o que sugere um papel no transporte e no processamento do RNA. O produto gênico afetado na SCA6, CACNA1A, é a subunidade α_{1A} do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem. Curiosamente, mutações no gene com perda de função (não causadas por repetições de CAG) têm sido relatadas em pacientes com ataxia episódica e enxaqueca hemiplégica familiar. Na SCA17, o produto gênico afetado é a proteína de ligação à TATA *box*, proteína essa que atua como um fator de transcrição essencial. Acredita-se que a atrofina-1, o produto afetado na atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, seja um correpressor, com base em estudos funcionais de seu provável ortólogo na *Drosophila*. Apesar dessas diferenças, alguns mecanismos patogenéticos podem ser comuns às doenças de poliglutamina, como será discutido mais adiante neste capítulo.

Algumas poucas ataxias espinocerebelares são causadas por repetições instáveis de trinucleotídeos diferentes de CAG (Tabela 44-2). A ataxia espinocerebelar do tipo 8 é causada por uma repetição expandida de CTG na região 3′ não traduzida de um RNA transcrito sem quadros abertos de leitura (regiões codificantes). A mutação responsável pela SCA12 é uma repetição de CAG, mas ocorre em uma região não codificadora a montante de uma subunidade reguladora da proteína-fosfatase 2A, específica do encéfalo. A ataxia espinocerebelar do tipo 10 é a única causada por uma grande expansão da repetição de um pentanucleotídeo (ATTCT) no íntron de um novo gene.

Tabela 44-2 Ataxias hereditárias causadas por expansões de repetições instáveis de trinucleotídeos

					Comprimento da repetição	
Doença	Gene	*Locus*	Proteína	Mutação	Normal	Doença
SCA1	SCA1	6q23	Ataxina-1	Repetição de CAG em região codificadora	6-44*	36-121
SCA2	SCA2	12q24.1	Ataxina-2	Repetição de CAG em região codificadora	15-31	36-63
SCA3 (Doença de Machado--Joseph)	SCA3, MJD1	14q32.1	Ataxina-3	Repetição de CAG em região codificadora	12-40	55-84
SCA6	SCA6	19p13	Subunidade α_{1A} do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem	Repetição de CAG em região codificadora	4-18	21-33
SCA7	SCA7	3p12-13	Ataxina-7	Repetição de CAG em região codificadora	4-35	37-306
SCA8	SCA8	13q21	Nenhuma	Repetição de CTG no éxon terminal 3′ (*antisense*)	16-37	110-250
SCA10	SCA10	22q13ter	Ataxina-10	Repetição de pentanucleotídeo (ATTCT) no íntron	10-20	500-4.500
SCA12	SCA12	5q31-33	Proteína-fosfatase 2A	Repetição de CAG em 5′ UTR	7-28	66-78
SCA17	TBP	6qter	Proteína de ligação ao TATA	Repetição de CAG em região codificadora	29-42	47-55
DRPLA	DRPLA	12q	Atrofina-1	Repetição de CAG em região codificadora	6-35	49-88
FXTAS	FMR1	Xq27.3	FMRP	Repetição de CGG em 5′ UTR	6-60	60-200

*Alelos com 21 ou mais repetições são interrompidos por unidades 1-3 CAT; alelos doentes contêm séries puras de CAG. DRPLA: Atrofia dentato-rubro--pálido-luisiana; FXTAS: Tremor/ataxia associados à síndrome do X frágil; SCA: Ataxia espinocerebelar.

Os mecanismos patogênicos responsáveis pelos fenótipos dominantes nas ataxias espinocerebelares dos tipos 8, 10 e 12 ainda não são conhecidos.

A doença de Parkinson é uma enfermidade degenerativa comum do idoso

A doença de Parkinson, uma das enfermidades neurodegenerativas mais comuns, afeta de 1 a 2% da população com mais de 65 anos. Os pacientes com doença de Parkinson apresentam tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e comprometimento da capacidade de iniciar e manter os movimentos. Os indivíduos afetados apresentam marcha festinante distinta, e seu equilíbrio muitas vezes é precário. Os movimentos faciais espontâneos são muito reduzidos, de tal forma que as feições têm uma aparência de máscara, sem expressão. A característica patológica da doença de Parkinson é a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos, principalmente na substância negra (ver Capítulo 43).

Embora a maioria dos casos de parkinsonismo seja esporádica, estudos de casos familiares raros têm fornecido informações sobre os fatores genéticos que predispõem os indivíduos à doença. Neste capítulo focamos em como as bases genéticas de algumas formas da doença de Parkinson fornecem informações sobre a doença de Parkinson esporádica e fazem a ligação do mecanismo patogênico do parkinsonismo com o observado nas doenças de poliglutamina.

Ambos os padrões de herança autossômica, dominante e recessiva, foram documentados no parkinsonismo familiar. Até agora, vários *loci* genéticos foram mapeados (designados PARK1-PARK8, PARK10 e PARK11), e os genes de todos, exceto três desses *loci* (PARK3, PARK10 e PARK11), foram identificados (Tabela 44-3).

PARK1 (doença de Parkinson do tipo 1) é o *locus* para a doença de Parkinson predominante entre as hereditárias, causada por mutações no gene da *α-sinucleína*. Duas mutações em *α-sinucleína* foram identificadas: A53T tem sido descrita em várias famílias gregas, enquanto A30P foi identificada em uma família alemã. Mutações em *α-sinucleína* não foram identificadas na doença de Parkinson esporádica. No entanto, como a proteína α-sinucleína é um componente principal dos corpos de Lewy na substância negra de pacientes com doença esporádica, bem como naqueles com PARK1, as mutações de *α-sinucleína* poderiam desempenhar um papel importante na patogênese da doença esporádica.

A função da proteína α-sinucleína ainda não é conhecida, mas sua abundância nos terminais pré-sinápticos sugere um papel na função pré-sináptica e talvez na plasticidade sináptica. Pacientes com mutações de *α-sinucleína* diferem daqueles com parkinsonismo esporádico por desenvolverem a doença mais cedo (média de 45 anos) e por apresentarem menos tremores e mais rigidez, declínio cognitivo, mioclonia, hipoventilação central, hipotensão ortostática e incontinência urinária.

A doença de Parkinson do tipo 2 (PARK2) é autossômica recessiva, caracterizada por início precoce (tão jovem quanto 3 anos), distonia, reflexos tendinosos profundos vívidos e sinais cerebelares, além do clássico fenótipo de parkinsonismo. Mais de 60 mutações diferentes foram identificadas no gene PARK2, a maioria claramente de inativação, o que demonstra que essa forma da doença é causada pela perda de função do produto gênico, parkina. Enquanto mutações de *α-sinucleína* não foram detectadas na doença esporádica, mutações no gene *parkina* têm sido encontradas em casos isolados de início precoce de doença de Parkinson e em um paciente com início aos 65 anos. A perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra é típica dessa forma da doença, mas os corpos de Lewy não são tão comuns como em casos esporádicos ou na PARK1.

O gene *parkina* codifica uma E3 ubiquitina ligase da família *RING* com dedos de zinco*, que transfere a ubiquitina ativada para resíduos de lisina em proteínas destinadas a degradação por proteassomos. A ligase é bastante específica e transfere ubiquitina para apenas alguns poucos substratos. Alguns substratos para a parkina foram identificados, inclusive um possível receptor transmembrana acoplado à proteína G chamado de receptor semelhante ao receptor de endotelina associada à parkina (Pael-R, do inglês *parkin-associated endothelin-receptor-like receptor*), a pro-

* N. de R.T. Proteínas da família RING apresentam um domínio do tipo dedos de zinco, contendo um motivo rico em resíduos de cisteína e que liga dois íons zinco. Muitas proteínas dessa família atuam na via de ubiquitinação.

Tabela 44-3 Genética e principais características clínicas da doença de Parkinson hereditária

Doença	*Locus* mapeado	Padrão de herança	Proteína	Principais características
PARK1, PARK4	4q21	AD	α-sinucleína	Início precoce, rigidez e prejuízo cognitivo
PARK2	6q25.2-q27	AR	Parkina	Início na idade juvenil, distonia
PARK3	2p13	AD	Desconhecida	Início na idade adulta, demência
PARK5	4p14	Provavelmente AD	UCH-L1	Início na idade adulta
PARK6	1p36	AR	PINK1	Início precoce, distonia
PARK7	1p36	AR	DJ-1	Início precoce, distúrbios de comportamento, distonia
PARK8	12q12	AD	LRRK2	DP clássica
PARK10	1p32	Desconhecido	Desconhecida	DP clássica
PARK11	2q36-q37	Desconhecido	Desconhecida	DP clássica

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; PARK, DP, doença de Parkinson.

teína de vesícula sináptica CDCrel-1, a forma O-glicosilada de α-sinucleína, a sinfilina-1 (que interage com a α-sinucleína) e a própria parkina.

Uma mutação com troca de sentido sentido, I93M*, no gene que codifica a hidrolase C-terminal L1 da ubiquitina (UCH-L1) foi identificada em uma família com doença de Parkinson do tipo 5, PARK5, aparentemente com herança autossômica dominante. A UCH-L1 é uma proteína abundante no encéfalo e parece clivar cadeias de poliubiquitina à medida que as proteínas ubiquitinadas são degradadas pelo proteassomo. Essa atividade é diminuída em indivíduos com o I93M mutante. Uma proteína homóloga é necessária para a formação de memória no molusco marinho *Aplysia*.

A doença de Parkinson do tipo 6 (PARK6) é causada por mutações em um gene que codifica uma putativa quinase 1 induzida por PTEN (PINK1, do inglês *PTEN-induced putative kinase 1*), uma quinase mitocondrial, enquanto a doença de Parkinson do tipo 7 (PARK7) é causada por mutações no gene que codifica DJ-1, uma proteína que pode funcionar como sensor de estresse oxidativo. As mutações no gene que codifica a quinase chamada dardarina (LRRK2, do inglês *leucine-rich repeat kinase 2*) causam doença de Parkinson do tipo 8 (PARK8), bem como uma pequena porcentagem de casos de parkinsonismo esporádico.

* N. de R.T. Em uma mutação com troca de sentido ocorre a troca de um aminoácido na proteína; neste caso a troca da isoleucina 93 por uma metionina.

Perda neuronal seletiva ocorre após danos a genes expressos ubiquamente

Um aspecto intrigante das doenças neurodegenerativas é que, apesar de os produtos gênicos alterados serem amplamente expressos, não apenas no sistema nervoso, mas também em outros tecidos, os fenótipos são predominantemente neurológicos. Além disso, os fenótipos refletem disfunção em apenas grupos específicos de neurônios (Figura 44-2), um fenômeno conhecido como seletividade neuronal.

Por que os neurônios estriatais são os mais vulneráveis na doença de Huntington, enquanto as células de Purkinje são afetadas nas ataxias espinocerebelares (SCA)? Por que os neurônios dopaminérgicos da substância negra são primariamente afetados na doença de Parkinson, embora

Figura 44-2 Principais locais de degeneração neuronal nas doenças de repetições de trinucleotídeos e na doença de Parkinson.

A. Regiões do encéfalo mais afetadas pela doença de início na idade adulta (ver Tabela 44-1).

B. Comparação da neuropatologia de esclerose lateral amiotrófica (**ELA**) e atrofia muscular espinobulbar (**AMEB**).

α-sinucleína, parkina, DJ-1, PINK1, LRRK2 e UCH-L1 sejam abundantes em muitos outros grupos neuronais? Apesar de respostas definitivas ainda não estarem disponíveis, existem algumas pistas.

Nas doenças de poliglutamina, a seletividade da patologia celular diminui à medida que o comprimento das séries de glutamina aumenta: quanto mais grave a mutação, maior o número de grupos neuronais afetados. Isso é ainda mais evidente nas formas de início precoce caracterizadas por repetições extremamente longas. Pacientes jovens com SCA1 apresentam distonia, rigidez e comprometimento cognitivo, características que se sobrepõem com a doença de Huntington e com a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana. Pacientes jovens com SCA7 podem ter crises epilépticas, delírios e alucinações auditivas, e os casos infantis também desenvolvem características somáticas, incluindo baixa estatura e insuficiência cardíaca congestiva. A ataxia espinocerebelar do tipo 7 também provoca cegueira progressiva devido à distrofia de cones e bastonetes; curiosamente, têm sido relatados casos de bebês com SCA2 que também apresentam degeneração da retina.

Essas e outras observações sugerem que vários tipos celulares têm diferentes limiares de vulnerabilidade às proteínas tóxicas com séries expandidas de glutamina. Células da retina, por exemplo, parecem mais resistentes à toxicidade de poliglutamina do que os neurônios cerebelares, mas mais vulneráveis do que os miócitos cardíacos. Quando o número de glutaminas se expande além de certo comprimento – que varia de uma proteína para outra –, nenhuma célula está segura.

Estudos utilizando modelos de camundongos sugerem que falhas no enovelamento proteico é responsável por distúrbios relacionados à poliglutamina. Quanto maior a série de glutamina, mais graves são as alterações no enovelamento e o acúmulo de proteína. À medida que a série se torna muito longa, mesmo as células com concentrações mais baixas de produto gênico desordenado tornam-se vulneráveis. Na verdade, os estudos em modelos animais mostram que mesmo uma duplicação da concentração pode ser a diferença entre a manifestação fenotípica e a aparente normalidade. Assim, é concebível que os neurônios afetados em cada doença tenham mais proteína mutante do que os neurônios menos vulneráveis. Apesar de não ser detectável pelas técnicas de imunomarcação atuais, esse aumento, no entanto, seria suficiente para interferir na função celular se o neurônio fosse exposto à proteína tóxica mutante ao longo de décadas.

Outros fatores importantes de vulnerabilidade seletiva podem ser as variações nos níveis de proteínas que interagem com as proteínas mutantes ou ajudam a eliminá-las. Variações nos genes que codificam essas proteínas podem contribuir para a variabilidade clínica, tão proeminente entre as famílias que desenvolvem ataxias.

Por que os neurônios são afetados antes de outras células? À medida que o organismo envelhece, lesões leves que têm pequenos efeitos prejudiciais podem ser exacerbadas pelo desafio adicional que a proteína mutante apresenta para a maquinaria de dobragem de proteínas. Como são pós-mitóticos, os neurônios podem ser especialmente sensíveis a perturbações no equilíbrio de fatores intracelulares. Se o organismo pudesse sobreviver à agressão neurológica por tempo suficiente, outros tecidos também poderiam, ao final, mostrar sinais de sofrimento.

Modelos animais são ferramentas eficientes no estudo de doenças neurodegenerativas

Os modelos animais têm sido extremamente valiosos no estudo da patogênese de várias doenças neurodegenerativas e na investigação de novas terapias. Devido à facilidade de fazer mutações, o camundongo tem sido o animal preferido na modelagem de doenças neurológicas, mas modelos na *Drosophila* também provaram ser úteis no delineamento de vias genéticas.

Modelos em camundongos reproduzem muitas características das doenças neurodegenerativas

Com exceção de PARK2, as doenças neurodegenerativas abordadas aqui são causadas principalmente por ganho de função, em vez de perda. Assim, a maioria dos modelos em camundongos geneticamente modificados para essas doenças são criados utilizando-se duas técnicas. Em experimentos usando-se transgênicos, um alelo que tem o gene mutante é expresso de modo acima do normal, enquanto em experimentos de *knock-in* uma mutação humana, como uma série CAG expandida, é inserida num *locus* endógeno do camundongo para controlar temporal e espacialmente a expressão do produto do gene (ver Quadro 3-2). Em alguns mutantes, como para a ataxia espinocerebelar dos tipos 1, 2, 3 e 7, para a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana e em alguns modelos da doença de Huntington, um cDNA de comprimento total, quer com os alelos do tipo selvagem, quer expandido, é expressado em níveis acima do normal em uma classe particular de neurônios ou em uma população maior de células. Em outros mutantes, como SCA3, doença de Huntington e atrofia muscular espinobulbar, versões truncadas das regiões codificantes são expressas.

Camundongos *knock-in* foram gerados para estudo da doença de Huntington e da ataxia espinocerebelar dos tipos 1 e 7. Esses modelos confirmam que outras características além do comprimento da série expandida de glutamina afetam sua toxicidade. Como observado acima, a mesma expansão em duas proteínas diferentes afeta as células de forma diferente. Por exemplo, em pacientes humanos, 37 repetições causam SCA2, mas não SCA3 (ver Figura 44-1 e Tabela 44-2). Nos modelos em camundongos, no entanto, a relação entre o comprimento da série e o resto da proteína em que ela está inserida indica toxicidade.

Uma disfunção neuronal grave, disseminada, não seletiva ocorre em camundongos transgênicos nos quais a série de glutamina constitui uma parte importante da proteína e em camundongos portadores de uma proteína truncada com uma série relativamente grande de glutamina. Em contrapartida, os camundongos que expressam as proteínas de comprimento total contendo repetições CAG desenvolvem uma síndrome neurológica que progride de modo mais lento. Da mesma forma, os promotores pouco expressos geralmente produzem disfunção neuronal mais seletiva (Figura 44-3). Em alguns casos, a expressão da proteína com comprimento completo, mesmo com uma expansão

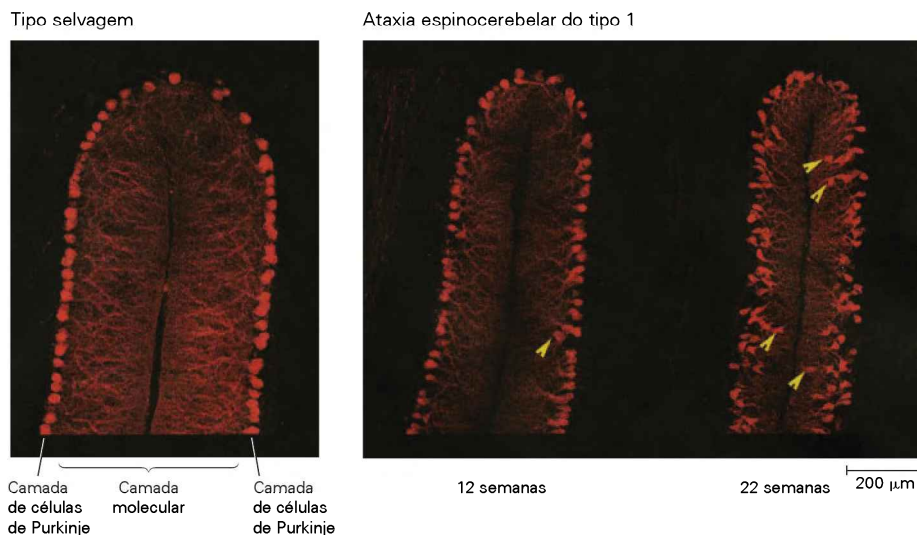



Figura 44-3 Patologia progressiva das células de Purkinje em um modelo de camundongo de ataxia espinocerebelar do tipo 1. Cortes cerebelares a partir de um camundongo selvagem e de um camundongo expressando um transgene da ataxia espinocerebelar do tipo 1 (SCA1) com 82 glutaminas; a figura mostra células de Purkinje com 12 e 22 semanas de idade. Imunofluorescência para calbindina marca as células de Purkinje e suas extensas arborizações dendríticas. Na ataxia espinocerebelar do tipo 1, há progressiva perda de dendritos, afinamento da camada molecular e deslocamento das células Purkinje (**setas amarelas**). (Imagens usadas com permissão de H.T. Orr.)

relativamente grande, não causa disfunção neurológica, mas uma versão truncada tendo um tamanho semelhante de repetições produz o fenótipo da doença. Em resumo, uma série de glutaminas de um determinado comprimento é mais tóxica quando isolada ou ladeada por sequências peptídicas curtas, isto é, quando ela ocupa uma grande proporção da proteína.

Em camundongos *knock-in* com 80 a 111 repetições de glutamina, a disfunção neurológica é muito pouco detectável; somente quando o comprimento de repetição é expandido para cerca 150 glutaminas, um fenótipo neurológico torna-se aparente. Como os efeitos tóxicos de poliglutamina demoram a aparecer, necessita-se de repetições mais longas para que um fenótipo seja visto durante o curto período de vida de um camundongo. No entanto, uma superprodução da proteína mutante, como em camundongos transgênicos, pode compensar o moderado comprimento da repetição e a brevidade da exposição à repetição tóxica. Na verdade, a superprodução de um tipo selvagem de ataxina 1 ou α-sinucleína em camundongos resulta em disfunção neurológica moderada.

A análise de tecido cerebral de pacientes e de camundongos experimentais revela que proteínas mal dobradas tendem a acumular-se em vários neurônios, às vezes formando agregados visíveis (Figura 44-4). Corpos de Lewy e acúmulo anormal de α-sinucleína, como observado há muito tempo em pacientes, ocorrem em modelos de camundongos da doença de Parkinson. Embora o acúmulo de proteínas seja comum a todas as doenças neurodegenerativas em humanos e em seus respectivos modelos em camundongos, a localização da proteína acumulada na célula varia, e a localização no interior da célula é um fator da patogenicidade da proteína. Por exemplo, uma ataxina 1 mutante que permanece no citoplasma por causa de um sinal de localização nuclear mutante não exerce efeitos tóxicos detectáveis.

O fato de que as proteínas com mutação se acumulam tanto em modelos de camundongos que não têm superprodução das proteínas como em pacientes humanos que apresentam um único alelo mutante sugere que os neurônios possuem dificuldade de depurar tais proteínas. O suporte para tal hipótese provém do achado de que componentes de ubiquitina e proteassomo, a maquinaria de degradação de proteínas, localizam-se no local dos agregados de proteínas em tecidos de humanos e de camundongos.

Modelos em invertebrados manifestam neurodegeneração progressiva

Vários modelos de invertebrados têm sido usados no estudo das proteínas poliglutamina e α-sinucleína. As semelhanças entre os efeitos patogênicos dessas proteínas em todas as espécies são notáveis.

As moscas com altos níveis de α-sinucleína humana desenvolvem degeneração progressiva dependente da idade dos neurônios dopaminérgicos e têm agregados citoplasmáticos de α-sinucleína-imunorreativas que lembram corpos de Lewy. Assim como no modelo em camundongos, os elevados níveis de α-sinucleína do tipo selvagem e do tipo mutante em moscas induzem esse fenótipo, e o efeito tóxico da série expandida de glutamina é reduzido à medida que mais grupos terminais amino ou carboxila de aminoácidos são adicionados ao polipeptídeo. A superprodução de ataxina-1 do tipo selvagem ou mutante em moscas induz degeneração neuronal progressiva, que depende do nível da proteína, mas é mais grave para o mutante quando esses níveis são semelhantes.

A toxicidade da poliglutamina foi também avaliada no nematódeo *Caenorhabditis elegans* pela expressão de um

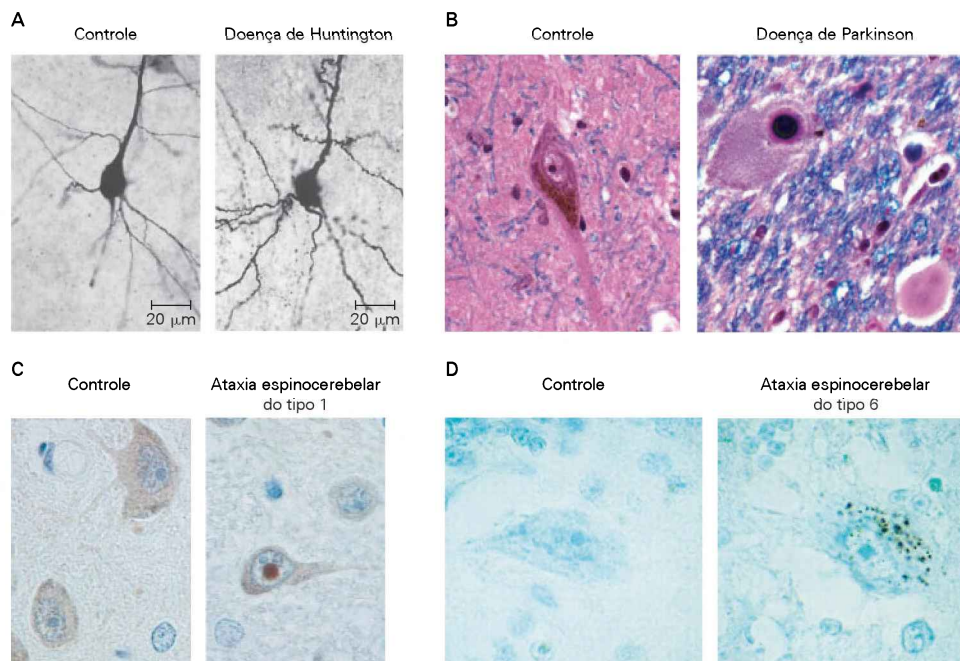



Figura 44-4 Características neuropatológicas de doenças neurodegenerativas selecionadas. (Imagens de controles em A, B, C e D usadas com permissão de J-P Vonsattel. Imagem de Huntington (A) usada com permissão de M. Di Figlia e J-P Vonsattel. Imagem de SCA1 (C) usada com permissão de H. Zoghbi.)

A. Comparação de um neurônio espinhoso normal do núcleo caudado e um neurônio espinhoso afetado pela doença de Huntington. Observe-se a acentuada curvatura dos ramos dendríticos terminais no neurônio afetado.

B. Neurônio pigmentado dopaminérgico na substância negra, com a inclusão citoplasmática clássica (corpo de Lewy). A inclusão citoplasmática circular está rodeada por um halo claro. Recentes evidências bioquímicas e de microscopia eletrônica indicam que os componentes primários dos corpos de Lewy são α-sinucleína, ubiquitina e neurofilamentos anormalmente fosforilados, que formam um novelo compacto não ligado à membrana no corpo da célula. Os corpos de Lewy extracelulares ocorrem após a morte e desintegração neuronal.

C. Neurônio com uma inclusão nuclear típica quase tão grande como o nucléolo.

D. Como a ataxia espinocerebelar do tipo 6 resulta de uma expansão repetida em *CACNA1A*, o gene que codifica um canal de cálcio, não é de surpreender que os neurônios afetados não acumulem inclusões nucleares. Em vez disso, uma marcação de *CACNA1A* ocorre de forma difusa no citoplasma.

fragmento da porção aminoterminal da huntingtina contendo séries de glutamina de diferentes comprimentos. A disfunção neuronal e a morte celular ocorrem nos nematódeos que expressam os alelos expandidos.

Várias vias estão envolvidas na patogênese das doenças neurodegenerativas

O enovelamento alterado e a degradação proteica contribuem para a doença de Parkinson

Proteínas com séries expandidas de glutamina e α-sinucleína mutantes acumulam-se nos neurônios de pacientes e de diferentes modelos animais, indicando que essas proteínas anormais não são degradadas de maneira eficiente. As moléculas chaperonas, que facilitam o redobramento e a degradação de proteínas celulares (ver Capítulo 4), são redistribuídas para o sítio desses agregados de proteína.

O acúmulo gradual de proteínas com séries expandidas de glutamina, juntamente com chaperonas e componentes da via de degradação ubiquitina-proteassomo sugere que a expansão de séries de glutamina altera o estado de enovelamento da proteína nativa, que, por sua vez, recruta a atividade da maquinaria de dobramento e de degradação de proteínas. Quando essa maquinaria não pode processar a proteína, as moléculas de proteína se acumulam, por fim formando agregados. Tipos selvagens de α-sinucleína e de ataxina-1 podem tender ao enovelamento alterado mesmo na ausência de mutação; quando são produzidas em níveis suficientemente elevados, o número de moléculas deformadas aumenta, e sua toxicidade torna-se aparente.

Evidências que apoiam essa ideia se originaram de estudos em cultura de células em que a superprodução de chaperonas tanto reduzia a agregação de proteínas como atenuava a toxicidade de séries expandidas de glutaminas em proteínas. Em contrapartida, o bloqueio do proteassomo inibe a degradação proteica e, assim, aumenta a agregação e a toxicidade. Estudos genéticos de moscas e camundongos fornecem resultados ainda mais convincentes. A superprodução de pelo menos uma chaperona, como Hsp70, Hsp40, ou a proteína tetratricopeptídeo 2, suprime a toxicidade de poliglutamina em *Drosophila* em modelos da doença de Parkinson e de várias ataxias diferentes em camundongos, enquanto a perda da função de chaperonas agrava a neurodegeneração (Figura 44-5).

A B C D

100 μm

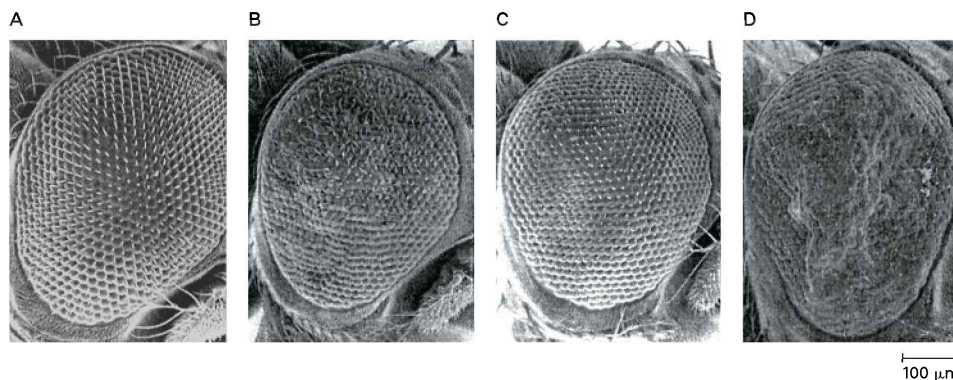



Figura 44-5 Degeneração do olho de *Drosophila* induzida por poliglutamina e efeito de modificadores. (Imagens utilizadas com permissão de J. Botas.)

A. Uma micrografia eletrônica de varredura do olho de uma mosca com omatídeos normais.

B. Omatídeos de uma mosca transgênica tendo uma proteína com repetições expandidas de glutamina.

C. Devido ao efeito atenuante de uma proteína de choque térmico sobre o fenótipo induzido por poliglutamina, os omatídeos parecem quase normais.

D. A ausência de outra proteína de choque térmico agrava o fenótipo induzido por poliglutamina.

A importância da via da ubiquitina-proteassomo e da degradação de proteínas nas ataxias espinocerebelares é ainda apoiada pela modificação genética em modelos animais. Em um modelo de SCA1 em *Drosophila*, a insuficiência haploide para ubiquitina, enzimas transportadoras de ubiquitina, ou uma hidrolase carboxiterminal da ubiquitina, agrava a neurodegeneração. A perda da função da ligase E3 de ubiquitina (Ube3a) em camundongos exacerba a neurodegeneração induzida por ataxina-1, mesmo que as células de Purkinje não desenvolvam inclusões nucleares. Parece que as inclusões são parte de uma tentativa da célula de sequestrar a proteína mutante e, assim, limitar os seus efeitos tóxicos. As células que não são capazes de formar agregados das proteínas com mutação sofrem o pior dano pela toxicidade da poliglutamina. De fato, os modelos de camundongos *knock-in* de ataxias espinocerebelares dos tipos 1 e 7 mostram de modo conclusivo que células que formam agregados sobrevivem mais tempo; células cerebelares de Purkinje, os principais alvos dessa doença, são as últimas a formar agregados nucleares.

Estudos da doença de Parkinson mostram ainda mais a importância da via da ubiquitina-proteassomo e revelam paralelos adicionais com as doenças de poliglutamina. O gene *parkina*, com mutação na doença de Parkinson do tipo 2, codifica uma ligase de ubiquitina E3, que tem entre seus alvos a forma O-glicosilada da α-sinucleína. Níveis da forma glicosilada de α-sinucleína estão aumentados em encéfalos de pacientes com parkina alterada, apesar da ausência de corpos de Lewy. Isso sugere que a formação de corpos de Lewy requer a ubiquitinação da α-sinucleína, e mais uma vez indica que a proteína com enovelamento alterado é sequestrada quando não degradada por completo.

Como o enovelamento alterado da α-sinucleína ou de séries expandidas de glutamina interrompem a função neuronal? Uma proteína que resiste à degradação ou tem uma conformação aberrante pode ter a sua função normal aumentada numa célula, tal como acontece com a ataxina-1 com expansões de glutaminas. Parte do ganho de função tóxica envolve alterações na expressão do gene.

O enovelamento alterado de proteínas induz alterações patológicas na expressão gênica

Uma das principais consequências do enovelamento alterado de proteínas, como resultado de séries expandidas de glutamina, é a alteração na expressão gênica. Essa alteração foi suspeitada primeiramente quando se percebeu que a maioria das proteínas mutantes não só se acumulava no núcleo da célula, mas que também interagia com reguladores de transcrição importantes ou afetava a função dos mesmos. Por exemplo, a proteína de ligação a CREB interage com o éxon 1 da huntingtina. Além disso, a produção excessiva de proteínas de poliglutamina reduz os níveis de acetilação de histonas nas células, efeito que pode ser revertido por uma superprodução de proteína de ligação a CREB.

Alterações na expressão de genes encontram-se entre os primeiros acontecimentos na patogênese, ocorrendo alguns dias após a expressão do transgene mutante em modelos de SCA1 e de doença de Huntington em camundongos. Muitos dos genes cuja expressão está alterada envolvem-se na homeostase de Ca^{2+}, na transmissão sináptica e na transdução de eventos sensoriais em sinais neurais. Em modelos de SCA1 em mosca, vários modificadores do fenótipo neurodegenerativo são cofatores de transcrição. As alterações da expressão gênica também podem ocorrer devido ao processamento ou à estabilidade de RNA alterados. A ataxina-1 liga-se ao RNA *in vitro*, e vários modificadores genéticos em modelos de SCA1 em mosca codificam proteínas envolvidas na ligação ou no processamento do RNA.

A disfunção mitocondrial agrava as doenças neurodegenerativas

Evidências da disfunção mitocondrial em doenças de poliglutamina e no parkinsonismo provêm de estudos morfológicos e funcionais. Mitocôndrias de linfoblastos de pacientes com doença de Huntington, bem como mitocôndrias de células do encéfalo de um modelo de camundongo

transgênico para a doença de Huntington, têm um menor potencial de membrana e despolarizam com cargas mais baixas de Ca^{2+} do que mitocôndrias-controle.

Muitas proteínas implicadas na doença de Parkinson afetam a função e a integridade mitocondrial. Por exemplo, na *Drosophila* a perda de PINK1 leva à disfunção mitocondrial que pode ser resgatada pela parkina. A LRRK2, que interage com a parkina, está localizada em parte na membrana mitocondrial externa. Assim, considerando as funções e interações dessas proteínas, a disfunção mitocondrial é provavelmente um dos principais contribuintes para o fenótipo da doença de Parkinson.

A apoptose e a atividade de caspases modificam a gravidade da neurodegeneração

Embora estudos da maioria das doenças neurodegenerativas usando modelos animais tenham demonstrado que os sintomas aparecem muito antes do que a morte celular detectável, a perda de neurônios é uma característica da fase final de todos esses distúrbios. Embora muitos fatores estejam implicados na morte de células neuronais, como a alteração da homeostase do Ca^{2+} e a diminuição da indução de fatores de sobrevivência neuronal (p. ex., BDNF em doença de Huntington), há evidências específicas de que a atividade de caspases, fundamental para a apoptose, seja uma fator contribuinte para as doenças neurodegenerativas. Algumas das proteínas de poliglutamina, como huntingtina, AR, ataxina-3 e atrofina-1, são substratos para as caspases *in vitro*. Isso levanta a possibilidade de que as proteases liberam fragmentos das proteínas com séries expandidas de glutamina. Como discutido acima, os fragmentos são mais prejudiciais do que a proteína com o comprimento completo.

A huntingtina intranuclear aumenta a produção de caspase-1 nas células, o que poderia levar à apoptose e à ativação da caspase-3. Hip-1, uma proteína que interage com a huntingtina, forma um complexo que ativa a caspase-8. Esse processo pode ser aumentado com a expansão de glutaminas na huntingtina, porque Hip-1 liga-se menos avidamente à huntingtina mutante do que à proteína de tipo selvagem*. Na *Drosophila* a produção da proteína antiapoptótica p35 resulta na recuperação parcial da perda de pigmento induzida por ataxina-3 mutante.

Em resumo, as expansões de séries de poliglutamina, assim como as diversas mutações com troca de sentido em proteínas implicadas em doenças neurodegenerativas, alteram a proteína do hospedeiro, levando a seu acúmulo ou a interações anormais. A disfunção neuronal resulta de efeitos a jusante de tais interações anormais (Figura 44-6).

Os avanços na compreensão das bases moleculares das doenças neurodegenerativas estão abrindo possibilidades para abordagens terapêuticas

A descoberta das bases genéticas e de mecanismos patogênicos de várias doenças neurodegenerativas fornecem esperanças de que em breve surgirão terapias para essas doenças.

Terapia de substituição de dopamina tem sido até agora a única opção para a doença de Parkinson e outras condições com características parkinsonianas, mas não é o tratamento ideal. Os doentes tendem a desenvolver tolerância, necessitando de doses cada vez mais elevadas dos medicamentos. Os efeitos secundários, por conseguinte, tornam-se tão preocupantes quanto os sintomas tratados. Pacientes com doença de Huntington e ataxia espinocerebelar estão num estágio pior: não existem tratamentos que retardem a perda progressiva da coordenação motora.

A identificação de que o enovelamento alterado de proteínas é uma etapa-chave na patogênese levou os pesquisadores a procurarem fármacos que induzam de forma segura a atividade de chaperonas e que possam ser testadas em diferentes modelos animais. A geldanamicina, um fármaco conhecido por ativar as chaperonas de choque térmico, suprime a agregação proteica e a toxicidade induzidas por poliglutamina em cultura de células. Como algumas proteínas com expansões de glutaminas interagem com a proteína de ligação a CREB ou a sequestram, uma proteína com atividade de histona acetilase, inibidores de histona desacetilase, como o butirato de sódio e o ácido hidroxâmico suberoilanilida, têm sido utilizados em células de mamíferos, células de levedura e em modelos de *Drosophila* que expressam um polipeptídeo com uma série expandida de glutamina. Esses tratamentos suprimem a morte celular e melhoram a viabilidade das células de moscas-da-fruta – um achado muito promissor.

Cistamina, um inibidor da enzima transglutaminase que parece promover a agregação de proteínas, melhora a função neuronal. Além disso, os inibidores de caspases aumentam a sobrevivência de camundongos que expressam uma série expandida de glutamina no éxon 1 da huntingtina. Esses resultados sugerem que várias vias podem ser alvo de intervenção terapêutica. Idealmente, as terapias seriam dirigidas para alguns dos primeiros estágios patogênicos, onde a disfunção neuronal, em vez de morte celular, causa o fenótipo neurológico. Intervenção em um estágio inicial poderá ser clinicamente benéfica, pois talvez interrompa o curso da doença e até mesmo permita a recuperação da função. De fato, em modelos em camundongos de doença de Huntington e de SCA1, em que a expressão do gene mutante pode ser ligada e desligada, a disfunção neuronal é reversível. Quando a expressão do transgene é desligada, os neurônios têm uma chance de depurar a proteína mutante de poliglutamina e recuperar a atividade normal.

Como a maioria das doenças neurodegenerativas progride ao longo de um período de décadas, intervenções farmacológicas que modulam, mesmo que pouco, uma ou mais das vias descritas acima poderiam retardar a progressão da doença ou melhorar um pouco a função. Isso aumentaria significativamente a qualidade de vida dos pacientes que sofrem dessas doenças devastadoras.

Visão geral

A identificação dos genes causadores de várias formas de parkinsonismo e de doenças neurodegenerativas de poliglutamina tem permitido o diagnóstico preciso e a

* N. de R.T. Acredita-se que a Hip-1 livre (isto é, não ligada à huntingtina) seja pró-apoptótica.

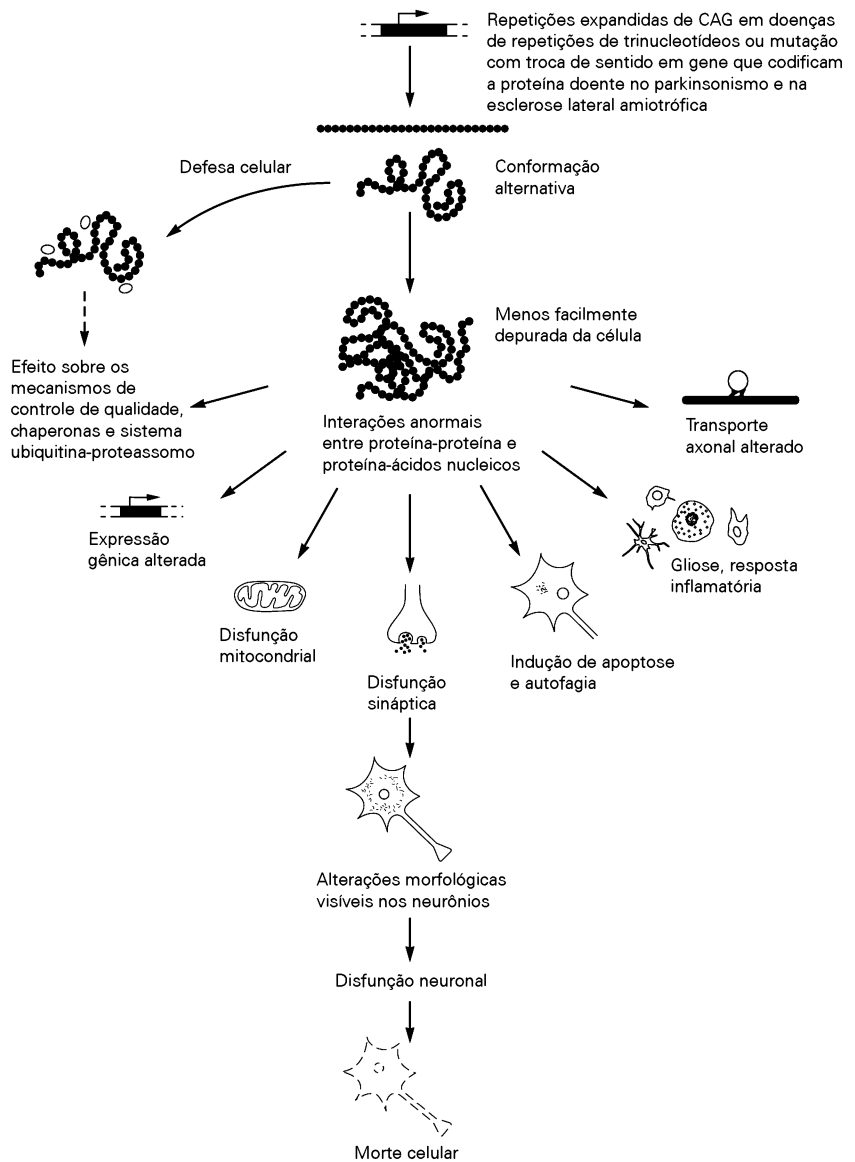



Figura 44-6 Modelo atual de patogênese das proteinopatias. A proteína causadora da doença adota uma conformação alternativa que altera suas interações com outras proteínas, DNA ou RNA, alterando a expressão gênica e, talvez, gerando uma resposta inflamatória. Esses eventos iniciais na patogênese ocorrem anos antes de os sintomas aparecerem. A conformação alternativa torna também mais difícil para a célula dobrar novamente a proteína ou degradá-la. A proteína mutante acumula lentamente, ao longo de um período de décadas. À medida que os níveis da proteína mutante aumentam, formam-se agregados. Esses depósitos de proteínas representam uma tentativa da célula de sequestrar a proteína mutante, mas, com a progressão da doença, eles mesmos podem afetar as interações com proteínas ou comprometer o sistema de controle de qualidade das proteínas.

classificação dessas doenças clinicamente heterogêneas. Mais importante ainda, estudos em culturas de células e em modelos animais revelaram um mecanismo patogênico comum a todas essas doenças: proteínas com enovelamento alterado. As mutações que causam a conformação alterada das respectivas proteínas gradualmente induzem a disfunção neuronal, quer por interações entre proteínas anormais, quer por acúmulo de proteínas intracelulares com atividade alterada. A identificação de vias que medeiam alguns dos efeitos patogênicos provavelmente conduzirá à descoberta de fármacos que poderão ser primeiramente testados em modelos animais e, em seguida, aplicados em seres humanos.

Huda Y. Zoghbi

Leituras selecionadas

Gatchel JR, Zoghbi HY. 2005. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. Nat Rev Genet 6:743–755.

Giasson BI, Lee VM. 2001. Parkin and the molecular pathways of Parkinson's disease. Neuron 31:885–888.

Gusella JF, MacDonald ME. 2000. Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci 1:109–115.

Laforet GA, Sapp E, Chase K, McIntyre C, Boyce FM, Campbell M, Cadigan BA, et al. 2001. Changes in cortical and striatal neurons predict behavioral and electrophysiological abnormalities in a transgenic murine model of Huntington's disease. J Neurosci 21:9112–9123.

Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. 2005. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci 28:57–87.

Orr HT. 2001. Beyond the Qs in the polyglutamine diseases. Genes Dev 15:8 925–932.

Sherman MY, Goldberg AL. 2001. Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. Neuron 1:15–32.

Steffan JS, Bodai L, Pallos J, Poelman M, McCampbell A, Apostol BL, Kazantsev A, et al. 2001. Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila.* Nature 413:739–743.

Zoghbi HY, Botas J. 2002. Mouse and fly models of neurodegeneration. Trends Genet 18:463–471.

Referências

Auluck PK, Chan HY, Trojanowski JQ, Lee VM, Bonini NM. 2002. Chaperone suppression of α-synuclein toxicity in a *Drosophila* model for Parkinson's disease. Science 295:865–888.

Bonifati V, Oostra BA, Heutink P. 2004. Linking DJ-1 to neurodegeneration offers novel insights for understanding the pathogenesis of Parkinson's disease. J Mol Med 82:163–74.

Chai Y, Koppenhafer SL, Bonini NM, Paulson HL. 1999. Analysis of the role of heat shock protein (Hsp) molecular chaperones in polyglutamine disease. J Neurosci 19:10338–10347.

Chung KK, Zhang Y, Lim KL, Tanaka Y, Huang H, Gao J, Ross CA, Dawson VL, Dawson TM. 2001. Parkin ubiquitinates the α-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. Nat Med 7:1144–1150.

Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, Yoo SJ, Hay BA, Guo M. 2006. *Drosophila* pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. Nature 441:1162–1166.

Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi H. 1998. Chaperone suppression of ataxin-1 aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. Nat Genet 19:148–154.

Cummings CJ, Reinstein E, Sun Y, Antalffy B, Jiang Y-h, Ciechanover A, Orr HT, Beaudet AL, Zoghbi HY. 1999. Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 transgenic mice. Neuron 24:879–892.

Cummings CJ, Sun Y, Opal P, Antalffy B, Mestril R, Orr HT, Dillmann WH, Zoghbi HY. 2001. Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses neuropathology and improves motor function in *SCA1* mice. Hum Mol Genet 10:1511–1518.

Feany MB, Bender WW. 2000. A *Drosophila* model of Parkinson's disease. Nature 404:394–398.

Fernandez-Funez P, Nino-Rosales ML, de Gouyon B, She WC, Luchak JM, Martinez P, Turiegano E, et al. 2000. Identification of genes that modify ataxin-1-induced neurodegeneration. Nature 408:101–106.

Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. 2002. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. Ann Neurol 51:296–301.

Hagerman RJ, Hagerman PJ. 2002. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. Curr Opin Genet Dev 12:278–283.

Hegde AN, Inokuchi K, Pei W, Casadio A, Ghirardi M, Chain DG, Martin KC, Kandel ER, Schwartz JH. 1997. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in *Aplysia.* Cell 89:115–126.

Holmes SE, O'HeRNA EE, McInnis MG, Gorelick-Feldman DA, Kleiderlein JJ, Callahan C, Kwak NG, et al. 1999. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5′ region of PPP2R2B is associated with SCA12. Nat Genet 23:391–392.

Holmes SE, O'HeRNA E, Rosenblatt A, Callahan C, Hwang HS, Ingersoll-Ashworth RG, Fleisher A, et al. 2001. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. Nat Genet 29:377–378. (Erratum in: Nat Genet 2002 30:123.)

Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM. 1999. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. Ann Neurol 45:232–241.

Huynh DP, Figueroa K, Hoang N, Pulst SM. 2000. Nuclear localization or inclusion body formation of ataxin-2 are not necessary for SCA2 pathogenesis in mouse or human. Nat Genet 26:44–50.

Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. 2001. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. Cell 105:891–902.

Karpuj MV, Becher MW, Springer JE, Chabas D, Youssef S, Pedotti R, Mitchell D, Steinman L. 2002. Prolonged survival and decreased abnormal movements in transgenic model of Huntington disease, with administration of the transglutaminase inhibitor cystamine. Nat Med 8:143–149.

Kazemi-Esfarjani P, Benzer S. 2000. Genetic suppression of polyglutamine toxicity in *Drosophila.* Science 287:1837–1840.

Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. 1998. Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. Nature 392:605–608.

Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Ranum LP. 1999. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). Nat Genet 21:379–384.

Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Riess O. 1998. Ala30Pro mutation in the gene encoding α-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 18:106–108.

La Spada AR, Fu YH, Sopher BL, Libby RT, Wang X, Li LY, Einum DD, et al. 2001. Polyglutamine-expanded ataxin-7 antagonizes CRX function and induces cone-rod dystrophy in a mouse model of SCA7. Neuron 31:913–927.

Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, et al. 1998. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. Nature 395:451–452.

Lin X, Antalffy B, Kang D, Orr HT, Zoghbi HY. 2000. Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathologic changes in SCA1. Nat Neurosci 3:157–163.

Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, et al. 2000. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the *parkin* gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med 342:1560–1567.

Luthi-Carter R, Strand A, Peters NL, Solano SM, Hollingsworth ZR, Menon AS, Frey AS, et al. 2000. Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease. Hum Mol Genet 9:1259–1271.

Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara Y, Sisk A, Mucke L. 2000. Dopaminergic loss and inclusion body formation in α-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. Science 287:1265–1269.

Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, Rasmussen A, Grewal RP, Watase K, Khajavi M, et al. 2000. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. Nat Genet 26:191–194.

McCampbell A, Taye AA, Whitty L, Penney E, Steffan JS, Fischbeck KH. 2001. Histone deacetylase inhibitors reduce polyglutamine toxicity. Proc Natl Acad Sci U S A 98:15179–15184.

Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I. 2001. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. Hum Mol Genet 10:1441–1448.

Nucifora FC, Sasaki M, Peters MF, Huang H, Cooper JK, Yamada M, Takahashi H, et al. 2001. Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. Science 291:2423–2428.

Orr HT, Zoghbi HY. 2007. Trinucleotide repeat disorders. In Annu Rev Neurosci 30:575–621.

Panov AV, Gutekunst CA, Leavitt BR, Hayden MR, Burke JR, Strittmatter WJ, Greenamyre JT. 2002. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. Nat Neurosci 5:731–736.

Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, Bae E, et al. 2006. Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* pink1 mutants is complemented by parkin. Nature 441:1157–1161.

Piedras-Renteria ES, Watase K, Harata N, Zhuchenko O, Zoghbi HY, Lee CC, Tsien RW. 2001. Increased expression of alpha 1A Ca^{2+} channel currents arising from expanded trinucleotide repeats in spinocerebellar ataxia type 6. J Neurosci 21:9185–9193.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, et al. 1997. Mutation in the α-*synuclein* gene identified in families with Parkinson's disease. Science 276:2045–2047.

Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N, Frosch MP, Trockenbacher A, Schneider R, Mizuno Y, Kosik KS, Selkoe DJ. 2001. Ubiquitination of a new form of α-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's -disease. Science 293:263–269.

Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, et al. 2003. α-*Synuclein* locus triplication causes Parkinson's disease. Science 302:841.

Sittler A, Lurz R, Lueder G, Priller J, Lehrach H, Hayer-Hartl MK, Hartl FU, Wanker EE. 2001. Geldanamycin activates a heat shock response and inhibits huntingtin aggregation in a cell culture model of Huntington's disease. Hum Mol Genet 10:1307–1315.

Smith WW, Pei Z, Jiang H, Moore DJ, Liang Y, WestAB, Dawson VL, Dawson TM, Ross CA. 2005. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 102:18676–18681.

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, et al. 2004. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science. 304:1158–60.

van der Putten H, Wiederhold KH, Probst A, Barbieri S, Mistl C, Danner S, Kauffmann S, et al. 2000. Neuropathology in mice expressing human α-synuclein. J Neurosci 20:6021–6029.

Vonsattel JP, DiFiglia M. 1998. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol 57:369–384.

Warrick JM, Chan HY, Gray-Board GL, Chai Y, Paulson HL, Bonini NM. 1999. Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70. Nat Genet 23:425–428.

Zhang S, Xu L, Lee J, Xu T. 2002. *Drosophila* atrophin homolog functions as a transcriptional corepressor in multiple developmental processes. Cell 108:45–56.

Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM. 2000. Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin- protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. Proc Natl Acad Sci U S A 97:13354–13359.

Zu T, Duvick LA, Kaytor MD, Berlinger MS, Zoghbi HY, Clark HB, Orr HT. 2004. Recovery from polyglutamine-induced neurodegeneration in conditional SCA1 transgenic mice. J Neurosci 24:8853–8861.

Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, et al. 2001. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. Science 293:493–498.

Parte VII

Página anterior
Pintura de Yama, o Deus indiano da morte, feita no Tibet por volta do século XVII. No Budismo Tibetano, Yama protege as pessoas dos vícios emocionais, como a luxúria e o ódio. Enquanto a religião, a mitologia e a medicina têm sido invocadas ao longo da história para explicar as emoções e controlar os apetites, o budismo tem articulado particularmente bem os perigos dos desejos humanos e os benefícios em expandir o escopo da mente consciente. Este é um detalhe da pintura mostrada acima. (Reproduzida, com permissão, dos direitos autorais da imagem: Metropolitan Museum of Art; fonte da imagem: Art Resource, NY.)

O processamento consciente e inconsciente da informação neural

VII

Muitos aspectos do comportamento, em especial comportamentos emocionais e homeostáticos, são inconscientes e instintivos. Eles são mediados, quase de modo reflexo, por sistemas nas regiões encefálicas subcorticais ligadas ao comer, ao beber, à regulação da temperatura e ao sexo.

Assim, conforme Sigmund Freud mostrou pela primeira vez em 1900, os estados emocionais são experimentados não apenas consciente, mas inconscientemente. Muitos desses estados emocionais, particularmente aqueles que envolvem medo, dependem da amígdala, uma região subcortical do sistema límbico. Acredita-se que os elementos cognitivos nas emoções, chamados de *estados de sentimentos*, sejam mediados por vias até o córtex cerebral que se originam da musculatura do corpo e de órgãos internos, de um lado, e da amígdala, de outro. Em contrapartida, acredita-se que estados emocionais inconscientes dependam de respostas motoras esqueléticas, viscerais e endócrinas, em regiões subcorticais do sistema nervoso, especialmente por meio de conexões entre os núcleos da amígdala, do hipotálamo e do tronco encefálico. Essas respostas inconscientes são capazes de preparar o corpo para a ação e comunicar estados emocionais internos a outros indivíduos. Uma compreensão emergente sobre a neurobiologia das emoções é a constatação de que uma representação inconsciente do estado emocional pela amígdala pode levar a uma resposta somática que frequentemente precede a consciência cognitiva – o sentimento – de um estado emocional. Esse estado de sentimento consciente presumivelmente envolve o córtex cerebral, a camada externa do cérebro. Quando a função do córtex cerebral é temporariamente interrompida, como em uma convulsão epiléptica, todo o senso de emoções e sentimentos é perdido e, em geral, perde-se a consciência.

As considerações desses sistemas iniciam com o tronco encefálico – uma estrutura importante para a vigília e a atenção consciente, de um lado, e o sono, de outro. Portanto, o significado dessa pequena região do sistema nervoso central, localizada entre a medula espinal e o diencéfalo, é desproporcional em relação a seu tamanho. Um dano ao tronco encefálico é capaz de afetar profundamente os processos sensoriais e motores, pois aí estão todos os tratos ascendentes que levam informações sensoriais da superfície do corpo até o córtex cerebral e os tratos descendentes do córtex cerebral que levam comandos motores à medula espinal. Um dano ao tronco encefálico também pode afetar a consciência e o sono porque ali está o *locus ceruleus*, um centro considerado crucial para a atenção e, portanto, para muitas funções cognitivas. De fato, metade de todos os neurônios noradrenérgicos do encéfalo está agrupada nesse pequeno núcleo. Finalmente, o tronco encefálico contém neurônios que controlam a respiração e os batimentos cardíacos, bem como os núcleos que dão origem à maioria dos nervos cranianos que inervam a cabeça e o pescoço.

Seis sistemas moduladores neuroquímicos no tronco encefálico regulam os sistemas sensoriais, motores e de alerta. As vias dopaminérgicas que conectam o mesencéfalo ao sistema límbico e ao córtex são particularmente importantes, pois estão envolvidas no reforço do comportamento e, portanto, contribuem para o estado motivacional e o aprendizado. Acredita-se que drogas aditivas, como a nicotina, o álcool, os opiáceos e a cocaína, ajam cooptando as mesmas vias neurais que reforçam positivamente comportamentos essenciais para a sobrevivência. Outros transmissores moduladores regulam o sono e a vigília, em parte controlando o fluxo de informações entre o tálamo e o córtex. Distúrbios de excitação elétrica nos circuitos corticotalâmicos podem resultar em convulsões e epilepsia.

Rostral ao tronco encefálico encontra-se o hipotálamo, sendo uma de suas funções garantir a estabilidade do ambiente interno, mantendo as variáveis fisiológicas dentro dos limites favoráveis aos processos corporais vitais. Os processos homeostáticos no sistema nervoso trazem profundas consequências para o comportamento e têm intrigado muitos dos fundadores da fisiologia moderna, incluindo Claude Bernard, Walter B. Cannon e Walter Hess. Neurônios que controlam o ambiente interno concentram-se no hipotálamo, uma pequena área do diencéfalo que compreende menos de 1% do volume total do encéfalo. O hipotálamo, com estruturas do tronco encefálico e do sistema límbico às quais está intimamente ligado, age diretamente no ambiente interno por seu controle sobre o sistema endócrino e o sistema nervoso autônomo de modo a estimular comportamentos direcionados a objetivos. Essa estrutura age indiretamente, por meio de suas conexões com regiões superiores do encéfalo, controlando estados emocionais e motivacionais. Além de regular comportamentos motivados específicos, o hipotálamo, junto com o tronco encefálico abaixo e o córtex cerebral acima, mantém um estado geral de alerta, que varia de excitação e vigilância a sonolência e torpor.

Parte VII

45

As funções sensoriais, motoras e reflexas do tronco encefálico

EM VERTEBRADOS PRIMITIVOS – RÉPTEIS, anfíbios e peixes – o prosencéfalo é apenas uma pequena parte do encéfalo e é responsável principalmente pelo processamento olfatório e pela integração da função autônoma e endócrina com comportamentos básicos necessários à sobrevivência. Esses comportamentos básicos incluem comer, beber, reprodução sexual, sono e respostas de emergência. Embora seja costume pensar que o comportamento humano se origina principalmente no prosencéfalo, muitas respostas complexas como comer – a coordenação para mastigar, lamber e engolir – são, de fato, geradas a partir de respostas motoras estereotipadas relativamente simples, governadas por conjuntos de neurônios no tronco encefálico.

A importância desse padrão de organização no comportamento humano fica clara a partir da observação de crianças nascidas sem prosencéfalo (hidranencefalia). Essas crianças são surpreendentemente difíceis de serem distinguidas das normais. Elas choram, sorriem, mamam e movimentam os olhos, o rosto, os braços e as pernas. Como esses tristes casos ilustram, o tronco encefálico pode organizar praticamente todos os comportamentos do recém-nascido.

Neste capítulo, é examinado o papel do tronco encefálico no comportamento reflexo. Também são revisados os nervos cranianos, sua origem no tronco encefálico, bem como os conjuntos de neurônios de circuito local que organizam os comportamentos simples da face e da cabeça.

O tronco encefálico é a continuação rostral da medula espinal, e seus componentes sensoriais e motores são semelhantes em estrutura àqueles da medula espinal. Contudo, as porções do tronco encefálico que controlam os nervos cranianos são muito mais complexas do que as partes correspondentes da medula espinal que controlam os nervos espinais, pois os nervos cranianos medeiam comportamentos mais complexos. A região central do tronco encefálico, a *formação reticular*, é homóloga à substância cinzenta intermediária da medula espinal, mas é também mais complexa. Como a medula espinal, a formação reticular contém conjuntos de interneurônios de circuito local que geram padrões motores e neurovegetativos e coordenam reflexos e comportamentos simples. Além disso, contém conjuntos de neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e outros neurônios moduladores que agem para otimizar as funções do sistema nervoso. As ações moduladoras desses núcleos são descritas no próximo capítulo.

Os nervos cranianos são homólogos aos nervos espinais

Pelo fato de os nervos espinais alcançarem apenas a primeira vértebra cervical, os nervos cranianos fornecem a inervação sensorial e motora, somática e visceral para a cabeça. Dois nervos cranianos, os nervos glossofaríngeo e o vago, também fornecem inervação sensorial e motora visceral para o pescoço, o tronco e a maioria dos órgãos abdominais, com exceção da pelve. Diferentemente dos nervos espinais, que suprem todas as funções sensoriais e motoras para segmentos específicos do corpo, cada nervo craniano está associado a uma ou mais funções e pode, por isso, sobrepor-se ao território físico de outro nervo craniano.

A avaliação dos nervos cranianos é uma parte importante do exame neurológico (ver Apêndice B), pois anormalidades na função podem apontar um local danificado no tronco encefálico. Por isso, é importante conhecer as origens dos nervos cranianos, seu percurso intracraniano e por onde eles deixam o crânio.

Os nervos cranianos são tradicionalmente numerados de I a XII na sequência rostrocaudal. Os nervos cranianos I e II entram na base do prosencéfalo. Os outros nervos cranianos originam-se no tronco encefálico em locais característicos (Figura 45-1). Todos, com exceção de um, saem da superfície ventral do tronco encefálico. A exceção é o nervo troclear (IV), que emerge da superfície dorsal do mesencéfalo, logo abaixo do colículo inferior, e, contornando a superfície lateral do tronco encefálico, une-se aos outros nervos cranianos responsáveis pelos movimentos dos olhos. Os nervos cranianos com funções sensoriais (V, VII, VIII, IX e X) estão associados a gânglios sensoriais que operam como os gânglios da raiz dorsal dos nervos espinais. Esses gânglios estão localizados ao longo de cada nervo, antes de entrarem no crânio.

O nervo olfatório (I), associado com o prosencéfalo, é descrito detalhadamente no Capítulo 32. O nervo óptico (II), associado ao diencéfalo, é descrito nos Capítulos 25 e 26. O nervo acessório espinal (XI) pode ser considerado um nervo craniano anatomicamente, mas, na verdade, é um nervo espinal que se origina das raízes motoras cervicais mais altas. Esse nervo ascende penetrando no crânio antes de sair pelo forame jugular, para inervar os músculos trapézio e esternocleidomastóideo no pescoço.

Os nervos cranianos medeiam as funções sensoriais e motoras da face e da cabeça e as funções autônomas do corpo

Os *nervos motores oculares* – os nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI) – controlam os movimentos dos olhos. O nervo abducente tem a ação mais simples; ele contrai o músculo reto lateral para movimentar o globo lateralmente. O nervo troclear também inerva um único músculo, o oblíquo superior, mas sua ação tanto abaixa quanto gira o olho para dentro, dependendo da posição ocular. O nervo oculomotor supre todos os outros músculos da órbita, inclusive o levantador da pálpebra. Também fornece a inervação parassimpática responsável pela constrição da pupila em resposta à luz e pela acomodação do cristalino para a visão para perto. O sistema motor ocular é tratado detalhadamente no Capítulo 39.

O *nervo trigêmeo* (V) é um nervo misto (contendo axônios tanto sensoriais quanto motores) que deixa o tronco encefálico em duas raízes. A raiz motora inerva os músculos da

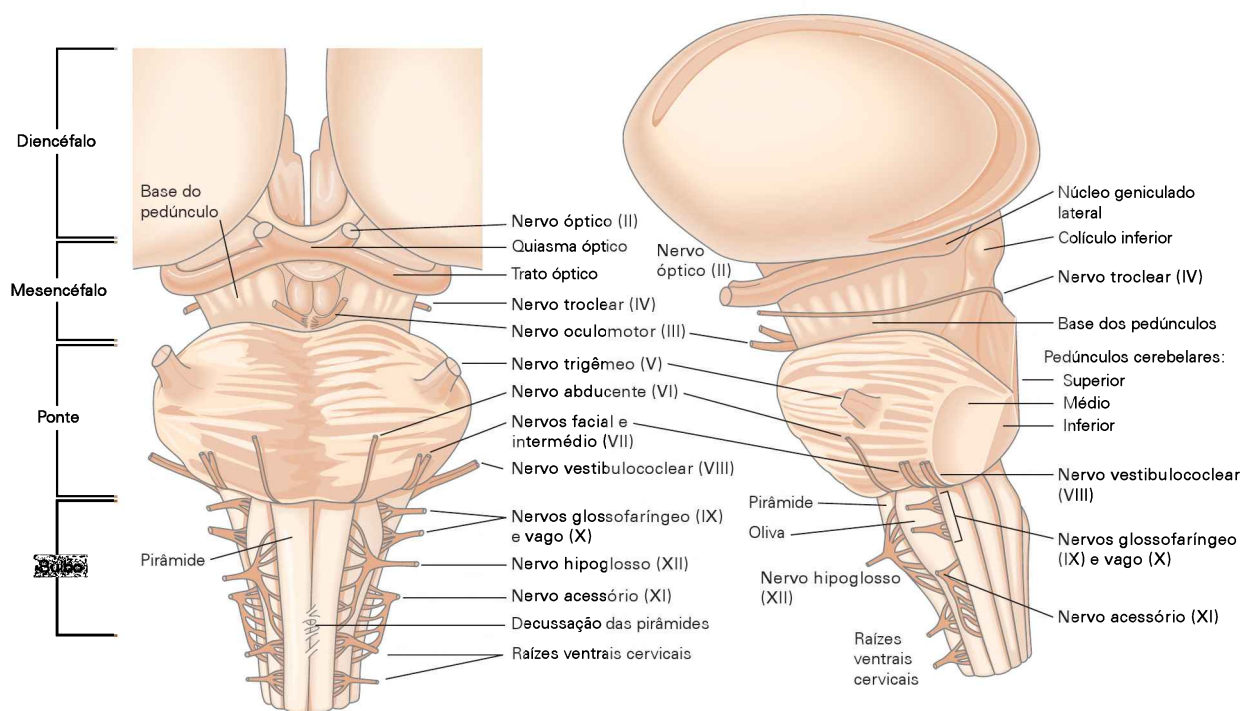



Figura 45-1 As origens dos nervos cranianos no tronco encefálico (visões ventral e lateral). O nervo olfatório (I) não é apresentado porque termina no bulbo olfatório, no prosencéfalo. Todos os nervos cranianos, exceto um, surgem da superfície ventral do encéfalo. O nervo troclear (IV) origina-se da superfície dorsal do mesencéfalo.

mastigação (o masseter, o temporal e os pterigoides) e alguns músculos do palato (músculo tensor do véu palatino), da orelha média (tensor do tímpano) e da parte superior do pescoço (milo-hióideo e ventre anterior do músculo digástrico).

As fibras sensoriais surgem de neurônios no gânglio trigêmeo, localizado no soalho do crânio, no meio da fossa craniana, a divisão central do crânio, adjacente à sela turca, onde a hipófise está alojada.

Três ramos emergem do gânglio do trigêmeo. A *divisão oftálmica* (V_1) segue, com os nervos motores oculares, a fissura orbital superior (Figura 45-2A) para inervar a órbita, o nariz e a fronte, além do escalpo até o vértice do crânio (Figura 45-3). Algumas fibras dessa divisão também inervam as meninges e os vasos sanguíneos das fossas intracranianas anteriores e médias. A *divisão maxilar* (V_2) atravessa o forame redondo do osso esfenoide para inervar a pele da bochecha e a porção superior da cavidade oral. A *divisão mandibular* (V_3), que também contém os axônios motores do nervo trigêmeo, deixa o crânio pelo forame oval do osso esfenoide. Inerva a pele da mandíbula, a área acima da orelha e a parte inferior da cavidade oral, incluindo a língua.

A perda sensorial completa do trigêmeo resulta em dormência de toda a face e lado de dentro da boca. A fraqueza motora trigeminal unilateral não causa uma fraqueza importante do fechamento da mandíbula porque os músculos da mastigação em ambos os lados são suficientes para tal função. No entanto, o queixo tende a desviar-se em direção ao lado da lesão quando a boca é aberta, pois, não havendo oposição, o músculo pterigoide interno contralateral puxa o queixo em direção ao lado fraco.

O *nervo facial* (VII) também é um nervo misto. Sua raiz motora supre os músculos da expressão facial, bem como o músculo estapédio na orelha média, o músculo estilo-hióideo e o ventre posterior do músculo digástrico na parte superior do pescoço. A raiz sensorial segue como um feixe separado, o nervo intermédio, que atravessa o canal auditivo interno, surgindo de neurônios no gânglio geniculado, localizado próximo à orelha média. Distais ao gân-

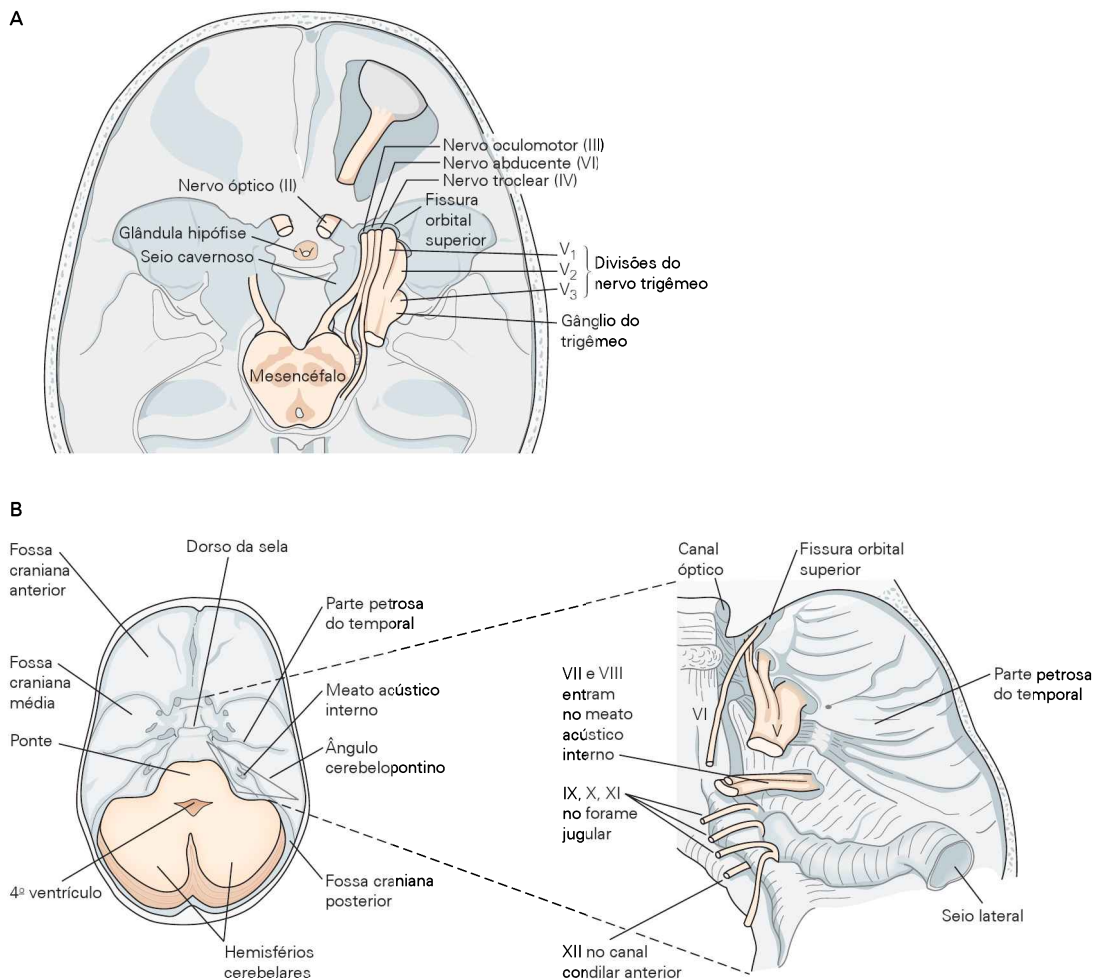



Figura 45-2 Os nervos cranianos deixam o crânio em grupos. **A.** Os nervos cranianos II, III, IV, V e VI saem do crânio próximo à fossa hipofisária. O nervo óptico (II) entra no forame óptico, mas os nervos oculomotor (III), troclear (IV) e abducente (VI) e a primeira divisão do nervo trigêmeo (V) saem pela fissura orbital superior. A segunda e a terceira divisão do nervo trigêmeo saem pelos forames redondo e oval, respectivamente. **B.** Na fossa posterior, os nervos facial (VII) e vestibulococlear (VIII) saem pelo meato acústico interno, enquanto os nervos glossofaríngeo (IX), vago (X) e acessório (XI) saem pelo forame jugular. O nervo hipoglosso (XII) tem seu próprio forame.

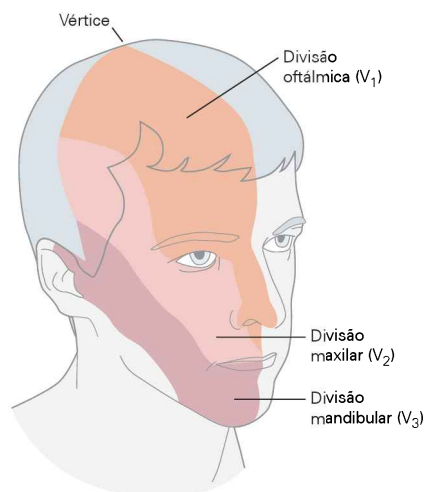



Figura 45-3 As três divisões sensoriais do nervo trigêmeo (V) inervam a face e o escalpo.

glio geniculado, as fibras sensoriais separam-se do ramo motor. Algumas inervam a pele do canal auditivo externo, enquanto outras formam a corda do tímpano, que se junta ao nervo lingual e transmite a sensação do paladar dos dois terços anteriores da língua. O *componente autônomo* do nervo facial inclui fibras parassimpáticas que passam pela raiz motora até os gânglios esfenopalatino e submandibular, para inervarem as glândulas lacrimais e salivares (exceto a glândula parótida) e os vasos cerebrais.

O nervo facial pode sofrer lesão isolada na paralisia de Bell, uma complicação comum de certas infecções virais. No início, o paciente pode queixar-se principalmente do rosto puxando para o lado não afetado devido à fraqueza dos músculos no lado da lesão. Mais tarde, o canto ipsilateral da boca abaixa, a comida cai da boca e as pálpebras não fecham mais nesse lado. A ausência da piscada pode causar secura e lesão da córnea. O paciente pode queixar-se de que o som na orelha ipsilateral é muito forte, porque o músculo estapédio não tenciona os ossículos em resposta a um som alto (reflexo do estapédio). O paladar também pode desaparecer nos dois terços anteriores da língua no lado ipsilateral. Se a paralisia de Bell for causada por uma infecção por herpes-zóster do gânglio geniculado, pequenas bolhas podem se formar no canal auditivo externo, o campo receptor sensorial cutâneo do gânglio.

O *nervo vestibulococlear* (VIII) contém dois feixes principais de axônios sensoriais de dois gânglios. As fibras do gânglio vestibular transmitem sensação de aceleração angular e linear dos canais semicirculares, do utrículo e do sáculo na orelha interna. As fibras do gânglio coclear transmitem informações da cóclea relacionadas ao som. Um schwannoma vestibular, um dos tumores intracranianos mais comuns, pode se formar ao longo do componente vestibular do nervo craniano VIII, que segue por dentro do meato acústico interno. A maioria dos pacientes queixa-se apenas de perda de audição, pois o cérebro em geral é capaz de se adaptar à perda gradual das entradas de informação vestibular de um lado.

O *nervo glossofaríngeo* (IX) e o *nervo vago* (X) são mistos, mas predominantemente autônomos. Esses nervos, intimamente relacionados, transmitem informações sensoriais da faringe e das vias aéreas superiores, bem como informações do paladar do terço posterior da língua e da cavidade oral. O nervo glossofaríngeo transmite informações viscerais do pescoço (p. ex., informações sobre oxigênio e dióxido de carbono no sangue a partir do glomo carótico, e sobre pressão arterial a partir do seio carótico), enquanto o nervo vago transmite informações viscerais dos órgãos torácicos e abdominais, exceto o cólon distal e os órgãos pélvicos. Ambos os nervos incluem fibras motoras parassimpáticas. O nervo glossofaríngeo fornece o controle parassimpático da glândula salivar parótida, enquanto o nervo vago inerva os outros órgãos internos do pescoço, do tórax e do abdome. O nervo glossofaríngeo inerva apenas um músculo do palato, o estilofaríngeo, que levanta e dilata a faringe. Os músculos estriados restantes da laringe e da faringe ficam sob controle do nervo vago.

Pelo fato de muitas das funções dos nervos IX e X serem bilaterais e parcialmente sobrepostas, a lesão unilateral do nervo IX pode ser difícil de se detectar. Os pacientes com lesão unilateral do nervo craniano X são roucos porque uma prega vocal está paralisada e podem ter um pouco de dificuldade para engolir. O exame da orofaringe mostra fraqueza e dormência do palato de um lado.

O *nervo acessório espinal* (XI) é puramente motor e origina-se dos neurônios motores na porção cervical superior da medula espinal. Ele inerva os músculos trapézio e esternocleidomastóideo do mesmo lado do corpo. Como o efeito mecânico do esternocleidomastóideo é virar a cabeça para o lado oposto, uma lesão do nervo esquerdo causa uma fraqueza para virar a cabeça para a direita. Uma lesão do córtex cerebral no lado esquerdo provocará fraqueza dos músculos de todo o lado direito do corpo, exceto o esternocleidomastóideo; ao contrário, o esternocleidomastóideo ipsilateral ficará fraco (porque o córtex cerebral esquerdo é responsável pelas interações com o lado direito do mundo exterior).

O *nervo hipoglosso* (XII) também é unicamente motor e inerva os músculos da língua. Quando o nervo é lesionado, por exemplo, durante uma cirurgia de câncer de cabeça ou pescoço, a língua atrofia naquele lado. As fibras musculares exibem espasmos de fascículos musculares (fasciculações), claramente observados através da fina mucosa da língua.

Os nervos cranianos deixam o crânio em grupos e com frequência são lesionados em conjunto

Ao avaliar disfunções de nervos cranianos, é importante determinar se a lesão está dentro do encéfalo ou ao longo do percurso do nervo. Como os nervos cranianos deixam o crânio em grupos por forames específicos, um dano nesses locais pode afetar vários nervos.

Os nervos cranianos responsáveis pela sensibilidade orbital e pelo movimento dos olhos (III, IV, VI e a divisão oftálmica do nervo trigêmeo, V_1) se reúnem no *seio cavernoso*, ao longo das margens laterais da sela turca. Depois, eles deixam o crânio pela *fissura orbital superior* adjacente ao forame óptico (Figura 45-2A). Tumores nessa região, como os que surgem da hipófise, com frequência têm sua presença inicialmente reconhecida pela pressão nesses nervos ou no quiasma óptico adjacente.

Os nervos cranianos VII e VIII saem do tronco encefálico no *ângulo cerebelopontino*, o canto lateral do tronco

encefálico, na junção da ponte, do bulbo e do cerebelo (Figura 45-2B), e depois deixam o crânio pelo meato acústico interno. Um tumor comum do ângulo cerebelopontino é o schwannoma vestibular (algumas vezes erroneamente chamado de "neuroma acústico"), originado de células de Schwann, no componente vestibular do nervo VIII. Se o tumor for grande, pode não apenas prejudicar a função dos nervos VII e VIII, mas também pressionar o nervo V, próximo a seu local de origem, no pedúnculo cerebelar médio. Em decorrência, causa dormência facial ou compressão do cerebelo ou de seus pedúnculos no mesmo lado, prejudicando a coordenação motora ipsilateral.

Os nervos cranianos inferiores (IX, X e XI) saem pelo *forame jugular* (Figura 45-2B) e são vulneráveis à compressão por tumores nesse local. O nervo XII deixa o crânio por meio de seu próprio forame (hipoglosso) e, geralmente, não é afetado por tumores localizados no forame jugular adjacente, a menos que o tumor aumente muito. Se o nervo XI for preservado, a lesão encontra-se dentro ou próxima ao tronco encefálico e não próxima ao forame jugular.

Os núcleos dos nervos cranianos no tronco encefálico são organizados com o mesmo plano básico das regiões sensoriais e motoras da medula espinal

Os núcleos dos nervos cranianos são organizados em colunas rostrocaudais homólogas às lâminas sensoriais e motoras da medula espinal (ver Capítulos 22 e 34). Esse padrão é mais bem compreendido a partir do plano de desenvolvimento do tubo neural caudal que dá surgimento ao tronco encefálico e à medula espinal.

O eixo transversal do tubo neural caudal embrionário é subdividido nas placas alar (dorsal) e basal (ventral) pelo sulco limitante, um sulco longitudinal ao longo das paredes laterais do canal central, do quarto ventrículo e do aqueduto cerebral (Figura 45-4). A placa alar forma os componentes sensoriais do corno dorsal da medula espinal, enquanto a placa basal forma os componentes motores do corno ventral. A substância cinzenta intermédia é formada principalmente pelos interneurônios que coordenam os reflexos espinais e as respostas motoras.

O tronco encefálico compartilha desse plano básico. Quando o canal central da medula espinal se abre no quarto ventrículo, as paredes do tubo neural alargam-se para fora, de modo que as estruturas sensoriais dorsais (originadas da placa alar) são deslocadas lateralmente, enquanto as estruturas motoras ventrais (originadas da placa basal) permanecem mais mediais. Os núcleos do tronco encefálico são divididos em *núcleos gerais*, com funções semelhantes àquelas das lâminas da medula espinal, e *núcleos especiais*, servindo a funções unicamente da cabeça (como audição, equilíbrio, paladar e controle da musculatura branquial).

Os núcleos dos nervos cranianos adultos têm uma organização colunar

No conjunto, os núcleos em cada lado do tronco encefálico são organizados em seis colunas rostrocaudais, três de núcleos sensoriais e três de núcleos motores (Figura 45-5), a serem consideradas a seguir, em uma sequência dorsolateral a ventromedial. As colunas são descontínuas – os núcleos não são agrupados solidamente ao longo do eixo rostrocaudal do tronco encefálico. Os núcleos com funções similares (sensoriais ou motoras, somáticas ou viscerais) têm posições dorsolaterais-ventromediais similares em cada nível do tronco encefálico.

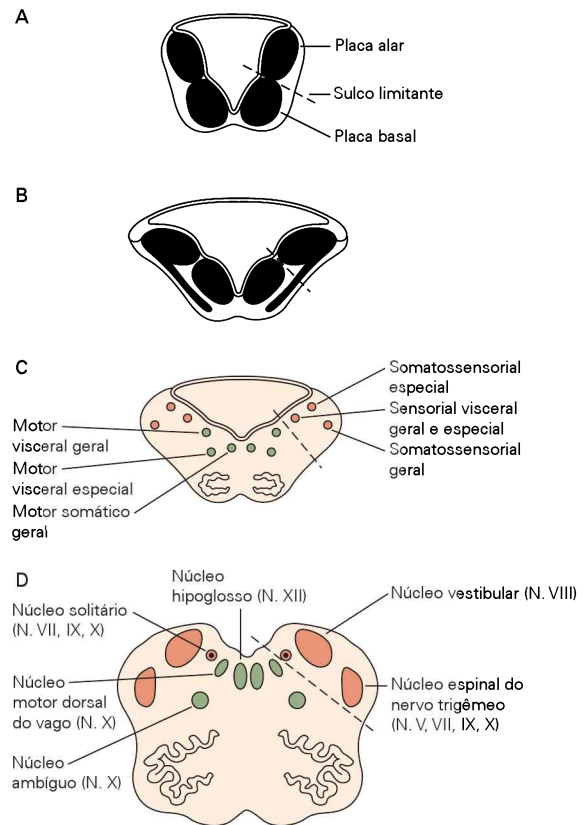



Figura 45-4 O plano de desenvolvimento do tronco encefálico é o mesmo plano geral da medula espinal.
A. O tubo neural é dividido em uma porção sensorial dorsal (a placa alar) e uma porção motora ventral (a placa basal) por um sulco longitudinal, o sulco limitante.
B-D. Durante o desenvolvimento, os grupos de células sensoriais e motoras migram para suas posições definitivas, mas preservam, em grande parte, seus locais relativos. Na maturidade (D), o sulco limitante (**linha tracejada**) ainda é reconhecível nas paredes do quarto ventrículo e do aqueduto do mesencéfalo, demarcando o limite entre as estruturas sensoriais dorsais (em **cor de laranja**) e motoras ventrais (em **verde**). A secção em D é do bulbo rostral.

Dentro de cada núcleo motor, os neurônios motores para cada músculo também são dispostos em uma coluna longitudinal em forma de charuto. Portanto, cada núcleo motor em corte transversal forma um mapa em mosaico do território inervado. Por exemplo, em um corte transversal do núcleo facial, os conjuntos de neurônios que inervam os diversos músculos faciais formam um mapa topográfico da face.

Coluna somatossensorial geral

A coluna somatossensorial geral ocupa a região mais lateral da placa alar e inclui os núcleos sensoriais do trigêmeo

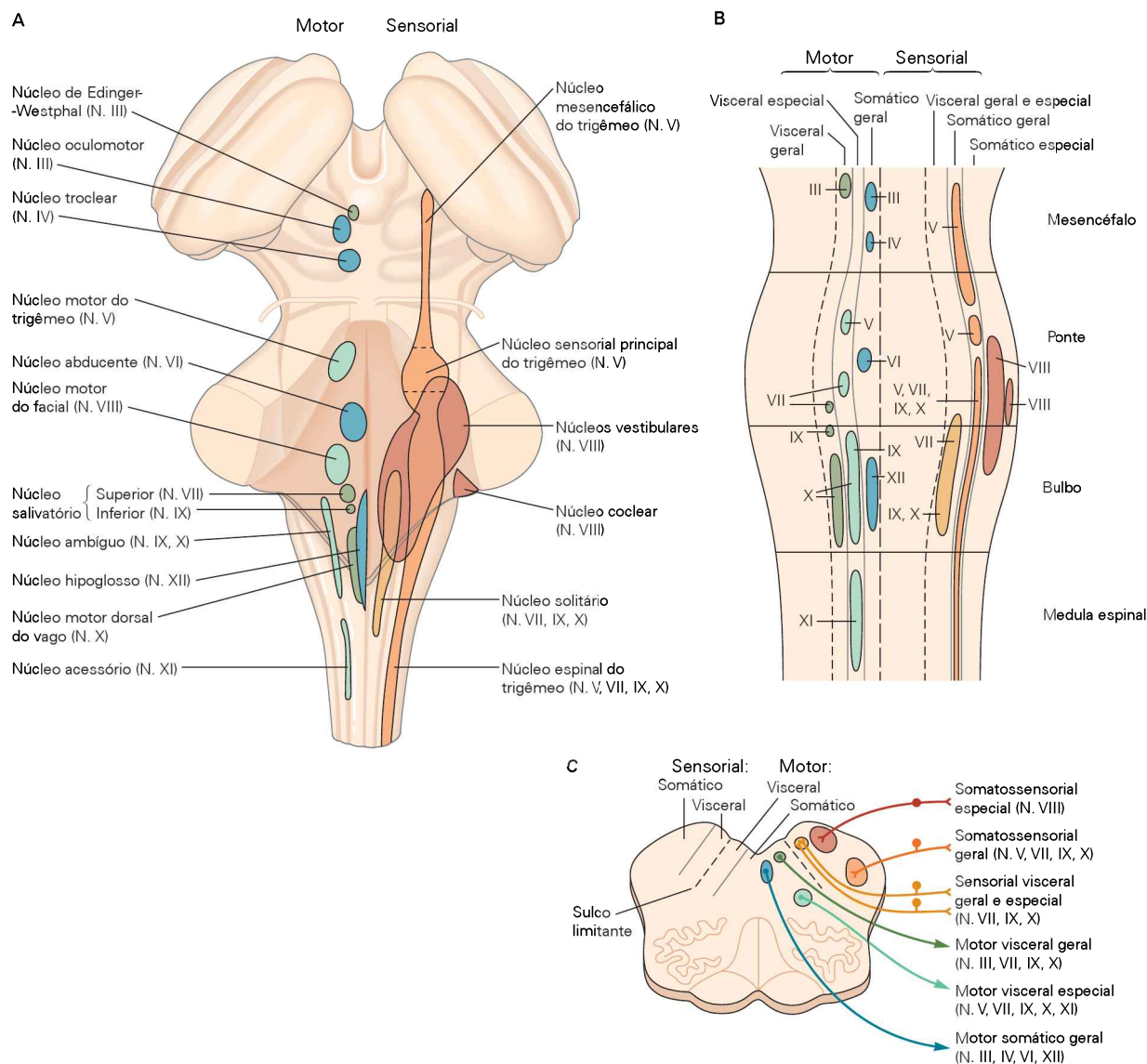



Figura 45-5 Núcleos dos nervos cranianos no adulto são organizados em seis colunas funcionais no eixo rostrocaudal do tronco encefálico.

A. Esta visão dorsal do tronco encefálico humano mostra o local dos núcleos sensoriais (**à direita**) e motores (**à esquerda**) dos nervos cranianos.

B. Visão esquemática da organização funcional das colunas motoras e sensoriais.

C. O arranjo medial-lateral dos núcleos dos nervos cranianos é mostrado em secção transversa no nível do bulbo (comparar com Figura 45-4).

(N. V). O *núcleo espinal do trigêmeo* é uma continuação das lâminas mais dorsais do corno dorsal da medula espinal (Figura 45-5A) e algumas vezes é chamado de corno dorsal bulbar. Sua superfície externa é o próprio trato espinal do trigêmeo, uma continuação direta do trato de Lissauer da medula espinal (ver Capítulo 24), permitindo, portanto, que algumas fibras sensoriais cervicais atinjam os núcleos do trigêmeo e que alguns de seus axônios sensoriais alcancem o corno dorsal, nos segmentos cervicais superiores. Essa disposição permite que os neurônios sensoriais do corno dorsal tenham uma variedade de entradas bem mais ampla do que a dos segmentos trigeminais ou espinais individuais, assegurando a integração dos mapas sensoriais cervicais superiores e trigeminais.

O núcleo espinal do trigêmeo recebe axônios sensoriais do gânglio do trigêmeo (N. V) e de todos os gânglios sensoriais dos nervos cranianos envolvidos com dor e temperatura da cabeça, incluindo os neurônios do gânglio geniculado (N. VII) que transmitem informações do meato acústico externo, as células do gânglio petroso (N. IX) que transportam informações da parte posterior do palato e da fossa tonsilar, e os axônios do gânglio nodoso (N. X) que transmitem informações da parede posterior da faringe. O núcleo espinal do trigêmeo representa, portanto, toda a cavidade oral, assim como a superfície da face.

A organização somatotópica das fibras aferentes é invertida: a testa é representada ventralmente, e a região oral, dorsalmente. Os axônios do núcleo espinal do trigêmeo

descem pelo mesmo lado do tronco encefálico para a medula espinal superior, onde atravessam a linha média, na comissura anterior, junto a axônios espinotalâmicos, unindo-se ao trato espinotalâmico do lado oposto. (Por essa razão, a lesão da medula espinal cervical superior pode causar dormência facial.) Os axônios trigeminotalâmicos, então, ascendem de volta para o tronco encefálico, provendo sinais de entrada para núcleos do tronco encefálico importantes para respostas reflexas motoras e neurovegetativas, além de levarem informações de dor e temperatura para o tálamo.

O *núcleo sensorial principal do trigêmeo* encontra-se na porção média da ponte, lateralmente ao núcleo motor do trigêmeo. Ele recebe axônios de neurônios do gânglio do trigêmeo envolvidos com o sentido de posicionamento e discriminação de tato fino, os mesmos tipos de informações sensoriais trazidos do restante do corpo pelas colunas dorsais. Os axônios desse núcleo estão unidos em feixes com aqueles dos núcleos da coluna dorsal no lemnisco medial, por onde ascendem ao tálamo medial ventroposterior.

Um componente adicional do sistema sensorial do trigêmeo, localizado no mesencéfalo, na superfície lateral da substância cinzenta periaquedutal, é o *núcleo mesencefálico do trigêmeo*, que transmite informações mecanossensoriais originadas nos músculos da mastigação e nos ligamentos periodontais. As grandes células desse núcleo não são neurônios centrais, mas neurônios de primeira ordem do gânglio sensorial que se originam da crista neural e, diferentemente de seus correspondentes do gânglio do trigêmeo, migram para o encéfalo durante o desenvolvimento. Os ramos centrais dos axônios dessas células pseudounipolares conectam-se com os neurônios motores do núcleo motor do trigêmeo, fornecendo retroalimentação monossináptica aos músculos da mandíbula, importante para o controle preciso dos movimentos da mastigação.

Coluna somatossensorial especial

A coluna somatossensorial especial recebe sinais de entrada provenientes dos nervos auditivo e vestibular e desenvolve-se a partir da região intermediária da placa alar. Os *núcleos cocleares* (N. VIII), situados na margem lateral do tronco encefálico, na junção bulbopontina, recebem aferências auditivas do gânglio espiral da cóclea. Os sinais de saída desses núcleos são retransmitidos através da ponte para os núcleos olivar superior e trapezoide e, bilateralmente, ao colículo inferior (ver Capítulo 31). Os *núcleos vestibulares* (N. VIII) são mais complexos. Eles incluem quatro grupos distintos de células que transmitem informações do gânglio vestibular para vários sítios motores no tronco encefálico, no cerebelo e na medula espinal responsáveis pela manutenção do equilíbrio e pela coordenação dos movimentos dos olhos e da cabeça (ver Capítulo 40).

Coluna sensorial visceral

A coluna sensorial visceral dedica-se às informações viscerais especiais (paladar) e às informações viscerais gerais dos nervos facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X). Ela origina-se da camada mais medial de neurônios na placa alar. Todos os axônios aferentes terminam no *núcleo do trato solitário*. O trato solitário é análogo ao trato espinal do trigêmeo, ou trato de Lissauer, reunindo aferências de diferentes nervos cranianos que seguem em direção rostrocaudal, ao longo da extensão do núcleo. Como resultado, informações sensoriais viscerais de diferentes nervos criam um mapa sensorial visceral unificado do corpo no núcleo.

Aferências viscerais especiais com informações do paladar dos dois terços anteriores da língua alcançam o núcleo do trato solitário pela corda do tímpano, ramo do nervo facial, enquanto aquelas da região posterior da língua e da cavidade oral chegam pelos nervos glossofaríngeo e vago. Essas aferências terminam de modo quase somatotópico no terço anterior do núcleo do trato solitário. As aferências viscerais gerais são retransmitidas através dos nervos vago e glossofaríngeo; as do restante do trato gastrintestinal (até o colo transverso) terminam na porção média do núcleo solitário em ordem topográfica, enquanto aquelas dos sistemas cardiovascular e respiratório terminam nas porções caudal e lateral.

O núcleo solitário projeta-se diretamente para os neurônios motores pré-ganglionares parassimpáticos e simpáticos no bulbo e na medula espinal, os quais medeiam vários reflexos autônomos, bem como para regiões da formação reticular que coordenam respostas neurovegetativas e respiratórias. A maioria das projeções ascendentes originadas nas vísceras que seguem até o prosencéfalo faz sinapse no núcleo parabraquial na ponte, embora algumas alcancem o prosencéfalo diretamente a partir do núcleo solitário. Juntos, os núcleos solitário e parabraquial fornecem informações sensoriais viscerais ao hipotálamo, ao prosencéfalo basal, à amígdala, ao tálamo e ao córtex cerebral.

Coluna motora visceral geral

Todos os neurônios motores desenvolvem-se inicialmente na adjacência do soalho da placa, uma faixa longitudinal de células não neurais, na linha média ventral do tubo neural (ver Capítulo 52). Neurônios destinados a se tornarem os três tipos de neurônios motores do tronco encefálico migram dorsolateralmente, estabelecendo-se em três colunas rostrocaudais distintas. Os neurônios que formam a coluna motora visceral geral migram para a região mais lateral da placa basal, medialmente ao sulco limitante.

O *núcleo de Edinger-Westphal* (N. III) encontra-se próximo ao complexo oculomotor, abaixo do soalho do aqueduto do mesencéfalo. Ele contém neurônios pré-ganglionares que controlam, pelo gânglio ciliar, a constrição pupilar e a acomodação do cristalino.

O *núcleo salivar superior* (N. VII) encontra-se em posição dorsal ao núcleo motor do facial e é formado por neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que inervam as glândulas salivares submandibulares e sublinguais, as glândulas lacrimais e a circulação intracraniana, por meio dos gânglios parassimpáticos esfenopalatino e submandibular.

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos associados ao trato gastrintestinal formam uma coluna em nível bulbar, dorsal ao núcleo do hipoglosso e ventral ao núcleo do trato solitário. Na extremidade mais rostral dessa coluna encontra-se o *núcleo salivar inferior* (N. IX), que compreende os neurônios pré-ganglionares que inervam a glândula parótida através do gânglio óptico. O restante dessa coluna constitui o *núcleo motor dorsal do vago* (N. X).

A maioria dos neurônios pré-ganglionares desse núcleo inerva o trato gastrintestinal abaixo do diafragma. Alguns são neurônios cardiomotores.

O *núcleo ambíguo* (N. X) é um grupo de neurônios que percorre a extensão rostrocaudal do bulbo ventrolateral e contém neurônios pré-ganglionares parassimpáticos que inervam órgãos torácicos, incluindo o esôfago, o coração e o sistema respiratório, bem como neurônios motores viscerais especiais que inervam os músculos estriados da laringe e da faringe e neurônios geradores de padrões motores respiratórios (ver a seguir). Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos são organizados topograficamente, com o esôfago representado mais rostral e dorsalmente.

Coluna motora visceral especial

A coluna motora visceral especial inclui os núcleos motores que inervam músculos originários dos arcos faríngeos (branquiais). Pelo fato de esses arcos serem homólogos às guelras nos peixes, os músculos são considerados músculos viscerais especiais, embora sejam estriados nos mamíferos. Durante o desenvolvimento, esses grupos de células migram para uma posição intermediária na placa basal e acabam se localizando ventrolateralmente no tegmento. O *núcleo motor do trigêmeo* (N. V) encontra-se na altura mediopontina e inerva os músculos da mastigação. Associados a ele estão os *núcleos acessórios do trigêmeo*, que inervam os músculos tensor do tímpano, tensor do véu palatino e milo-hióideo, além do ventre anterior do músculo digástrico.

O *núcleo motor do facial* (N. VII) encontra-se em posição caudal ao núcleo motor do trigêmeo, na região inferior da ponte, e inerva os músculos da expressão facial. Durante o desenvolvimento, os neurônios motores faciais migram medial e rostralmente, ao redor da margem medial do núcleo abducente, antes de se direcionarem lateral, ventral e caudalmente em direção ao seu local definitivo, na junção bulbopontina (Figura 45-6A). O curso sinuoso dos axônios forma o *joelho interno do nervo facial*. Os *núcleos motores acessórios do facial* adjacentes inervam os músculos estilo-hióideo e estapédio e o ventre posterior do músculo digástrico.

O núcleo ambíguo contém neurônios motores branquiais com axônios que percorrem os nervos glossofaríngeo e vago. Esses neurônios inervam os músculos estriados da laringe e da faringe. Durante o desenvolvimento, esses neurônios motores migram para o bulbo ventrolateral e, em consequência, seus axônios formam uma alça no formato de grampo dentro do bulbo, semelhante àquela dos axônios motores do facial.

Coluna motora somática geral

Os neurônios da coluna motora somática migram pouco durante o desenvolvimento, permanecendo próximos à linha média ventral. O *núcleo oculomotor* (N. III) encontra-se na altura do mesencéfalo e consiste em cinco colunas rostrocaudais de neurônios motores inervando os músculos retos medial, superior e inferior, o oblíquo inferior e o levantador da pálpebra. Os neurônios motores para os músculos retos medial e inferior e oblíquo inferior estão do mesmo lado do tronco encefálico em relação à saída do nervo, enquanto aqueles para o reto superior se encontram do lado oposto. Os neurônios motores para os levantadores das pálpebras são bilaterais.

O *núcleo troclear* (N. IV), que inerva o músculo troclear, fica no nível do mesencéfalo e da ponte rostral, também no lado oposto do tronco encefálico em relação à saída do nervo. O *núcleo abducente* (N. VI), que inerva o músculo reto lateral, está localizado na altura média da ponte. O *núcleo do hipoglosso* (N. XII), na extremidade caudal do bulbo, consiste em várias colunas de neurônios, cada uma inervando um único músculo da língua.

Os núcleos dos nervos cranianos embrionários têm uma organização segmentar

Embora os núcleos motores e sensoriais no rombencéfalo em adultos sejam organizados rostrocaudalmente, a disposição dos neurônios em cada nível origina-se de um padrão visivelmente segmentar de etapas embrionárias precoces. Antes de os neurônios aparecerem, a futura região do rombencéfalo na placa neural subdivide-se em uma série de oito segmentos com tamanhos aproximadamente iguais, conhecidos como *rombômeros* (Figura 45-6A).

Cada rombômero desenvolve um conjunto semelhante de neurônios diferenciados, como se o rombencéfalo fosse formado por uma série de módulos. Os rombômeros de números pares diferenciam-se antes dos de números ímpares. Isso é observado com mais clareza nos neurônios motores branquiais (viscerais especiais), facilmente identificados no início do desenvolvimento. Os rombômeros 2, 4 e 6 formam os núcleos motores branquiais dos nervos trigêmeo, facial e glossofaríngeo, respectivamente. Depois, os rombômeros 3, 5 e 7 acrescentam neurônios motores a esses núcleos. Em cada caso, os axônios de cada neurônio motor estendem-se rostralmente à medida que se juntam àqueles de seu vizinho de número par. Nesse estágio de desenvolvimento, cada um desses núcleos é composto de neurônios homólogos que se originam de dois segmentos adjacentes. Essa organização segmentar transversal inicial modifica-se quando as bordas dos rombômeros desaparecem e a migração dorsolateral dos corpos celulares alinha as células em colunas rostrocaudais. A migração dos neurônios motores faciais do rombômero 4 ao redor do núcleo abducente (Figura 45-6A) forma o joelho interno do nervo facial.

A combinação dos neurônios de dois rombômeros em um único núcleo de nervo craniano também corresponde à relação dos rombômeros com os músculos do arco branquial, alvos desses neurônios motores. Por exemplo, os rombômeros 2 e 3 (trigêmeo) alinham-se com o arco branquial 1 (mandibular), que forma os músculos da mastigação. Os rombômeros 4 e 5 (facial) alinham-se com o arco branquial 2 (hioide), que forma os músculos da expressão facial (Figura 45-6A). Além disso, as células da crista neural de cada rombômero migram para os arcos branquiais correspondentes, onde fornecem as pistas posicionais que determinam o desenvolvimento e a identidade dos músculos do arco.

As organizações do tronco encefálico e da medula espinal diferem de três modos importantes

Uma diferença fundamental entre a organização do tronco encefálico e a da medula espinal é que os tratos sensoriais ascendentes e descendentes que percorrem a região mais

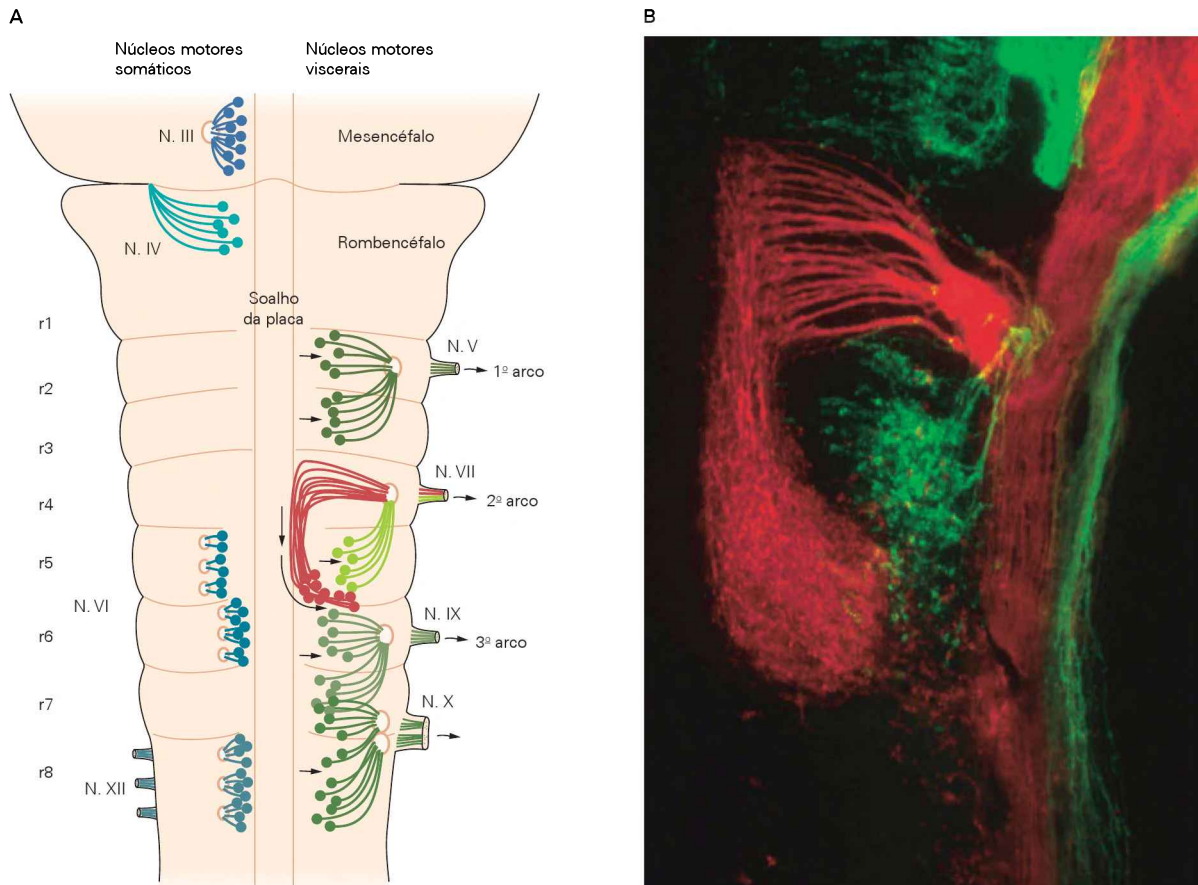



Figura 45-6 Os núcleos dos nervos cranianos embrionários são organizados em segmentos.

A. No rombencéfalo em desenvolvimento (visto aqui do lado ventral), neurônios motores viscerais especiais e gerais formam-se em cada segmento do rombencéfalo (rombômero), exceto no rombômero 1 (r1). Cada núcleo motor visceral especial é formado por neurônios de dois rombômeros: o núcleo do trigêmeo é formado por neurônios em r2 e r3, o núcleo facial por neurônios em r4 e r5, o núcleo glossofaríngeo por neurônios em r6 e r7, e os núcleos motores do vago por neurônios em r7 e r8. Axônios dos neurônios em cada um desses núcleos fazem um percurso lateral, no interior do encéfalo, daí saindo pelo neuroepitélio lateral (de r2, r4, r6 e r7) e seguindo juntos, fora do rombencéfalo, para formar os respectivos nervos cranianos motores (V, VII, IX, X). O nervo trigêmeo (V) inerva músculos no 1º arco branquial, o nervo facial (VII) inerva músculos no 2º arco branquial, e o nervo glossofaríngeo (IX) inerva músculos no 3º arco branquial.

Todos os neurônios motores viscerais (em **verde**) desenvolvem-se inicialmente próximos ao soalho da placa, na linha média ventral. Após estenderem seus axônios em direção a seus respectivos pontos de saída, os corpos celulares migram, então, lateralmente (**setas**). Exceções são os neurônios motores faciais formados em r4 (em **vermelho**). Após estenderem seus axônios em direção ao ponto de saída, os corpos celulares migram caudalmente para o nível axial de r6, antes de migrarem lateralmente.

Os neurônios motores somáticos gerais (em **azul**) são formados em r1 (núcleo troclear), r5 e r6 (núcleo abducente) e r8 (núcleo do hipoglosso). Os corpos celulares desses neurônios permanecem próximos ao local de seu nascimento, perto do soalho da placa. Os axônios dos neurônios abducente e hipoglosso deixam o encéfalo diretamente, sem seguir lateralmente. Os axônios dos neurônios trocleares (em **azul-claro**) estendem-se lateral e dorsalmente no interior do encéfalo, até que, em posição caudal ao colículo inferior, giram medialmente, decussam e saem próximo à linha média do lado oposto.

B. Tronco encefálico de um embrião de camundongo onde corantes fluorescentes marcam neurônios motores do nervo craniano VII. A coloração vermelho fluorescente preenche os corpos celulares dos neurônios motores faciais por transporte retrógrado, desde a raiz motora do nervo facial. Esses neurônios desenvolvem-se inicialmente em r4 e depois migram em direção posterior, ao longo do soalho da placa, para r6 (ver neurônios vermelhos na Parte A). Uma coloração verde fluorescente preenche os corpos celulares dos neurônios motores viscerais gerais em r5 (ver neurônios verde-claros na Parte A) por transporte retrógado, desde a raiz do nervo intermediário (axônios motores viscerais gerais sensoriais e pré-ganglionares). (Micrografia reproduzida, com permissão, do Dr. Ian McKay.)

externa da medula espinal se reúnem em direção à região mais interna do tronco encefálico. Portanto, os tratos ascendentes sensoriais (lemnisco medial e espinotalâmico) percorrem a formação reticular do tronco encefálico, assim como as vias sensoriais auditivas, vestibulares e viscerais.

Uma segunda diferença importante é que, no tronco encefálico, o cerebelo e as vias relacionadas formam estruturas adicionais sobrepostas ao plano básico da medula espinal. As fibras dos tratos e dos núcleos cerebelares são agrupadas àquelas dos sistemas motores piramidais e ex-

trapiramidais para formar uma grande porção ventral do tronco encefálico. Portanto, do mesencéfalo ao bulbo, o tronco encefálico divide-se em uma porção dorsal, o tegmento, que segue o plano segmentar básico da medula espinal, e uma porção ventral, que contém estruturas associadas ao cerebelo e às vias motoras descendentes. No nível do mesencéfalo, a porção ventral (motora) inclui os pedúnculos cerebrais, a substância negra e os núcleos rubros. A base da ponte inclui os núcleos pontinos, o trato corticospinal e o pedúnculo cerebelar médio. No bulbo, as estruturas motoras ventrais incluem os tratos piramidais e os núcleos olivares inferiores.

Uma terceira diferença importante é que, embora o rombencéfalo seja segmentado em rombômeros durante o desenvolvimento, não há um padrão de repetição evidente no encéfalo adulto. Em contraste, a medula dorsal não é segmentada durante o desenvolvimento, mas o padrão final consiste em segmentos repetidos. O arranjo proeminente em forma de degraus dos axônios da raiz ventral e dos gânglios da raiz dorsal sugere que a segmentação ocorra por um efeito polarizador dos somitos adjacentes para os quais eles migram. Em cada somito, a parte rostral atrai os cones de crescimento axonais e células da crista neural, enquanto a parte caudal os repele (ver Figura 52-1). Na cabeça, tal padronização não existe, já que o mesoderma craniano não é segmentado em somitos, mas se desenvolve sob a influência dos rombômeros.

Conjuntos de neurônios na formação reticular do tronco encefálico coordenam reflexos e comportamentos simples necessários para a homeostase e a sobrevivência

Uma diversidade de reflexos e comportamentos simples é mediada pelos nervos cranianos, variando de simples respostas motoras e viscerais a padrões complexos de expressão facial e comportamentos mais complexos, como respirar e comer, que, por sua vez, estão sob o controle voluntário do prosencéfalo. As respostas motoras estereotipadas que geram esses comportamentos são controladas por neurônios da formação reticular no tronco encefálico. O prejuízo nos reflexos e nos padrões motores dos nervos cranianos em pacientes com doença neurológica pode auxiliar a identificar o local preciso do dano no tronco encefálico.

Reflexos dos nervos cranianos envolvem núcleos de retransmissão mono e polissinápticos do tronco encefálico

A resposta das pupilas à luz (*reflexos pupilares à luz*) é determinada pelo equilíbrio entre o tônus simpático nos músculos pupilodilatadores e o tônus parassimpático nos músculos pupiloconstritores da íris. O tônus simpático é mantido pelos neurônios pós-ganglionares do gânglio cervical superior, que, por sua vez, são inervados pelos neurônios pré-ganglionares localizados nos primeiros dois segmentos espinais torácicos. O tônus parassimpático é suprido pelas células pós-ganglionares do gânglio ciliar, sob o controle dos neurônios pré-ganglionares no núcleo de Edinger-Westphal e nas áreas adjacentes do mesencéfalo.

A luz que atinge a retina ativa uma classe especial de células ganglionares da retina que agem como detectores de luminescência. Essas células recebem sinais de entrada de bastonetes e cones que contêm rodopsina, mas elas também têm seu próprio fotopigmento, a melanopsina, que permite que respondam à luz mesmo em pacientes com degeneração dos cones e dos bastonetes. Essas células ganglionares enviam seus axônios pelo nervo óptico, pelo quiasma óptico e pelo trato óptico, contornando o núcleo geniculado lateral, até o núcleo olivar pré-tectal, onde fazem sinapse em neurônios cujos axônios percorrem a comissura posterior para contatar neurônios pré-ganglionares no núcleo de Edinger--Westphal (Figura 45-7). Portanto, a lesão no mesencéfalo dorsal, na região da comissura posterior, pode impedir as respostas pupilares à luz (pupilas fixas na posição média), enquanto a lesão no nervo oculomotor elimina o tônus parassimpático a essa pupila (pupila dilatada e fixa). As células ganglionares da retina que contêm melanopsina também se projetam para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo, ajustando os ritmos circadianos ao ciclo dia-noite.

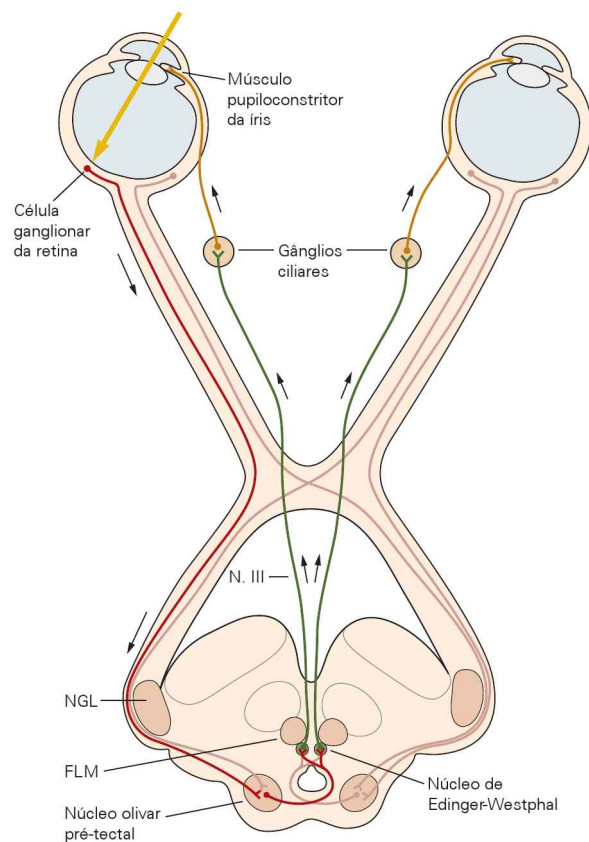



Figura 45-7 A resposta pupilar à luz é mediada pela inervação parassimpática da íris. Células ganglionares da retina agem como detectores de luminescência e enviam seus axônios por meio do trato óptico até o núcleo olivar pré-tectal, na junção do mesencéfalo com o tálamo. Neurônios desse núcleo projetam-se através da comissura posterior até os neurônios pré--ganglionares parassimpáticos, no núcleo de Edinger-Westphal e ao seu redor. Os axônios das células pré-ganglionares passam pelo nervo oculomotor (III) e contatam as células do gânglio ciliar, que controlam o músculo pupiloconstritor na íris. (**NGL**, núcleo geniculado lateral; **FLM**, fascículo longitudinal medial.)

Os *reflexos vestíbulo-oculares* estabilizam a imagem na retina durante o movimento da cabeça, girando os globos oculares em direção contrária à rotação da cabeça. Esses reflexos são ativados por vias desde o gânglio e o nervo vestibular até os núcleos vestibulares medial, superior e lateral e, dali, para os neurônios na formação reticular e os núcleos motores oculares que coordenam os movimentos dos olhos. Os movimentos reflexos são mais evidentes em pacientes comatosos, em que a rotação da cabeça induzirá movimentos contrarrotacionais dos olhos (conhecidos como movimentos de olhos de boneca). O dano a essas vias na ponte prejudica esses movimentos.

O *reflexo corneano* envolve o fechamento de ambas as pálpebras e a rotação dos olhos para cima (fenômeno de Bell), quando a córnea é levemente estimulada (p. ex., com um tufo de algodão). Os axônios sensoriais da primeira divisão do nervo trigêmeo terminam no núcleo espinal do trigêmeo, que transmite os sinais sensoriais para neurônios geradores de padrão na formação reticular adjacente ao núcleo motor do facial. Os neurônios geradores de padrão fornecem aferências bilaterais aos neurônios motores do músculo orbicular do olho, que controla o fechamento ocular, e aos núcleos oculomotores, ocasionando a elevação dos olhos. Pelo fato de as eferências do gerador de padrão serem bilaterais, o dano às vias sensoriais impede o reflexo nos dois olhos, enquanto o dano ao nervo facial impede o fechamento do olho apenas do mesmo lado.

O *reflexo do estapédio* contrai o músculo do estapédio em resposta a um som alto, amortecendo, assim, o movimento dos ossículos. A via sensorial estende-se do nervo e do núcleo coclear até a formação reticular adjacente ao núcleo motor facial e, daí, aos neurônios motores do estapédio que percorrem o nervo facial. Em pacientes com lesão no nervo facial (p. ex., paralisia de Bell), o reflexo do estapédio fica prejudicado, e o paciente queixa-se de que o som naquela orelha é "estrondoso" (hiperacusia).

Uma variedade de reflexos gastrintestinais é controlada por centros multissinápticos de retransmissão no tronco encefálico. Por exemplo, o paladar dos alimentos leva os neurônios no núcleo solitário, através de projeções à formação reticular adjacente aos núcleos dos nervos VII e IX, a estimularem os neurônios salivares pré-ganglionares. O paladar dos alimentos também pode induzir contrações gástricas e secreção ácida, presumivelmente por meio de aferências do núcleo solitário que se conectam a neurônios gástricos parassimpáticos pré-ganglionares no núcleo motor dorsal do vago.

O *reflexo faríngeo* protege a via aérea em resposta à estimulação da orofaringe posterior. As aferências sensoriais nos nervos glossofaríngeo e vago terminam no núcleo espinal do trigêmeo, cujos axônios se projetam à formação reticular adjacente ao núcleo ambíguo. Os neurônios motores branquiais no núcleo ambíguo inervam os músculos faríngeos posteriores, resultando em elevação do palato, constrição da faringe (para expelir o agente agressor) e fechamento da via aérea. A perda do reflexo faríngeo de um lado da garganta indica lesão do bulbo ou dos nervos cranianos IX e X naquele lado.

Neurônios geradores de padrão coordenam comportamentos estereotipados e autônomos

Respostas reflexas, como os reflexos corneano ou faríngeo, são mediadas por complexos padrões espaciais e temporais de atividade em múltiplos núcleos motores. Esses padrões de atividade são coordenados pelos *neurônios geradores de padrão* na formação reticular adjacente. Mecanismos similares controlam uma variedade de comportamentos simples estereotipados. Por exemplo, grupos de neurônios geradores de padrão na formação reticular adjacente ao núcleo facial controlam expressões faciais por meio de padrões estereotipados da contração de músculos faciais, simultaneamente, nos dois lados da face.

Os padrões são tão característicos que Charles Darwin, em seu livro sobre a *Expressão das Emoções em Homens e Animais*, afirmou que poderia identificar estados emocionais em animais, como cães e macacos, com base na contração de grupos homólogos de músculos faciais. Os neurônios geradores de padrão em cada lado do tronco encefálico se projetam até os neurônios motores faciais nos dois lados do encéfalo, de modo que as expressões faciais espontâneas quase sempre são simétricas. Mesmo pacientes que tenham tido acidentes vasculares importantes nos hemisférios cerebrais e estejam impedidos de movimentar voluntariamente os músculos orofaciais contralaterais ainda tendem a sorrir simetricamente quando escutam uma piada, podendo também erguer simetricamente as sobrancelhas.

Muitos movimentos orofaciais envolvidos no ato de comer são produzidos por neurônios geradores de padrão na formação reticular próxima aos núcleos motores cranianos que medeiam os comportamentos. Os movimentos de lamber são organizados na formação reticular próxima ao núcleo do nervo hipoglosso, os movimentos da mastigação, na formação reticular próxima ao núcleo motor do trigêmeo, os movimentos de sucção, na formação próxima ao núcleo do nervo facial, e os movimentos de deglutição, na formação próxima ao núcleo ambíguo. Os neurônios nessas áreas reticulares, sem surpresa, estão intimamente interconectados entre si e recebem sinais de entrada da parte do núcleo do trato solitário envolvida com o paladar e da parte do núcleo espinal do trigêmeo envolvida com a sensação oral e da língua.

Uma variedade de respostas organizadas pelo tronco encefálico requer a coordenação de padrões motores cranianos com respostas autônomas e, algumas vezes, endócrinas. Um bom exemplo é o reflexo barorreceptor, que assegura um fluxo sanguíneo adequado para o encéfalo (ver Capítulo 47). O núcleo do trato solitário recebe informação, pelo nervo vago (X), sobre a distensão do arco da aorta e, pelo nervo glossofaríngeo (IX), sobre a distensão do seio carótico. Essas informações são transmitidas a neurônios das áreas ventrolaterais do bulbo que produzem uma resposta coordenada, protegendo o encéfalo contra uma queda na pressão sanguínea.

Uma menor distensão do arco da aorta e do seio carótico diminui o número de impulsos aos neurônios parassimpáticos pré-ganglionares do núcleo ambíguo que percorrem o nervo vago até o coração, resultando em tônus vagal reduzido e frequência cardíaca aumentada. Simultaneamente, o aumento no disparo de neurônios no

bulbo ventrolateral rostral ativa neurônios simpáticos pré-ganglionares com ação vasoconstritora e cardioaceleradora. Essa combinação de aumento do débito cardíaco com aumento da resistência vascular eleva a pressão sanguínea. Ao mesmo tempo, outros neurônios no bulbo ventrolateral ativam neurônios hipotalâmicos que secretam vasopressina em seus terminais na neuro-hipófise. A vasopressina também tem um efeito vasoconstritor direto e mantém o volume sanguíneo, reduzindo a excreção de água pelo rim.

O vômito é outro exemplo de resposta coordenada mediada pelos neurônios geradores de padrão. As substâncias tóxicas que entram na corrente sanguínea podem ser detectadas por células nervosas na área postrema, uma pequena região adjacente ao núcleo do trato solitário ao longo do soalho do quarto ventrículo. Diferente da maior parte do encéfalo, que é protegido por uma barreira hematencefálica (ver Apêndice D), a área postrema contém capilares fenestrados que disponibilizam a seus neurônios amostras dos conteúdos da corrente sanguínea. Quando esses neurônios detectam uma toxina, eles ativam um grupo de neurônios no bulbo ventrolateral que controla um padrão de respostas para limpar o trato digestório de quaisquer substâncias venenosas. Essas respostas incluem reversão da peristalse no estômago e no esôfago, contração aumentada dos músculos abdominais e ativação dos mesmos padrões motores usados no reflexo faríngeo para limpar a orofaringe de material indesejado.

Um gerador de padrão complexo regula a respiração

Uma das funções mais importantes do tronco encefálico é o controle da respiração. O tronco encefálico gera automaticamente movimentos respiratórios que iniciam no período intrauterino entre a 11ª e a 13ª semana de gestação em seres humanos, continuando sem parar do nascimento até a morte. Esse comportamento não requer qualquer esforço consciente e, de fato, é raro sequer se pensar sobre a necessidade de respirar. O principal propósito da respiração é ventilar os pulmões para controlar os níveis de oxigênio, dióxido de carbono e íons hidrogênio (pH) no sangue, cujos níveis normais são essenciais para a sobrevivência. (Na clínica, com frequência, CO_2 e O_2 são medidos juntos e chamados de "gases sanguíneos".) Os movimentos respiratórios envolvem a contração do diafragma, ativada pelo nervo frênico. O diafragma é auxiliado, quando necessário, por músculos acessórios da respiração, incluindo os músculos intercostais, os músculos faríngeos (para modificar o diâmetro das vias aéreas), alguns músculos do pescoço (que ajudam a expandir o peito), os músculos protrusores da língua (para abrir as vias aéreas) e até alguns músculos faciais (que alargam as narinas).

A atividade respiratória pode ser acionada pelo bulbo, mesmo quando isolado do resto do sistema nervoso. Dentro do bulbo, há muitos neurônios com padrões de disparo que se correlacionam com a inspiração ou a expiração (Figura 45-8A). Alguns neurônios têm padrões mais complexos, como, por exemplo, disparando apenas durante o início ou no fim da inspiração. Esses neurônios respiratórios estão agrupados em duas regiões. O *grupo respiratório dorsal*, localizado bilateralmente, no interior e ao redor da porção ventrolateral do núcleo do trato solitário, recebe vias sensoriais respiratórias, incluindo aferências de receptores de estiramento nos pulmões e de quimiorreceptores periféricos. Neurônios no grupo respiratório dorsal contribuem para reflexos, como a limitação da insuflação pulmonar em grandes volumes (reflexo de Hering-Breuer) e a resposta à baixa pressão de oxigênio (hipoxia). O *grupo respiratório ventral*, uma coluna de neurônios no núcleo ambíguo e ao seu redor, coordena a eferência motora respiratória. Alguns desses neurônios são

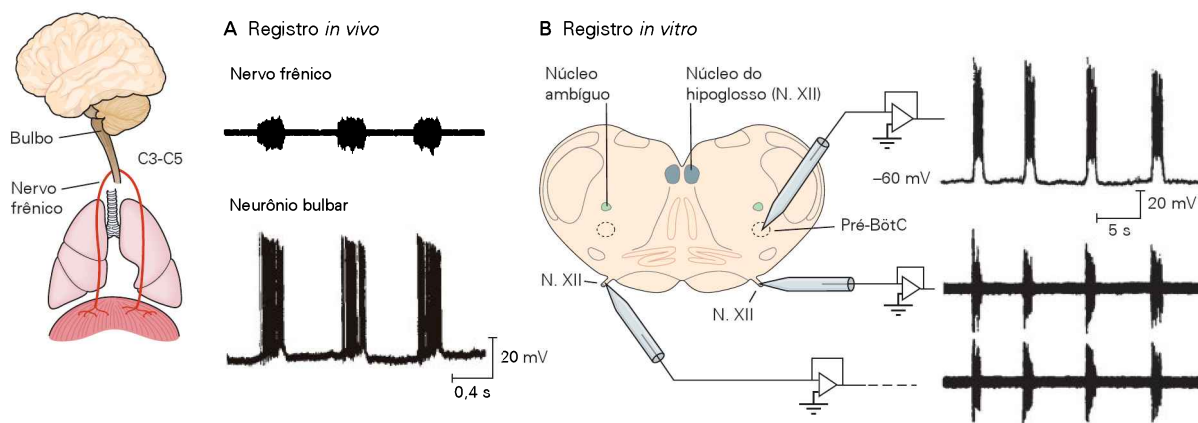



Figura 45-8 A respiração rítmica é gerada no interior do bulbo.

A. A atividade motora rítmica no nervo frênico de uma cobaia está em sincronia com salvas de disparos de neurônios no bulbo. Cada salva de disparos no nervo frênico ocasiona a contração do diafragma. A atividade no neurônio bulbar foi registrada intracelularmente. Neurônios como este se projetam até o núcleo motor do nervo frênico e contribuem para o padrão do movimento respiratório. (Reproduzida, com permissão, de Richerson e Getting, 1987.)

B. Disparos rítmicos similares podem ser registrados *in vitro* em nervos respiratórios acessórios, como o nervo hipoglosso (XII). A porção mínima necessária de tecido para promover esse ritmo é uma fatia de cerca de 0,5 mm de largura, no nível do bulbo rostral. Neurônios no complexo pré-Bötzinger (pré-BötC), próximos ao núcleo ambíguo, disparam salvas de potenciais de ação em sincronia com o ritmo motor. Lesões do complexo pré-Bötzinger *in vivo* perturbam o ritmo respiratório normal, sugerindo que seus neurônios sejam cruciais para produzir o padrão motor ventilatório normal. (Reproduzida, com permissão, de Smith et al., 1991.)

neurônios motores com axônios que deixam o encéfalo pelo nervo vago e inervam os músculos acessórios da respiração.

Neurônios respiratórios no bulbo, na região rostral do grupo respiratório ventral, em uma área chamada de *complexo pré-Bötzinger*, são importantes componentes de um circuito gerador do ritmo respiratório. Preparações de fatias transversais de encéfalo no nível do bulbo rostral permitem observar neurônios no complexo pré-Bötzinger capazes de, independentemente, gerar um ritmo respiratório que pode ser registrado nas raízes do nervo craniano XII, que emergem da superfície ventral das fatias (Figura 45-8B). Quando neurônios desse grupo de células são mortos seletivamente, de forma aguda, em animais intactos, esses animais tornam-se incapazes de manter o ritmo respiratório normal. Entretanto, outras áreas do bulbo, como o grupo respiratório parafacial, também contribuem para a geração do ritmo respiratório. As funções exatas de cada uma dessas áreas e suas contribuições para a respiração normal permanecem sob ativa investigação.

As aferências mais importantes para o gerador de padrão respiratório surgem de quimiorreceptores que percebem o oxigênio (O_2) e o dióxido de carbono (CO_2). Em condições normais, a ventilação é regulada principalmente pelos níveis de CO_2 em vez de O_2 (Figura 45-9A). Entretanto, a respiração é fortemente estimulada se o O_2 se tornar suficientemente baixo, como em grandes altitudes ou em pessoas com doença pulmonar. Os quimiorreceptores periféricos nos glomos caróticos e para-aórticos respondem principalmente a um decréscimo no oxigênio do sangue. Durante a hipoxia, eles também respondem à acidez aumentada que resulta de um aumento no CO_2 (água e CO_2 combinam-se para formar íons bicarbonato e íons hidrogênio). Fibras aferentes de quimiorreceptores periféricos seguem nos nervos glossofaríngeo e vago e contatam neurônios no grupo respiratório dorsal.

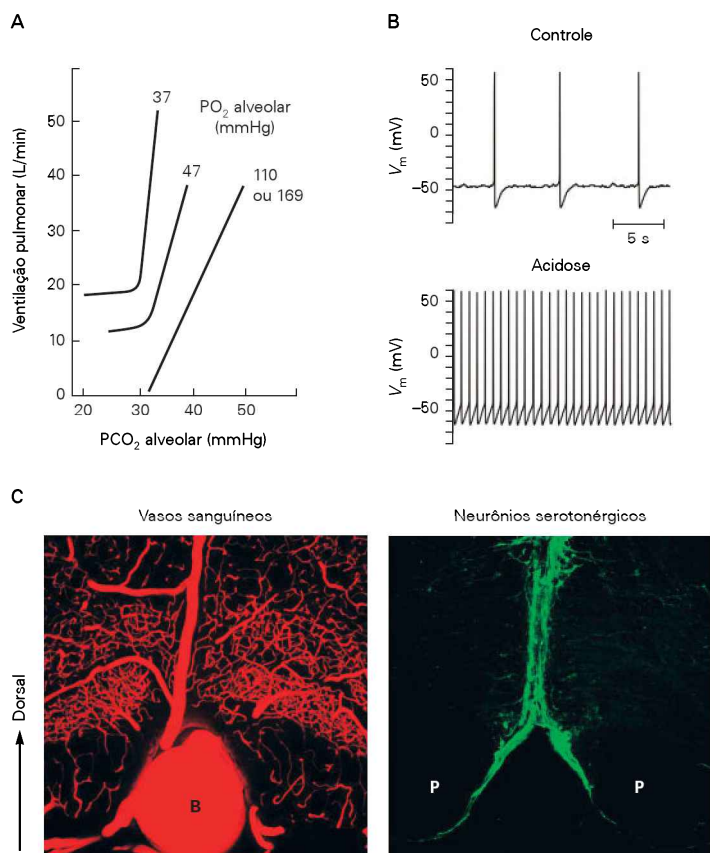
Os *quimiorreceptores centrais* no tronco encefálico respondem à diminuição no pH induzida por um aumento no CO_2 (hipercapnia). Entretanto, eles não respondem à hipoxia. A respiração aumenta quando uma solução ácida é aplicada à superfície ventral do bulbo, lateralmente ao trato piramidal. No interior dessa região e nos núcleos medianos da rafe, existem neurônios serotonérgicos sensíveis à acidose (Figura 45-9B). Como esses neurônios circundam grandes artérias (Figura 45-9C) e se projetam para neurônios respiratórios, acredita-se que sejam quimiorreceptores centrais sensíveis à hipercapnia sanguínea. De fato, a deleção ou o silenciamento genético de todos os neurônios serotonérgicos centrais em camundongos reduz em 50% a resposta ventilatória à hipercapnia. Neurônios glutamatérgicos no núcleo retrotrapezoide próximo, no bulbo ventrolateral rostral, bem como em outras áreas do tronco encefálico, também são quimiorreceptores centrais. A investigação atual visa determinar a importância relativa de cada um desses grupos de quimiorreceptores em relação à resposta ventilatória geral à hipercapnia.

A respiração deve ser coordenada com muitas ações motoras que compartilham os mesmos músculos. Para ocorrer essa coordenação, os neurônios respiratórios do bulbo recebem sinais de entrada de redes neurais envolvidas na vocali-

Figura 45-9 As eferências motoras respiratórias são reguladas pelo dióxido de carbono no sangue.

A. A ventilação pulmonar (determinada pela frequência e pela profundidade da respiração) em seres humanos é extremamente dependente da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), em níveis normais de pressão parcial de oxigênio (PO_2) (> 100 mmHg). Quando a PO_2 cai para valores muito baixos (< 50 mmHg), a respiração é estimulada diretamente e também se torna mais sensível a um aumento da PCO_2 (observado aqui como um aumento na inclinação das curvas para PO_2 alveolar de 37 e 47 mmHg). (Reproduzida, com permissão, de Nielsen e Smith, 1952.)

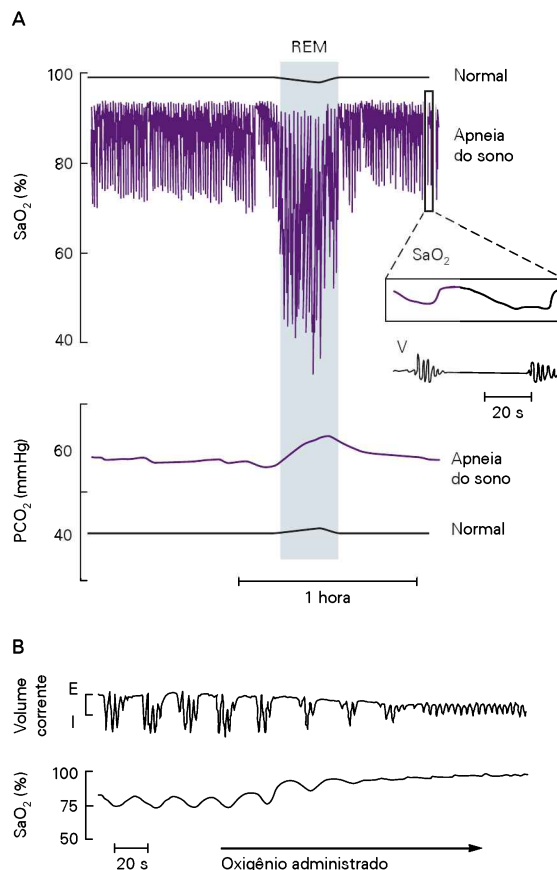
B. Os quimiorreceptores centrais no bulbo controlam as eferências motoras ventilatórias para manter o CO_2 normal no sangue. Neurônios serotonérgicos no interior dos núcleos da rafe do bulbo podem desempenhar essa função, aumentando a frequência de disparos dos neurônios motores quando o pH diminui (devido a um aumento na PCO_2). Os registros apresentados aqui foram obtidos *in vitro* de um neurônio nos núcleos da rafe de um rato, em dois níveis diferentes de pH (7,4, controle, e 7,2, acidose). (Reproduzida, com permissão, de Wang et al., 2002.)

C. Neurônios serotonérgicos estão intimamente associados a grandes artérias no bulbo ventral, onde podem monitorar mudanças locais da PCO_2. Duas imagens de um mesmo corte transversal do bulbo de um rato mostram vasos sanguíneos após injeção de um corante fluorescente no sistema arterial (à esquerda) e de anticorpo para triptofano hidroxilase, a enzima que sintetiza serotonina (à direita). A artéria basilar (**B**) está sobre a superfície ventral do bulbo, entre os tratos piramidais (**P**). (Reproduzida, com permissão, de Bradley et al., 2002.)

zação, na deglutição, no fungamento, no vômito e na dor. Por exemplo, o grupo respiratório ventral está conectado com uma parte do complexo parabraquial na ponte denominada *grupo respiratório pontino* ou *centro pneumotáxico*. Esses neurônios pontinos coordenam a respiração com comportamentos como a mastigação e a deglutição. Eles podem segurar a respiração na inspiração completa (chamada de *apneuse*) no momento de comer e beber. A reserva de ar nos pulmões permite a tosse, se necessário, para expelir qualquer alimento ou bebida que possa entrar nas vias aéreas. Outros neurônios na zona intertrigeminal, entre os núcleos sensorial principal e motor do trigêmeo, recebem fibras sensoriais faciais e das vias aéreas superiores e se projetam até o bulbo ventrolateral para, temporariamente, interromper a respiração, protegendo contra a inspiração acidental de poeira ou água.

O padrão motor gerado pelos centros respiratórios é marcadamente estável em pessoas normais, mas uma variedade de padrões anormais pode surgir em algumas condições (p. ex., durante uma doença). Um dos mais facilmente reconhecidos é o padrão respiratório de Cheyne-Stokes, caracterizado por repetidos ciclos gradualmente crescentes e depois decrescentes de ventilação, alternando-se com a cessação da respiração (apneia). No pico de cada ciclo, um alto nível de CO_2 nos quimiorreceptores centrais causa uma hiperventilação, o que leva a uma diminuição do CO_2 nos capilares pulmonares. Contudo, são necessárias várias respirações antes que o sangue atinja os quimiorreceptores centrais. A essa altura, o indivíduo já supercompensou, de modo que o CO_2 nos capilares pulmonares está, agora, muito baixo. Quando esse sangue finalmente atinge os quimiorreceptores, o CO_2 baixo causa a apneia (Figura 45-10). Isso, por sua vez, ocasiona um aumento no CO_2 nos capilares pulmonares e, quando esse sangue atinge os quimiorreceptores, inicia-se outro ciclo.

A respiração de Cheyne-Stokes pode ser observada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva em que um decréscimo no débito cardíaco leva a um aumento no intervalo entre a troca de gás nos pulmões e a alteração da pressão de CO_2 nos quimiorreceptores centrais no tronco encefálico. Ela costuma ser observada em pacientes hospitalizados e, embora não seja perigosa em si, indica que existe um sério problema cardiorrespiratório subjacente a ser corrigido. Em indivíduos normais saudáveis, esse ciclo não ocorre porque é suprimido por outras aferências sensoriais ao grupo respiratório ventral.

Inversamente, em altitudes acima de 3.000 m, até mesmo indivíduos normais experimentam a respiração de Cheyne-Stokes, em especial durante o sono, provavelmente porque a hipoxia relativa sensibiliza os receptores de CO_2. Muitos outros sintomas (dor de cabeça, insônia, falta de ar, náusea) também são ocasionados pela hipoxia em grandes altitudes. Muitos deles podem ser evitados com o uso de acetazolamida, capaz de causar uma diminuição no pH no encéfalo. A diminuição no pH estimula quimiorreceptores centrais, o que leva a um aumento na ventilação, mantendo os níveis de O_2 mais próximos do normal. Quando grave, o melhor tratamento é respirar oxigênio ou voltar a uma altitude mais baixa.

Figura 45-10 A respiração pode se tornar instável durante o sono. A. A apneia do sono (cessação da respiração) é um problema comum que costuma passar despercebido. Estes registros mostram saturação de oxigênio no sangue (SaO_2) e pressão parcial de CO_2 (PCO_2) durante o sono, em uma pessoa normal (**traçado preto**) e em um paciente com apneia obstrutiva do sono (**traçados roxos**). Na pessoa normal, a SaO_2 permanece próxima a 100%, e a PCO_2 permanece próxima a 40 mmHg, tanto durante o sono de movimento rápido dos olhos (sono REM, de *rapid eye movement*) quanto durante o sono não REM. No paciente com apneia do sono, o tônus muscular reduzido durante o sono acarreta o colapso das vias aéreas superiores, resultando em obstrução e apneia. Os ataques repetidos de apneia, a uma frequência de cerca de um por minuto, fazem a SaO_2 cair repetida e notavelmente. (A inserção mostra um período de cerca de 80 segundos em uma escala aumentada. A ventilação [V] inicia no nadir da SaO_2 e cessa novamente quando o oxigênio no sangue aumenta.) Durante o sono não REM, a PCO_2 do paciente aumenta para cerca de 60 mmHg. Durante o sono REM, a SaO_2 e a PCO_2 tornam-se bem mais alteradas, pois a piora da hipotonia das vias aéreas ocasiona uma maior obstrução. Muitas pessoas com apneia do sono acordam repetidamente durante a noite em função da apneia, mas os períodos em que estão despertos são muito rápidos para que tenham consciência da interrupção de seu sono. (Modificada, com permissão, de Grunstein e Sullivan, 1990.)
B. Em grandes altitudes, a respiração torna-se instável durante o sono para a maioria das pessoas normais. O traçado superior apresenta um exemplo do padrão de respiração de Cheyne-Stokes em uma pessoa saudável, durante a primeira noite após a chegada a uma altitude de 5.400 m, onde a baixa pressão parcial de oxigênio no ar reduz a SaO_2 do sangue para cerca de 75 a 80%. Ciclos repetidos de aumento e diminuição da ventilação são separados por períodos de apneia. A administração de oxigênio suplementar resulta em rápido retorno a um padrão respiratório normal. Esse padrão anormal desaparece, na maioria das pessoas, após terem se aclimatado à altitude. (Reproduzida, com permissão, de Lahiri et al., 1984.)

Uma variedade de sinais de entrada provenientes de áreas superiores pode influenciar o sistema respiratório do tronco encefálico. Vias motoras voluntárias podem assumir o controle da respiração do indivíduo ao falar, comer, nadar ou tocar um instrumento musical. Essas vias desencadeiam uma hiperventilação no início do exercício, em antecipação a um aumento na demanda de oxigênio. De fato, isso leva a uma queda sustentada no CO_2 do sangue durante o exercício – o oposto do que seria esperado para um sistema de controle de retroalimentação negativa. Outras vias descendentes do sistema límbico produzem hiperventilação em função de dor ou ansiedade e, em algumas pessoas, podem ser responsáveis por ocasionar ataques espontâneos de pânico, caracterizados por hiperventilação e sensação de sufocação. Esses vários sinais provenientes de vias descendentes permitem uma integração perfeita da respiração com outras funções encefálicas, mas são suplantados pela necessidade de manter a homeostase dos gases no sangue, pois até mesmo um pequeno aumento no CO_2 produz uma intensa necessidade de ar ou dispneia. Portanto, o sistema de controle respiratório é um exemplo fascinante de um gerador de padrão do tronco encefálico que deve ser suficientemente estável para assegurar a sobrevivência, porém suficientemente flexível para acomodar uma ampla variedade de comportamentos.

Visão geral

O plano do tronco encefálico e dos nervos cranianos manifesta-se logo no início do desenvolvimento, à medida que os neurônios vão se reunindo em grupos e que, em seu tempo, assumem sua organização funcional. A partir do plano básico da medula espinal, os neurônios sensoriais e motores ligados à face, à cabeça, ao pescoço e às vísceras internas organizam-se em núcleos separados, com funções e territórios específicos de inervação.

Neurônios na formação reticular que circundam esses núcleos de nervos cranianos se desenvolvem em conjuntos neuronais que podem gerar padrão de respostas autônomas e somáticas, facilitando funções coordenadas simples e estereotipadas, desde a expressão facial até o ato de comer e a respiração. Esses padrões de comportamento são suficientemente complexos e flexíveis para dar conta de todo o repertório comportamental de um recém-nascido. Contudo, à medida que o prosencéfalo se desenvolve e exerce seu controle sobre esses geradores de padrão do tronco encefálico, surge uma variedade de respostas mais complexas e o controle volicional do comportamento evolui.

Até mesmo um grande ator considera difícil produzir as expressões faciais associadas a emoções específicas, a não ser recriando internamente os estados emocionais e acionando, assim, as expressões faciais pré-padronizadas, associadas àqueles estados afetivos. Portanto, alguns dos comportamentos e emoções humanos mais complexos são desencadeados inconscientemente por meio de padrões estereotipados de respostas autônomas e motoras no tronco encefálico.

Clifford B. Saper
Andrew G. S. Lumsden
George B. Richerson

Leituras selecionadas

Coleridge HM, Coleridge JC. 1994. Pulmonary reflexes: neural mechanisms of pulmonary defense. Annu Rev Physiol 56:69–91.

Feldman JL. 1986. Neurophysiology of breathing in mammals. In: FE Bloom (ed). *Handbook of Physiology*, Sect 1: *The Nervous System*, Vol. IV: *Intrinsic Regulatory System of the Brain*, pp. 463–524. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Grunstein RR, Sullivan CE. 1990. Neural control of respiration during sleep. In: MJ Thorpy (ed). *Handbook of Sleep Disorders*, pp. 77–102. New York: Marcel Dekker.

Leigh RJ, Zee DS. 1982. The diagnostic value of abnormal eye movements: a pathophysiological approach. Johns Hopkins Med J 151:122–135.

Lumsden A, Keynes R. 1989. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. Nature 337 (6206):424–428.

Martin JH. 1996. General organization of the cranial nerve nuclei and the trigeminal system, and the somatic and visceral motor functions of the cranial nerves. In JH Martin: *Neuroanatomy, Text and Atlas*, pp. 291–347. New York: Elsevier.

Miller NR. 1985. The autonomic nervous system: pupillary function, accommodation and lacrimation, and the ocular motor system: embryology, anatomy, physiology, and topographic diagnosis. In: *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*, Vol 2, 4th ed., pp. 385–995. Baltimore: Lippincott-Williams & Wilkins.

Patten JP. 1995. *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd ed. London: Springer.

Plum F, Posner JB. 1980. *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed. Philadelphia: Davis.

Rekling JC, Feldman JL. 1998. Pre-Botzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Annu Rev Physiol 60:385–405.

Saper CB. 2002. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci 25:433–469.

Saper CB. 2004. The central autonomic system. In: G Paxinos (ed). *The Rat Nervous System*, 3rd ed., pp. 759–794. San Diego: Academic.

Referências

Berlit P. 1991. Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV, and VI. A retrospective study of 412 patients. J Neurol Sci 103:10–15.

Bieger D, Hopkins DA. 1987. Viscerotropic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. J Comp Neurol 262:546–562.

Blessing WW, Li Y-W. 1989. Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. Prog Brain Res 81:83–97.

Bradley SR, Pieribone VA, Wang W, Severson CA, Jacobs RA, Richerson GB. 2002. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries. Nat Neurosci 5:401–402.

Chamberlin NL, Saper CB. 1998. A brainstem network mediating apneic reflexes in the rat. J Neurosci 18:6048–6056.

Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. 2001. Normal breathing requires pre-Bötzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. Nat Neurosci 4:927–930.

Grunstein RR, Sullivan CE. 1990. Neural control of respiration during sleep. In: MJ Thorpy (ed). *Handbook of Sleep Disorders*. New York: Marcel Dekker.

Jenny AB, Saper CB. 1987. Organization of the facial nucleus and cortico-facial projection in the monkey: a reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. Neurol 37:930–939.

Lahiri S, Maret K, Sherpa M, Peters R Jr. 1984. Sleep and periodic breathing at high altitude: Sherpa natives vs. sojourners. In: J West, S Lahiri (eds). *High Altitude and Man*, pp. 73–90. Bethesda: American Physiological Society.

McKay IJ, Lewis J, Lumsden A. 1997. Organization and development of the facial motor neurons in the *kreisler* mutant mouse. Eur J Neurosci 9:1499–1506.

Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL, Stilwell-Morecraft KS. 2001. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. Brain 124 (Pt 1):176–208.

Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, Guyenet PG. 2004. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. Nat Neurosci 7:1360–1369.

Nielsen M, Smith H. 1952. Studies on the regulation of respiration in acute hypoxia; with an appendix on respiratory control during prolonged hypoxia. Acta Physiol Scand 24:293–313.

Richerson GB. 2004. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 5:449–461.

Richerson GB, Getting PA. 1987. Maintenance of complex neural function during perfusion of the mammalian brain. Brain Res 409:128–132.

Rinaman L, Card JP, Schwaber JS, Miselis RR. 1989. Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. J Neurosci 9:1985–1996.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. 1991. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254:726–729.

Wang W, Bradley SR, Richerson GB. 2002. Quantification of the response of rat medullary raphé neurones to independent changes in pH_o and PCO_2. J Physiol 540:951–970.

46

As funções moduladoras do tronco encefálico

Como visto no capítulo anterior, o tronco encefálico pode responder de modo independente ao ambiente com ações estereotipadas. Também foi visto, na discussão sobre os sistemas sensorial e motor, que o tronco encefálico é o conduto para todas as projeções ascendentes e descendentes entre o prosencéfalo, a medula espinal e o sistema nervoso periférico. Neste capítulo, examina-se ainda uma terceira função do tronco encefálico, como centro modulador que orquestra a atividade de repouso do sistema nervoso central, assegurando a otimização dessa atividade.

Essa função moduladora é mediada por diversos pequenos grupos de neurônios do tronco encefálico. Esses neurônios projetam-se amplamente, usando acetilcolina e monoaminas (noradrenalina, adrenalina, serotonina, dopamina e histamina) como neurotransmissores. Muitos desses grupos monoaminérgicos modificam a dor e ajudam a regular o sistema nervoso autônomo e a manter a homeostase interna. Alguns são essenciais para controlar o nível de alerta comportamental; juntos, eles influenciam a atenção, o humor e a memória. Por estarem envolvidos na fisiopatologia de diversas doenças e serem alvo para muitos fármacos comumente usados, esses neurônios monoaminérgicos e colinérgicos também são importantes para a prática clínica.

Comportamentos inferidos como unicamente humanos, como memória, linguagem e compaixão, dependem drasticamente da modulação das funções prosencefálicas pelos sistemas monoaminérgicos e colinérgicos ascendentes. Essa dependência é observada clinicamente nas relações entre a doença de Alzheimer e o sistema colinérgico, a esquizofrenia e o sistema dopaminérgico, e no alívio da depressão com o uso de fármacos que afetam as sinapses serotonérgicas e noradrenérgicas. Assim, embora o tronco encefálico seja filogeneticamente primitivo, os sistemas moduladores que se projetam dessa região permitem e modulam muitos dos comportamentos de ordem superior considerados principalmente humanos.

Projeções ascendentes monoaminérgicas e colinérgicas do tronco encefálico mantêm o estado de alerta

Alguns neurônios do tronco encefálico que se projetam para o prosencéfalo controlam a vigília e o sono. Na metade da década de 1930, Frederic Bremer observou, em seus experimentos, que a transecção do tronco encefálico de um gato no nível do mesencéfalo produzia um estado de sono contínuo, o que não ocorria com a transecção separando o bulbo da medula espinal (Figura 46-1). Esses experimentos demonstraram que a porção do tronco encefálico entre o mesencéfalo e o bulbo mantém o prosencéfalo desperto.

Concordando com esses achados, experimentos conduzidos em 1949 por Giuseppi Moruzzi e Horace Magoun demonstraram que lesões na formação reticular do tronco encefálico de gatos levavam à perda da vigília. Por outro

lado, a estimulação da formação reticular convertia imediatamente o eletrencefalograma (EEG) de um gato adormecido em um EEG de um gato acordado. A transecção do tronco encefálico no nível médio da ponte ou em níveis mais caudais não causava a perda da vigília, indicando que as estruturas críticas que necessariamente precisavam estar conectadas ao prosencéfalo para produzir a vigília estão localizadas na ponte rostral e no mesencéfalo caudal.

Moruzzi e Magoun propuseram que essa parte do tronco encefálico fornecia uma energia de ativação geral para todo o encéfalo, e a chamaram de sistema ativador reticular. Hoje esse sistema é mais precisamente chamado de sistema de ativação ascendente, pois se sabe que ele não está confinado à formação reticular. Como será visto no Capítulo 51, sono e vigília são regulados por interações entre o sistema de ativação ascendente e as regiões promotoras do sono em outras partes do encéfalo. Danos ao sistema de ativação ascendente ou às suas projeções ao tálamo e hipotálamo levam ao coma (Figura 46-1C; ver também "Avaliação do Paciente em Estado de Coma", no final deste capítulo).

O sistema de ativação ascendente foi originalmente visto como uma coleção heterogênea de neurônios distribuídos difusamente através da formação reticular do tronco encefálico, a qual tinha projeções muito disseminadas. Essa visão mudou radicalmente no início da década de 1960, quando, na Suécia, Nils-Åke Hillarp e seus alunos usaram histofluorescência para descobrir que neurônios do tronco encefálico se organizam em grupos quimicamente distintos com base em seu conteúdo de neurotransmissores monoaminérgicos. Em uma série brilhante de experimentos histoquímicos, eles definiram a localização e as projeções desses neurônios com base nas diferenças nos sinais fluorescentes produzidos pelas diferentes monoaminas: noradrenalina, dopamina e serotonina (Figura 46-2).

Esses achados foram expandidos posteriormente em estudos utilizando anticorpos contra as enzimas sintetizadoras dos neurotransmissores aminérgicos (o que também permitiu a visualização de histamina e adrenalina) e acetilcolina. A conectividade desses grupos de células é notável. Enquanto a maioria dos núcleos no sistema nervoso central se projeta para regiões específicas ou para um grupo limitado de regiões, os neurônios monoaminérgicos e colinérgicos do sistema de ativação ascendente apresentam projeções altamente disseminadas, alguns para quase todas as porções do sistema nervoso central.

Figura 46-1 Projeções ascendentes oriundas do tronco encefálico rostral são necessárias para a manutenção do estado de alerta do córtex cerebral.

A. A transecção do tronco encefálico de um gato no nível do bulbo caudal causa atividade rápida de baixa amplitude no eletroencefalograma (EEG), característica de vigília. Os animais parecem acordados e respondem a aferências sensoriais oriundas dos nervos cranianos, mas os músculos inervados pela medula espinal, incluindo o diafragma (o qual é necessário para a respiração), estão paralisados.

B. A transecção do tronco encefálico de um gato no nível do mesencéfalo, entre os colículos superior e inferior, causa um estado similar ao sono, do qual o animal não pode ser despertado. O EEG mostra períodos de ondas lentas tipo delta (1 a 3 Hz) alternados com fusos (salvas de atividade de 8 a 11 Hz que aumentam e diminuem em poucos segundos e são geradas pelo tálamo intacto).

C. Em seres humanos, lesões à ponte rostral, ao mesencéfalo, ou ao tálamo e ao hipotálamo (áreas sombreadas) causam prejuízo de consciência. Como mostrado aqui, o EEG de um paciente sonolento consiste em atividade teta (ondas de 4 a 7 Hz) e algumas ondas delta de maior amplitude. À medida que o paciente se torna menos desperto, o montante de atividade delta aumenta. Fusos similares aos observados no gato aparecem quando os seres humanos entram no sono de ondas lentas, mas podem não ocorrer no coma se o tálamo estiver danificado.

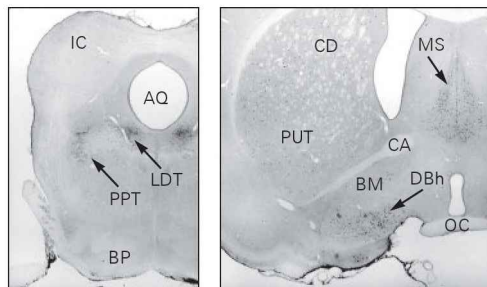
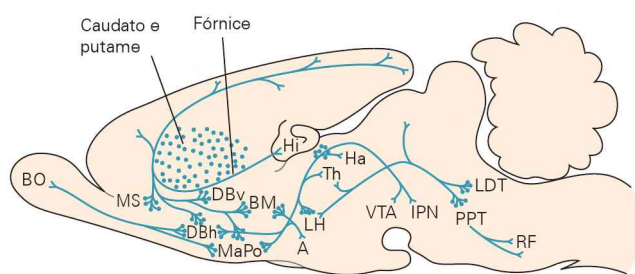
Figura 46-2 Localizações e projeções dos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos no encéfalo do rato. (**3V**, terceiro ventrículo; **CA**, comissura anterior; **AP**, área postrema; **AQ**, aqueduto de Sylvius; **ARC**, núcleo arqueado; **BM**, núcleo basal de Meynert; **BO**, bulbo olfatório; **BP**, ponte braquial; **CD**, caudado; **CP**, pedúnculo cerebral; **DBh**, porção horizontal da banda diagonal; **DR**, rafe dorsal; **FX**, fórnice; **IC**, colículo inferior; **LC**, *locus ceruleus*; **LDT**, núcleo tegmentar laterodorsal; **MCP**, pedúnculo cerebelar médio; **NGM**, núcleo geniculado medial; **MR**, rafe mediana; **MS**, septo medial; **MTT**, trato mamilotalâmico; **NTS**, núcleo do trato solitário; **OC**, quiasma óptico; **PPT**, núcleo tegmentar pedunculopontino; **PUT**, putame; **Pyr**, trato piramidal; **RM**, núcleo magno da rafe; **SC**, colículo superior; **SCP**, pedúnculo cerebelar superior; **SN**, substância negra; **STN**, núcleo trigeminal espinal; **TMN**, núcleo tuberomamilar; **VTA**, área tegmentar ventral.)

A. Os neurônios noradrenérgicos (grupo A) e adrenérgicos (grupo C) estão localizados no bulbo e na ponte (áreas sombreadas). Os grupos A2 e C2 no bulbo dorsal são parte do núcleo do trato solitário. Os grupos A1 e C1 no bulbo ventral estão localizados próximo ao núcleo ambíguo. Ambos os grupos projetam-se ao hipotálamo; alguns neurônios C1 se projetam a neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinal e controlam funções cardiovasculares e endócrinas. As células dos grupos pontinos A5, A6 (*locus ceruleus*) e A7 projetam-se para a medula espinal e modulam reflexos autônomos e percepção de dor. O *locus ceruleus* também se projeta rostralmente para o prosencéfalo e desempenha uma função importante na atenção e no alerta.

B. Todos os neurônios histaminérgicos estão localizados no hipotálamo lateral posterior, principalmente no núcleo tuberomamilar. Esses neurônios projetam-se para quase todas as partes do neuroeixo e desempenham um importante papel no estado de alerta.

C. Os neurônios serotonérgicos (grupo B) são encontrados no bulbo, na ponte e no mesencéfalo, em geral próximo à linha média, nos núcleos da rafe. Os grupos bulbares (grupos B1 a B4, que correspondem ao núcleo magno da rafe, ao núcleo obscuro da rafe e ao núcleo pálido da rafe) projetam-se através do bulbo e da medula espinal e modulam sinais aferentes de dor, termorregulação, controle cardiovascular e respiração. Os núcleos serotonérgicos pontinos e mesencefálicos (grupos B5 a B9 – núcleo pontino da rafe, núcleo mediano da rafe e núcleo dorsal da rafe) projetam-se para o prosencéfalo e contribuem para o alerta, o humor e a cognição.

Continua

D Acetilcolina

E Dopamina

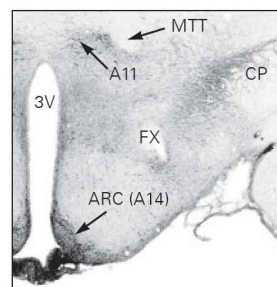
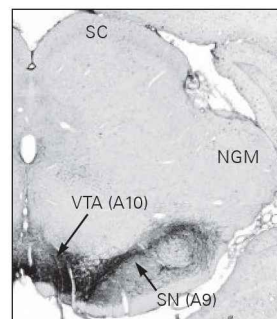
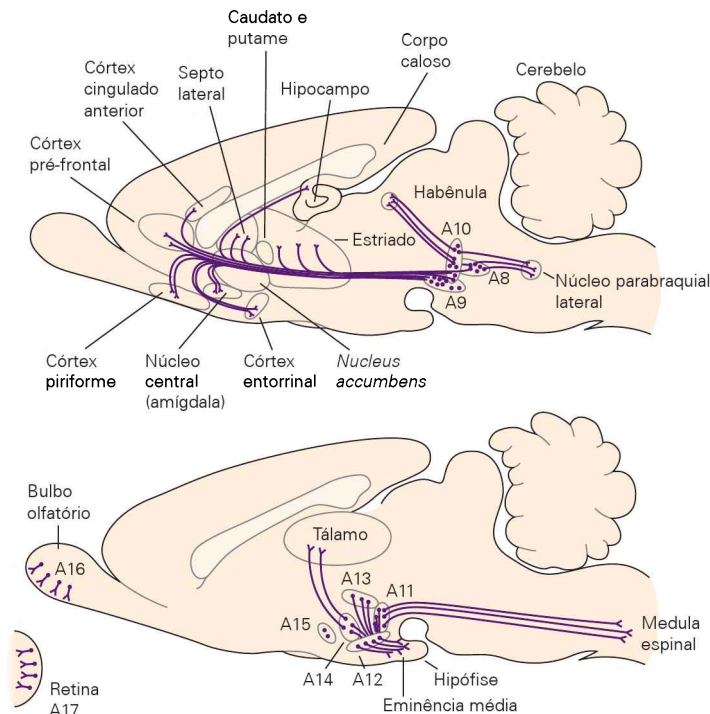



Figura 46-2 *Continuação*

D. Os neurônios colinérgicos (grupo Ch) estão localizados na ponte, no mesencéfalo e no prosencéfalo basal. Aqueles da ponte e do mesencéfalo (grupos mesopontinos) são divididos em um grupo ventrolateral (núcleo pedunculopontino) e outro dorsomedial (núcleo tegmentar laterodorsal). Os neurônios colinérgicos mesopontinos projetam-se para a formação reticular do tronco encefálico e para o tálamo. Aqueles do prosencéfalo basal são encontrados no septo medial, nas porções vertical e horizontal da banda diagonal e no núcleo basal de Meynert. Esses neurônios projetam-se para todo o córtex cerebral, o hipocampo e a amígdala. Ambos os grupos desempenham uma função importante no alerta, e os grupos do prosencéfalo basal também estão envolvidos na atenção.

E. Os neurônios dopaminérgicos estão localizados no mesencéfalo e no hipotálamo. Os grupos de células dopaminérgicas foram originalmente incluídos no sistema noradrenérgico e ainda são identificados como grupos "A". O grupo celular A9 está localizado na parte compacta da substância negra. O grupo A8 está na região tegmentar do mesencéfalo, dorsalmente adjacente à substância negra. Esses dois grupos de neurônios projetam-se ao estriado e exercem uma importante função na iniciação do movimento. O grupo A10 está localizado na área tegmentar ventral, medialmente à substância negra. Essas células se projetam para o córtex cerebral frontal e temporal, bem como para estruturas límbicas do prosencéfalo basal, e influenciam a emoção e a memória. Os grupos A11 e A13, localizados na zona incerta do hipotálamo, projetam-se para o tronco encefálico caudal e a medula espinal, regulando neurônios simpáticos pré-ganglionares. Os grupos celulares A12, A14 e A15 são componentes do sistema neuroendócrino. Alguns deles inibem a liberação de prolactina na circulação portal hipofisária, e outros controlam a secreção de gonadotrofinas. Neurônios dopaminérgicos também são encontrados no bulbo olfatório (A16) e na retina (A17).

O sistema de ativação ascendente consiste principalmente em neurônios monoaminérgicos e colinérgicos oriundos do tronco encefálico. Esses neurônios são primariamente encontrados em quatro regiões (Figura 46-3A):

1. O *locus ceruleus*, que contém neurônios noradrenérgicos.
2. Os núcleos dorsal e mediano da rafe, os quais contêm neurônios serotonérgicos e, em menor extensão, dopaminérgicos.
3. Os núcleos pedunculopontino e tegmentar laterodorsal, que contêm neurônios colinérgicos.
4. O núcleo tuberomamilar, que contém neurônios histaminérgicos.

Acredita-se que as vias monoaminérgicas oriundas do *locus ceruleus* e dos núcleos dorsal e mediano da rafe regulem o sono e o despertar. Outros neurônios no núcleo parabraquial, na ponte rostral e no mesencéfalo caudal, os quais utilizam predominantemente o glutamato como neurotransmissor, também são conhecidos por contribuírem para a regulação da vigília e do sono. Adicionalmente aos neurônios reticulares, neurônios do hipotálamo lateral contendo os neurotransmissores peptídicos orexina e o hormônio concentrador de melanina são importantes para o sono e o despertar. Por fim, neurônios colinérgicos e GABAérgicos (GABA, ácido γ-aminobutírico) do prosencéfalo basal contribuem para o alerta por meio de projeções corticais difusas.

A estimulação de neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* ou de células histaminérgicas no núcleo tuberomamilar causa alterações no EEG que o tornam semelhante ao EEG de alerta (Figura 46-3B), o que indica que esses sistemas exercem uma função importante no alerta cortical e comportamental. Contudo, lesões restritas a um dos grupos celulares contendo aminas biogênicas não causam perdas significativas na vigília, sugerindo que vários grupos celulares provavelmente apresentem funções sobrepostas ou ao menos parcialmente redundantes na regulação do sono e da vigília. Como será visto, as vias monoaminérgicas alteram propriedades celulares específicas de neurônios pós-sinápticos talâmicos e corticais, melhorando o estado de alerta e a interação com estímulos ambientais.

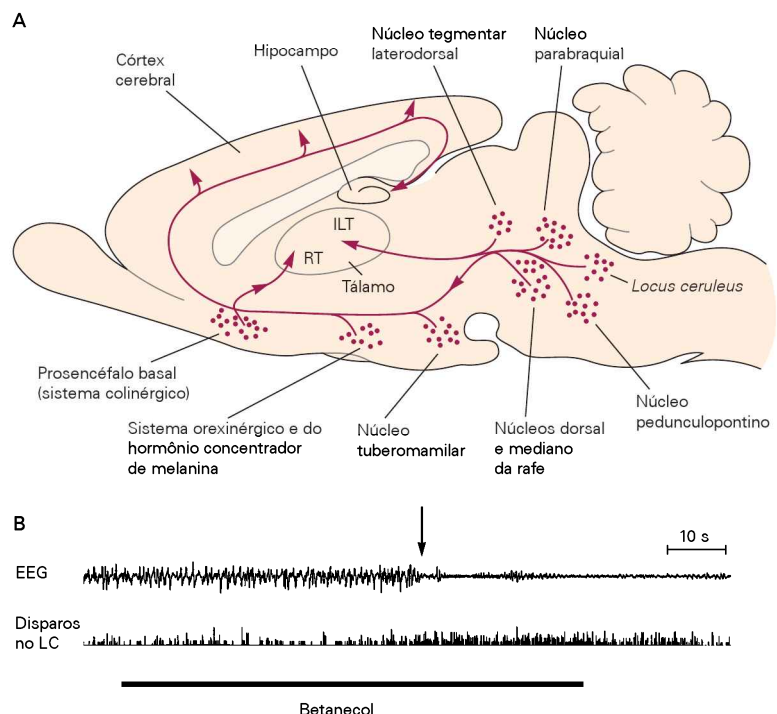
No ponto de junção entre o mesencéfalo e o diencéfalo, as projeções do sistema de ativação ascendente dividem-se em dois ramos principais: o ramo dorsal e o ramo ventral. O ramo dorsal termina no tálamo. O ramo ventral, por sua vez, percorre a área hipotalâmica lateral, juntando-se a projeções ascendentes oriundas do hipotálamo e do prosencéfalo basal antes de se distribuir por todo o córtex cerebral. Lesões que rompam algum desses ramos prejudicam a consciência.

Neurônios monoaminérgicos e colinérgicos compartilham muitas propriedades e funções

Monoaminas são compostos bioquímicos com um anel aromático, sintetizados a partir de aminoácidos aromáticos. Elas incluem as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina), a serotonina e a histamina. Neurônios que usam monoaminas como neurotransmissor compartilham muitas propriedades celulares. Por exemplo, em sua maioria, eles permanecem disparando potenciais de ação espontâneos em um padrão extremamente regular, mesmo quando isolados de suas aferências sinápticas em preparações de fatias cerebrais. Seus potenciais de ação geralmente são seguidos de uma despolarização lenta da membrana, o que leva ao novo potencial em ponta (Figura 46-4A).

Figura 46-3 Principais grupos neuronais do sistema ativador ascendente no encéfalo de rato.

A. Neurônios que utilizam os neurotransmissores noradrenalina, serotonina, dopamina, histamina e acetilcolina apresentam projeções amplamente distribuídas pelo prosencéfalo, mas há diferenças importantes nessa distribuição. Todos eles contribuem para o alerta, mas os efeitos sobre as outras funções encefálicas variam. Outros grupos de neurônios que desempenham uma função importante no alerta incluem o núcleo glutamatérgico parabraquial e os neurônios hipotalâmicos que secretam orexina e hormônio concentrador de melanina.

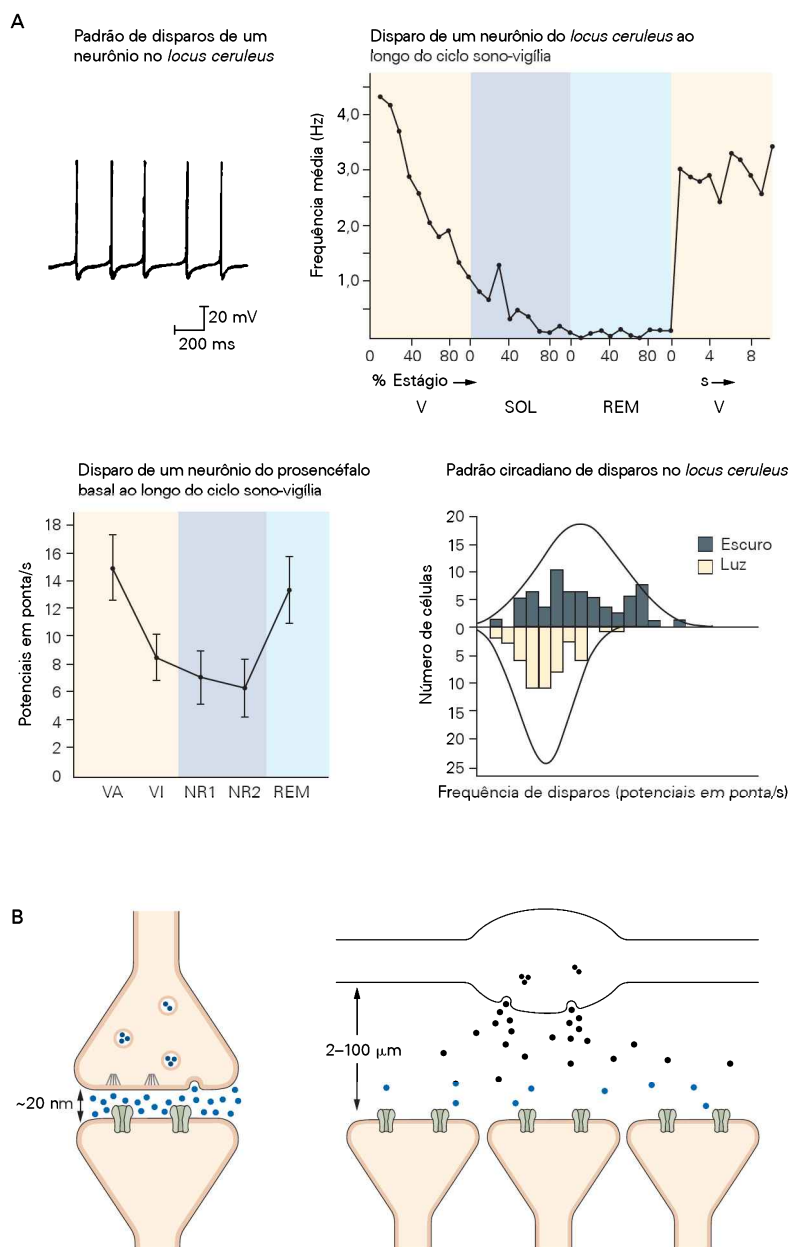
B. A estimulação de neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* (LC) induz o alerta. O agonista colinérgico betanecol foi microinjetado diretamente no *locus ceruleus* de um rato levemente anestesiado com halotano. O alerta, que aparece no EEG como uma atividade rápida de baixa voltagem (**seta**), coincide temporalmente com o aumento nos disparos dos neurônios do *locus ceruleus* induzido pelo betanecol. (**EEG**, eletrencefalograma; **ILT**, núcleo intralaminar do tálamo; **RT**, núcleo reticular do tálamo.) (Reproduzida, com permissão, de Berridge e Foote, 1991.)

Os padrões de disparos regulares e espontâneos dos neurônios monoaminérgicos são regulados por correntes intrínsecas de marca-passo. Os disparos tônicos podem ser importantes para assegurar a liberação contínua das aminas aos seus alvos. Por exemplo, os núcleos da base dependem da exposição contínua à dopamina oriunda de neurônios da substância negra para facilitar as respostas motoras.

As propriedades dos neurônios monoaminérgicos são adequadas para a execução de suas funções moduladoras, muito difundidas e únicas para a função cerebral. De fato, alguns terminais axonais de células monoaminérgicas não estabelecem conexões sinápticas convencionais, liberando neurotransmissores difusamente para muitos alvos (Figura 46-4B). A maior parte da neurotransmissão monoaminérgica ocorre por meio de ações sinápticas metabotrópicas por receptores acoplados a proteínas G. Muitos neurônios monoaminérgicos liberam também neuropeptídeos, os quais têm efeitos lentos pela ligação a outros receptores acoplados a proteínas G. Assim sendo, apesar de algumas respostas às monoaminas serem mediadas por mecanismos sinápticos rápidos (ver Capítulo 10), muitas envolvem também ações metabotrópicas e neuromoduladoras lentas (ver Capítulo 11).

Alguns neurônios colinérgicos no tronco encefálico também compartilham algumas essas propriedades. Por exemplo, neurônios colinérgicos dos núcleos pedunculopontino e tegmentar laterodorsal apresentam projeções amplamente difusas, provendo a maior parte das aferências colinérgicas para o tálamo, em especial para os núcleos de retransmissão e reticulares. Muitos efeitos dos neurônios colinérgicos são também mediados por proteínas G associadas a receptores muscarínicos.

Figura 46-4 Os neurônios monoaminérgicos apresentam propriedades comuns.

A. As propriedades eletrofisiológicas basais de todos os neurônios monoaminérgicos são similares. O padrão lento de disparos regulares de um neurônio noradrenérgico no *locus ceruleus* é mostrado acima à esquerda. Os neurônios serotonérgicos e histaminérgicos são similares. Acima à direita é mostrada a média da atividade elétrica de neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus* de um rato em diferentes estágios do sono e da vigília. Neurônios histaminérgicos e serotonérgicos exibem um padrão de atividade similar ao longo do ciclo sono-vigília. Abaixo à esquerda é mostrada a atividade média de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal. Nota-se diminuição da atividade na transição do estado de vigília para o sono de ondas lentas (NR1 e NR2) e aumento de atividade durante o sono REM. O gráfico abaixo à direita mostra que os disparos dos neurônios do *locus ceruleus* seguem o ritmo circadiano. Os histogramas mostram a distribuição das frequências de disparo dos neurônios durante os períodos claro e escuro do ciclo circadiano. Lesões no núcleo dorsomedial do hipotálamo eliminam as diferenças nas frequências de disparo do *locus ceruleus* durante os períodos claro e escuro. (**REM**, movimentos rápidos dos olhos; **SOL**, sono de ondas lentas; **V**, vigília; **VA**, vigília ativa; **VI**, vigília inativa; **NR1**, estágios superficiais do sono não REM; **NR2**, estágios profundos do sono não REM.) (Figura acima à direita reproduzida, com permissão, de Aston-Jones e Bloom, 1981; figura abaixo à esquerda modificada, com permissão, de Szymusiak et al., 2000; figura abaixo à direita reproduzida, com permissão, de Aston-Jones et al., 2001.)

B. Em sinapses convencionais, o terminal pré-sináptico está intimamente alinhado com a membrana pós-sináptica (esquerda). Em contraste, os terminais *en passant* (de passagem) liberam os transmissores difusamente, podendo estes atuar sobre diversas sinapses presentes nas áreas próximas (direita). A acetilcolina e as monoaminas também podem ser liberadas utilizando-se esse mecanismo, denominado comunicação parácrina.

Muitos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos são ligados ao ciclo sono-vigília

A maioria dos neurônios centrais dispara sobretudo durante a vigília, diminuindo os disparos na fase do sono chamada de sono de ondas lentas e, então, aumentando os disparos novamente durante a fase do sono em que há movimentos rápidos dos olhos (sono REM, de *rapid eye movement*), a fase em que os sonhos normalmente ocorrem (ver Capítulo 51). Os neurônios motores são uma exceção; eles apresentam sua menor taxa de disparos durante o sono REM por serem ativamente inibidos para prevenir ações motoras durante os sonhos.

Os neurônios noradrenérgicos, serotonérgicos e histaminérgicos são diferentes da maioria dos neurônios centrais e mais parecidos com os neurônios motores, ou seja, eles estão em atividade máxima durante o estado acordado, apresentando uma diminuição progressiva na frequência de disparos conforme o sono não REM se torna mais profundo e parando quase completamente durante o sono REM (Figura 46-4A). Os neurônios dopaminérgicos da região dorsal da rafe são muito ativos durante a vigília, mas ainda não foi possível distinguir seus padrões de atividade durante os sonos REM e não REM daqueles padrões observados nos neurônios serotonérgicos com os quais se intermesclam.

Ao contrário dos neurônios monoaminérgicos, as frequências de disparo dos neurônios colinérgicos dos núcleos pedunculopontino e tegmentar laterodorsal diminuem durante o sono não REM, mas aumentam durante o sono REM (Figura 46-4A). Essa e outras propriedades indicam que a função da acetilcolina no controle do alerta é diferente daquela exercida pelas monoaminas.

O ciclo sono-vigília apresenta um forte ritmo circadiano. O marca-passo para esse ritmo é o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (ver Capítulo 51). Esse núcleo regula o ritmo circadiano de sono e vigília primariamente por meio de conexões com outras áreas hipotalâmicas, como o núcleo dorsomedial. Este, por sua vez, conecta-se a grupos celulares do hipotálamo e do tronco encefálico promotores tanto do sono quanto da vigília. Como resultado, o sistema de ativação ascendente sustenta o ritmo circadiano (Figura 46-4A).

Os neurônios monoaminérgicos e colinérgicos mantêm o alerta pela modulação de neurônios talâmicos e corticais

Os neurônios monoaminérgicos e colinérgicos induzem o alerta pela ativação de neurônios corticais por vias tanto diretas quanto indiretas. Eles fazem isso, em parte, pela modulação da atividade de neurônios no hipotálamo, no prosencéfalo basal e no tálamo, que, por sua vez, ativam o córtex cerebral.

Os mecanismos iônicos produzem diferentes modos de disparo nos neurônios talâmicos durante o sono e a vigília; durante o sono, os neurônios disparam em salvas e, durante a vigília, em potenciais isolados (ver Capítulo 51). Os neurônios de retransmissão talâmicos exibem atividade *in vitro* similar àquela vista no encéfalo intacto durante o sono de ondas lentas. Quando os neurônios nas fatias cerebrais são despolarizados por injeção de corrente, seu padrão de disparo é convertido do modo em salvas para o modo de potenciais em ponta isolados (como o observado no indivíduo acordado). Da mesma forma, o padrão de disparo dos neurônios talâmicos e corticais *in vitro* muda do modo em salvas para o modo de potenciais em ponta isolados quando as células são despolarizadas após a aplicação de acetilcolina, noradrenalina, serotonina e histamina (Figura 46-5A). Assim sendo, os neurotransmissores do sistema de ativação ascendente regulam a atividade cortical, em parte, por alterarem os disparos dos neurônios talâmicos.

Muitos fármacos que têm como alvo as monoaminas e a acetilcolina influenciam o estado de alerta. Por exemplo, anti-histamínicos causam sonolência, bloqueadores da recaptação de serotonina diminuem o tempo de sono REM, e a nicotina é um potente psicoestimulante. Além disso, o alerta é induzido por anfetaminas, cocaína e outras drogas que bloqueiam a recaptação de dopamina, e camundongos que não expressam transportadores de dopamina são insensíveis a essas drogas.

Pacientes com doença de Parkinson, que apresentam perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, também apresentam perda de neurônios noradrenérgicos do sistema de ativação ascendente e tendem a ser anormalmente sonolentos durante o dia. Alguns fármacos usados para tratar a doença de Parkinson ativam os receptores dopaminérgicos D_2 presentes nos terminais pré-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos remanescentes, o que resulta em inibição pré-sináptica e diminuição da liberação de dopamina. Como resultado, apesar desses fármacos melhorarem os distúrbios do movimento (por meio de seus efeitos sobre os receptores D_2 pós-sinápticos no estriado), o efeito inibitório sobre os neurônios dopaminérgicos remanescentes presentes no sistema de ativação ascendente pode exacerbar a sonolência diurna.

As monoaminas regulam muitas outras funções encefálicas além do alerta

Além das suas funções bem definidas no controle do alerta, os neurônios monoaminérgicos também regulam o desempenho cognitivo durante a vigília e afetam várias outras funções do sistema nervoso central. Esses efeitos serão ilustrados com quatro exemplos.

O desempenho cognitivo é otimizado por projeções monoaminérgicas ascendentes

Apesar de tanto as monoaminas quanto a acetilcolina induzirem o alerta, elas apresentam diferentes efeitos nas funções cognitivas do indivíduo acordado. Isso ocorre, em parte, porque cada uma das monoaminas, assim como a acetilcolina, utiliza vias de sinalização intracelulares distintas, que atuam de modo distinto sobre canais iônicos (Figura 46-5B). Ainda, além das diferenças em sua distribuição regional, cada tipo de receptor monoaminérgico apresenta uma distribuição celular e subcelular única (Figura 46-6). Assim, cada parte do encéfalo e cada tipo de neurônio são afetados diferentemente pelas monoaminas e pela acetilcolina.

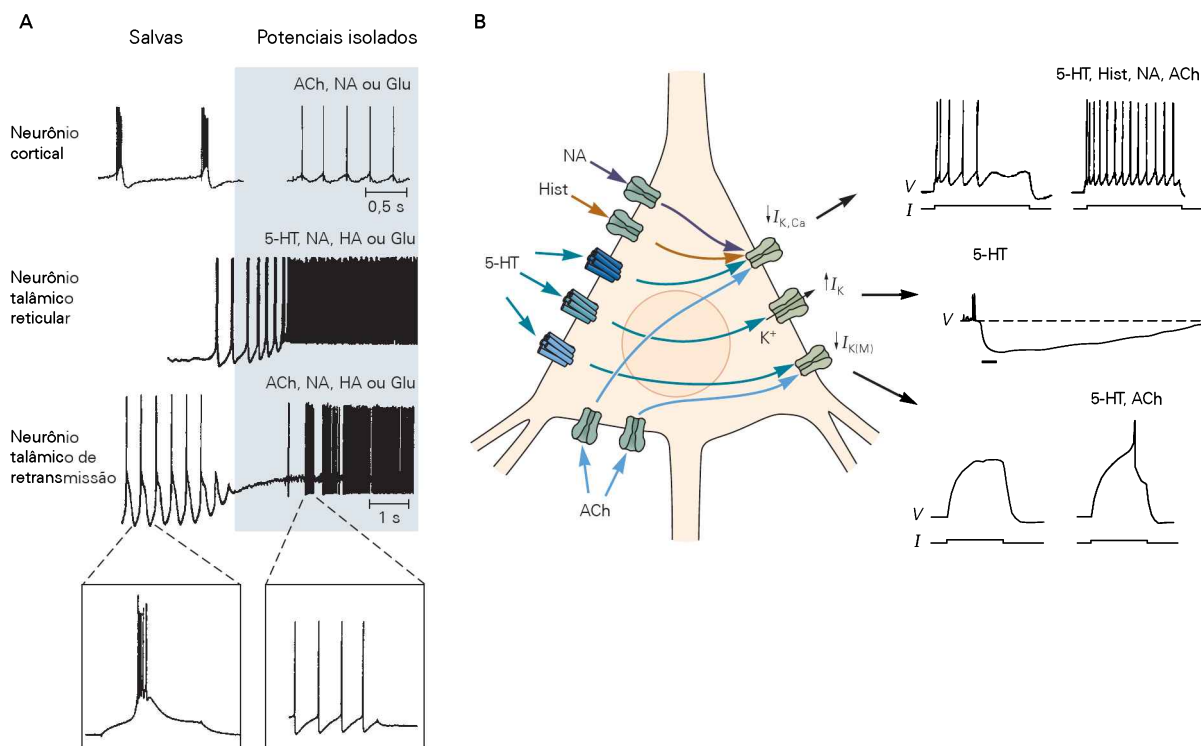



Figura 46-5 Os sistemas monoaminérgico e colinérgico induzem e mantêm o alerta pela modulação da atividade de neurônios talâmicos e corticais.

A. A ação da acetilcolina e das monoaminas converte o padrão de disparo dos neurônios corticais e talâmicos do modo de salvas de disparos para o modo de disparos em ponta isolados. Os registros são de neurônios em fatias encefálicas. (Reproduzida, com permissão, de Steriade, McCormick e Sejnowski, 1993.)

B. Os efeitos das monoaminas e da acetilcolina em neurônios isolados são complementares, mas não idênticos. Em um neurônio piramidal cortical, a serotonina (5-HT) produz efeitos diferentes em três canais iônicos diferentes pela ação em três tipos distintos de receptores. Outras monoaminas e a acetilcolina produzem algumas das respostas observadas com a serotonina, mas não todas. As pontas superiores dos potenciais de ação foram cortadas nos traçados do meio e da parte inferior da figura. (Modificada, com permissão, de McCormick, 1992.)

Parte superior. O traçado à esquerda mostra que a despolarização desencadeia um trem de potenciais de ação que apresentam diminuição gradual na frequência de disparos (acomodação dos picos). Essa diminuição é causada pela entrada de Ca^{2+} no neurônio durante uma rajada de potenciais de ação, acionando uma corrente de K^+ ativada por cálcio ($I_{K,Ca}$). O traçado à direita demonstra que a serotonina inibe a $I_{K,Ca}$, bloqueando, então, a acomodação dos picos e permitindo aos neurônios a sustentação dos disparos durante a despolarização. As vias de segundos mensageiros ativadas pela histamina (atuando nos receptores H_2), noradrenalina (atuando nos receptores β-adrenérgicos) e acetilcolina (atuando nos receptores muscarínicos) convergem para também inibir a $I_{K,Ca}$.

Meio. Um tipo diferente de receptor serotonérgico ativa uma corrente de K^+ diferente, levando a uma hiperpolarização sustentada e inibição dos disparos.

Parte inferior. No traçado à esquerda, um terceiro tipo de receptor de serotonina inibe a corrente de K^+ do tipo M. Um pequeno pulso despolarizante ativa a corrente de K^+ do tipo M, o que evita que o neurônio dispare. No traçado à direita, quando a corrente do tipo M é inibida por serotonina ou acetilcolina, um pequeno pulso despolarizante é capaz de produzir um potencial de ação.

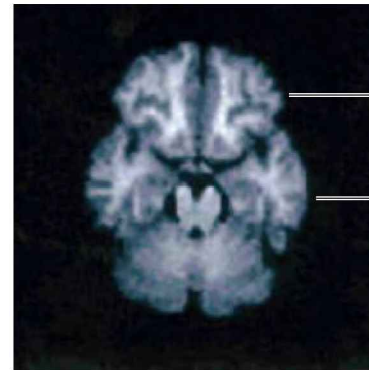
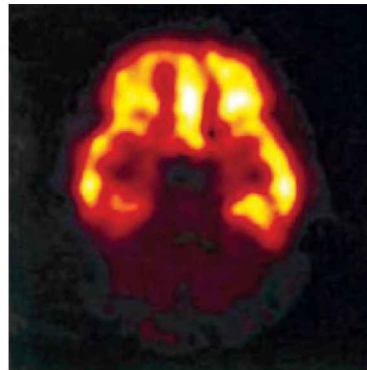
(**5-HT**, serotonina; **ACh**, acetilcolina; **Glu**, glutamato; **Hist**, histamina; **HA**, hidroxiapatita; **NA**, noradrenalina.)

Neurônios do *locus ceruleus*, que liberam noradrenalina, desempenham uma função importante na atenção. Esses neurônios apresentam um baixo nível de atividade basal em macacos sonolentos. Em macacos alertas, as células apresentam dois modos de atividade que se correlacionam às diferenças comportamentais. No *modo fásico*, a atividade basal dos neurônios é leve a moderada. Imediatamente antes de os macacos responderem a um estímulo ao qual eles estejam atentos, as células apresentam-se brevemente excitadas. Esse padrão de atividade correlaciona-se com a atenção seletiva e pode facilitá-la. Em contrapartida, no *modo tônico*, o nível basal de atividade é elevado e não muda em resposta a estímulos externos. Esse modo de disparo pode prejudicar a capacidade de manter a atenção em uma tarefa simples e contribui para a busca de uma nova meta de comportamento e atenção quando a tarefa em execução deixa de ser recompensadora (Figura 46-7).

As aferências monoaminérgicas ao córtex pré-frontal dorsolateral melhoram a memória de trabalho (ver Capítulos 65 e 67). Em testes de memória, a microinjeção de antagonistas dos receptores dopaminérgicos no córtex pré-frontal dorsolateral de macacos reduz drasticamente a capacidade dos animais de se lembrarem de uma localização por diversos segundos. Em estudos de imagem por res-

A Receptores 5-HT_{1a}

Lobo temporal medial

B Receptores 5-HT_{2a}

Lobo frontal

Lobo temporal

Figura 46-6 Tipos diferentes de receptores serotonérgicos apresentam distribuição diferente no encéfalo. As imagens da esquerda são de esquadrinhamentos obtidos por tomografia por emissão de pósitrons (PET), demonstrando a densidade de dois tipos de receptores de serotonina (**5-HT**) no encéfalo de uma pessoa normal, e as imagens da direita são esquadrinhamentos obtidos por ressonância magnética (RM), mostrando a anatomia encefálica no mesmo nível.

A. Os receptores 5-HT_{1a} estão concentrados principalmente no lobo temporal medial (em **vermelho**), estando menos concentrados no neocórtex (em **azul**). (Modificada, com permissão, de Plenevaux et al., 2000.)

B. No mesmo nível, os receptores 5-HT_{2a} estão concentrados principalmente no neocórtex frontal e temporal, estando menos concentrados no lobo temporal medial. (Modificada, com permissão, de Smith et al., 1998.)

Locus ceruleus

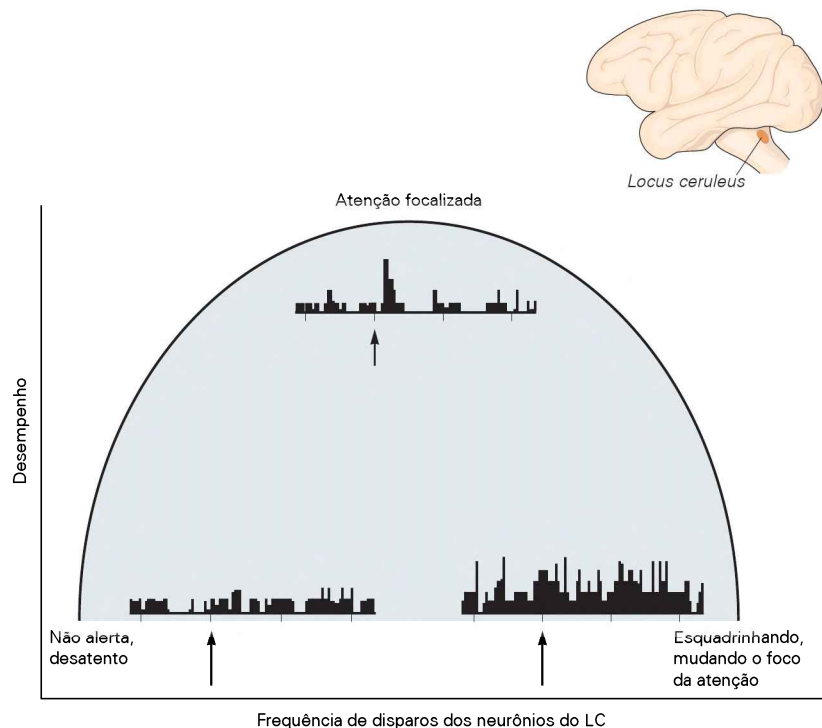
Atenção focalizada

Desempenho

Não alerta, desatento

Esquadrinhando, mudando o foco da atenção

Frequência de disparos dos neurônios do LC

Figura 46-7 Neurônios do *locus ceruleus* exibem diferentes padrões de atividade nos diferentes níveis de atenção e desempenho em tarefas. A curva em "U" invertido mostra a relação entre o desempenho de um macaco em uma tarefa de detecção de um alvo e o nível de atividade do *locus ceruleus* (LC). Os histogramas mostram a resposta do LC à apresentação do alvo durante diferentes níveis de desempenho na tarefa. O desempenho é pobre quando o nível de atividade do LC é baixo, pois os animais não estão em estado de alerta. O desempenho também é baixo quando a atividade basal é alta, pois ela é incompatível com a focalização na tarefa atribuída. O desempenho é ótimo quando a atividade basal é moderada e a ativação fásica segue a apresentação do alvo (**seta**). O modo tônico (com alta atividade basal) pode ser ótimo para tarefas (ou contextos) que requeiram mais flexibilidade comportamental e menos atenção focalizada. Assim, o LC poderia regular o balanço entre os comportamentos focalizado e flexível. (Reproduzida, com permissão, de Aston-Jones e Cohen, 2005.)

sonância magnética funcional (fMRI) em seres humanos, fármacos agonistas D_1 aumentaram a ativação do córtex pré-frontal dorsolateral durante a execução de uma tarefa de memória. A injeção de agonistas de receptores α_2-adrenérgicos no córtex pré-frontal dorsolateral de macacos velhos também pode melhorar seu desempenho em tarefas de memória de trabalho.

A dopamina também tem sido relacionada ao aprendizado com base em recompensa. Recompensas são objetos ou eventos pelos quais um animal irá trabalhar (ver Capítulo 49), sendo úteis como reforçadores de comportamentos. A atividade de neurônios dopaminérgicos aumenta quando uma recompensa (como um alimento ou suco) é dada de maneira inesperada. Contudo, após os animais serem treinados a receber uma recompensa após um estímulo condicionado, a atividade dos neurônios aumentará mais no período imediatamente após o estímulo condicionado do que após a recompensa. Esse padrão de atividade indica que os neurônios dopaminérgicos provêm um sinal preditivo de recompensa, um importante elemento no aprendizado utilizando reforço positivo. A importância da dopamina no aprendizado também é confirmada pelas observações de que lesões no sistema dopaminérgico impedem o aprendizado com base em recompensa. As mesmas vias dopaminérgicas que são importantes para a recompensa e o aprendizado estão envolvidas na adição a muitas drogas de abuso (ver Capítulo 49).

As monoaminas estão envolvidas na regulação autônoma e na respiração

Os neurônios do grupo adrenérgico C1, no bulbo rostral ventrolateral, exercem um papel crucial na manutenção do tônus vascular no repouso, bem como no ajuste do tônus vasomotor necessário para vários comportamentos. Por exemplo, uma postura vertical desinibe os neurônios do bulbo rostral ventrolateral que inervam diretamente os neurônios simpáticos pré-ganglionares vasomotores, aumentando, então, o tônus vasomotor para impedir a queda da pressão arterial (o reflexo barorreceptor). Os neurônios do grupo noradrenérgico A5 na ponte inibem os neurônios simpáticos pré-ganglionares e desempenham um papel nos reflexos depressores (p. ex., a queda da pressão arterial em resposta à dor profunda).

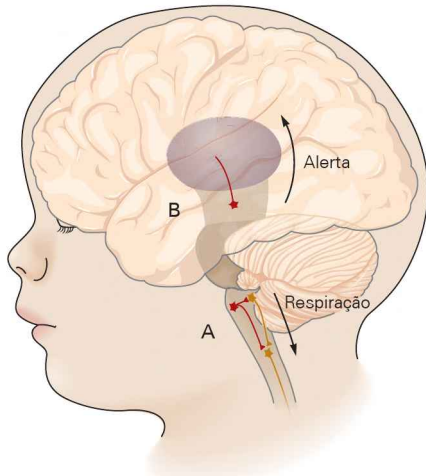
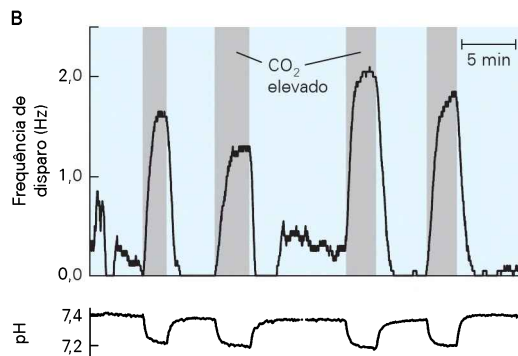
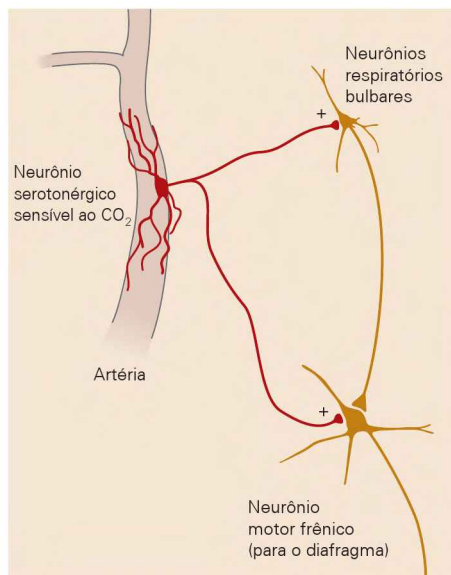
A serotonina regula muitas funções autônomas diferentes, incluindo peristalse gastrintestinal, termorregulação, controle cardiovascular e respiração. A estimulação elétrica de neurônios serotonérgicos dos núcleos bulbares da rafe aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial. Os neurônios serotonérgicos bulbares também se projetam para neurônios do bulbo e da medula espinal que regulam a respiração (Figura 46-8A), e a estimulação dos núcleos bulbares da rafe estimula as eferências respiratórias motoras (ver Capítulo 45). Alguns neurônios serotonérgicos no bulbo são quimiorreceptores centrais (sensores de CO_2), disparando mais rapidamente em resposta ao aumento de CO_2 e, portanto, estimulando a respiração para restabelecer a homeostase acidobásica arterial. Neurônios serotonérgicos mesencefálicos também são sensíveis ao CO_2 arterial (Figura 46-8B). Esses neurônios podem induzir alerta, ansiedade e alterações no fluxo sanguíneo cerebral quando a concentração de CO_2 plasmático aumenta, respostas que são importantes para a sobrevivência quando as vias aéreas estão obstruídas. Corroborando essas ideias, a deleção genética de todos os neurônios serotonérgicos em camundongos leva a uma grande diminuição na resposta ventilatória à inalação de ar com altos níveis de CO_2 (hipercapnia), e esses camundongos não mais despertam quando são apresentados ao mesmo estímulo ao estarem dormindo.

A função dos neurônios serotonérgicos como receptores de CO_2 pode explicar por que defeitos no sistema serotonérgico têm sido associados à síndrome da morte súbita infantil (SMSI). A SMSI é a principal causa de morte pós-natal no período neonatal no mundo ocidental, sendo responsável pela morte de seis crianças por dia nos Estados Unidos. Ela foi definida por um grupo de patologistas e pediatras como "a morte súbita e inesperada de uma criança com menos de um ano de idade que permanece inexplicada após revisão clínica completa, necropsia e investigação da cena da morte, e que ocorre em bebês aparentemente saudáveis, em geral durante um período de sono" (Figura 46-8C).

Figura 46-8 **(Página ao lado) Os neurônios serotonérgicos desempenham uma função na resposta ao aumento dos níveis de CO_2, bem como na síndrome da morte súbita infantil (SMSI).**

A. Os neurônios serotonérgicos do bulbo são quimiorreceptores respiratórios centrais, que parecem estimular a respiração em resposta ao aumento na pressão arterial de PCO_2. Os dendritos desses neurônios envolvem grandes artérias e são estimulados pelo aumento na pressão parcial de CO_2 (PCO_2) (ver Figura 45-9). Eles projetam-se para neurônios bulbares e medulares que controlam a respiração, estimulando sua função.

B. Neurônios serotonérgicos no mesencéfalo também são sensores da PCO_2. Aqui é mostrado o aumento na frequência de disparos de um neurônio serotonérgico do núcleo dorsal da rafe em resposta ao aumento na PCO_2 (monitorado pelo decréscimo resultante no pH externo). Esse aumento na frequência de disparos pode converter os neurônios talâmicos e corticais para o modo de potenciais em ponta isolados, causando o despertar, uma resposta importante para prevenir obstrução das vias aéreas durante o sono.

C. 1. Bebês apresentam risco de morte por SMSI quando há a coincidência de três condições (hipótese do risco triplo). Primeiro, o bebê deve ser vulnerável por conta de uma anormalidade subjacente no tronco encefálico, como uma predisposição genética ou uma agressão do ambiente (p. ex., exposição à fumaça de cigarro). Segundo, o bebê deve estar em um estágio do desenvolvimento no qual seja difícil mudar de posição para evitar obstrução das vias aéreas (em geral com menos de um ano de idade). Em terceiro, deve haver também um estressor exógeno (p. ex., estar deitado com a face voltada para o travesseiro). (Reproduzida, com permissão, de Filiano e Kinney, 1994.) **2.** Um mecanismo proposto para a SMSI é que a combinação de neurônios serotonérgicos anormais (p. ex., pela exposição à fumaça de cigarro) com imaturidade pós-natal de neurônios envolvidos com o controle da respiração pode levar à incapacidade de responder efetivamente à obstrução das vias aéreas. O bebê não acorda para mover a cabeça ou respirar mais rapidamente, situações que poderiam corrigir o problema. Como resultado, ocorrem diminuições graves na oxigenação sanguínea (hipoxia) e elevação do dióxido de carbono (hipercapnia). (Reproduzida, com permissão, de Richerson, 2004.)

Uma teoria amplamente aceita sugere que alguns casos de SMSI sejam devidos a anormalidades na quimiorrecepção ao CO_2, na respiração e no alerta. Um aumento no número de neurônios serotonérgicos com uma morfologia imatura, uma diminuição nos níveis de serotonina e alterações na densidade de receptores serotonérgicos foram encontrados nos núcleos da rafe de bebês que morreram devido à SMSI. Um mecanismo neurobiológico plausível para a SMSI é que um defeito no desenvolvimento de neurônios serotonérgicos leva a uma capacidade reduzida de detectar o aumento na pressão parcial de CO_2 quando o fluxo de ar é obstruído durante o sono, embotando assim a resposta protetora normal que deveria incluir aumento da ventilação e despertar (Figura 46-8C). Bebês dormindo de

bruços poderiam ser incapazes de despertar o suficiente para mudar de posição quando a roupa de cama bloqueasse o fluxo de ar. Esse mecanismo poderia explicar o sucesso da campanha "De costas para dormir"*, que encoraja as mães a colocarem seus bebês para dormir de barriga para cima. Essa campanha conseguiu reduzir a incidência de SMSI em 50%.

A dor e as vias antinociceptivas são moduladas por monoaminas

Apesar de a dor ser necessária para um animal evitar lesões, a dor contínua após um ferimento pode ser mal-adaptativa (p. ex., se não permite uma fuga eficaz de um predador). Em função disso, o sistema monoaminérgico apresenta importantes projeções descendentes para o corno dorsal da medula espinal, as quais modulam a percepção de dor (ver Capítulo 24).

As aferências noradrenérgicas para a medula espinal originam-se dos grupos celulares pontinos, incluindo o *locus ceruleus* e os grupos A5 e A7. Da mesma forma, os núcleos serotonérgicos bulbares da rafe, particularmente o núcleo magno da rafe, projetam-se para o corno dorsal, onde modulam o processamento de informações sobre estímulos nocivos. A aplicação direta de serotonina nos neurônios do corno dorsal inibe a resposta desses neurônios a estímulos nocivos, e a administração intratecal de serotonina atenua a retirada defensiva da pata evocada por um estímulo nocivo. Adicionalmente, a administração intratecal de antagonistas dos receptores de serotonina bloqueia a inibição da dor evocada pela estimulação dos núcleos da rafe.

O entendimento das funções da serotonina no processamento da dor tem sido aplicado no tratamento da enxaqueca. Em particular, agonistas dos receptores 5-HT_{1D}, os triptanos, têm-se mostrado efetivos terapeuticamente. Um dos possíveis mecanismos de ação da família dos triptanos inclui a inibição pré-sináptica das aferências de dor oriundas das meninges, prevenindo a sensibilização dos neurônios centrais. Fármacos que bloqueiam a recaptação de monoaminas, incluindo os antidepressivos tradicionais e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, são eficazes para limitar a dor em pacientes com dor crônica e enxaqueca.

As monoaminas facilitam a atividade motora

O sistema dopaminérgico apresenta uma função crítica para o desempenho motor normal. Uma projeção maciça ascende da parte compacta da substância negra para o estriado. Como descrito no Capítulo 43, as fibras dopaminérgicas atuam nos neurônios estriatais via receptores D_1 e D_2 para liberar a inibição do movimento.

Como seria esperado, pacientes com doença de Parkinson, nos quais os neurônios dopaminérgicos mesencefálicos degeneraram, apresentam problemas na iniciação e dificuldades na sustentação de seus movimentos. Esses pacientes falam baixo, escrevem com letras pequenas e dão passos curtos. Por sua vez, fármacos que facilitam a transmissão dopaminérgica no estriado podem resultar em comportamentos não intencionais, que vão de tiques motores (pequenas contrações musculares) a coreia (movimentos amplos e irregulares dos membros), e comportamentos cognitivos complexos (como compulsão por jogos e atividade sexual).

Como mostrado por Sten Grillner, os neurônios serotonérgicos desempenham uma função importante na geração de programas motores. Fármacos que ativam receptores serotonérgicos podem induzir hiperatividade, mioclonia, tremores e rigidez, todos sintomas que fazem parte da "síndrome serotonérgica". Aumentos dos disparos dos neurônios da rafe têm sido observados em animais durante a execução de atividades motoras repetitivas, como durante a alimentação, a autolimpeza, a locomoção e a respiração profunda. Da mesma forma, a atonia e a perda de movimentos observadas durante o sono REM estão associadas com a quase ausência de disparos nos neurônios da rafe.

Os grupos celulares noradrenérgicos na ponte também enviam projeções maciças para os neurônios motores. Essas vias moduladoras facilitam os sinais de entrada excitatórios para os neurônios motores agindo sobre receptores adrenérgicos β e α_1. A soma desses efeitos é facilitar as respostas dos neurônios motores em comportamentos repetitivos e estereotipados, como a mastigação repetida, a natação ou a locomoção. De forma recíproca, o aumento da ativação β-adrenérgica durante o estresse pode exagerar as respostas motoras e produzir tremores. Fármacos que bloqueiam os receptores β-adrenérgicos são utilizados clinicamente para reduzir certos tipos de tremor, sendo utilizados com frequência por músicos antes das apresentações para minimizar os tremores.

Visão geral

O tronco encefálico contém neurônios moduladores com longos axônios que tanto ascendem para o prosencéfalo, onde controlam vários aspectos do humor e da cognição, quanto descendem para a medula espinal, onde regulam as funções autônomas, somatossensoriais e motoras. Esses sistemas monoaminérgicos e colinérgicos são também componentes essenciais do sistema de ativação ascendente.

O papel duplo do tronco encefálico como um conduto para o fluxo de informações *do* e *para o* prosencéfalo, bem como de modulador da atividade prosencefálica, é ilustrado de forma pungente em pacientes com lesões na ponte. Em função de o sistema de ativação ascendente iniciar no nível superior da ponte, os pacientes permanecem acordados, mas o prosencéfalo intacto e desperto é incapaz de interagir com o mundo externo além de com o movimento dos olhos, uma condição descrita clinicamente como síndrome do encarceramento (de *locked-in syndrome*). Em

* N. de T. A campanha citada, nomeada originalmente como "*Back to Sleep*", foi proposta pela American Academy of Pediatrics e apoiada pelo National Institute of Child Health and Human Development em 1994. A observação de que, em crianças chinesas que habitualmente dormiam na posição supina (de costas), os casos de SMSI eram muito raros levou à recomendação da mesma prática em diversos países ocidentais, o que contribuiu para uma diminuição de 50% nos casos de SMSI nos Estados Unidos desde sua implantação.

contraste, pacientes em estado vegetativo persistente têm o tronco encefálico intacto, mas, na maioria dos casos, apresentam danos extensivos no prosencéfalo (como os provocados por hipoxia). Esses pacientes parecem apresentar períodos alternados de sono e vigília, mas não demonstram outros sinais de consciência.

Assim, o comportamento consciente normal requer interações próximas entre o tronco encefálico e o prosencéfalo. Os sistemas reguladores monoaminérgicos e colinérgicos são muito importantes na medicina clínica, pois seus vários componentes são disfuncionais em uma série de doenças neurológicas e psiquiátricas, incluindo depressão, demência, enxaqueca, psicose e SMSI. Eles são alvos de um grande número de fármacos clinicamente úteis.

Esses neurônios desempenham um papel desproporcionalmente importante na função cerebral normal, e sua melhor compreensão apresenta grande potencial para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas.

Pós-escrito: avaliação do paciente em estado de coma

Em nenhuma outra situação o conhecimento da anatomia e da função do tronco encefálico é tão importante na clínica neurológica quanto no tratamento de um paciente comatoso. O coma é um estado de profunda inconsciência do qual o paciente não pode ser despertado por estímulos externos. Dois princípios neurológicos são importantes para a determinação da causa do coma.

Primeiro, qualquer diminuição no nível de consciência (alerta diminuído) implica disfunções de ambos os hemisférios cerebrais ou do sistema ativador ascendente (ou de suas projeções para o tálamo e o hipotálamo). Segundo, é possível apontar os níveis do tronco encefálico que estão danificados pela determinação das anormalidades dos reflexos mediados pelos nervos cranianos, as quais em geral acompanham o coma.

O essencial para um cuidado bem-sucedido de um paciente em coma é, em primeiro lugar, prover suporte à vida, se necessário e, então, identificar a etiologia específica do coma. A causa do coma geralmente pode ser determinada pela obtenção do histórico do paciente de testemunhas, por uma avaliação focada nas funções do tronco encefálico e pelo uso de testes laboratoriais específicos. Disfunções do sistema de ativação ascendente podem resultar tanto de traumas difusos ao encéfalo, em geral provocados por uma causa farmacológica, tóxica ou metabólica, quanto de lesões diretas focais sobre a porção superior do tronco encefálico, o diencéfalo, ou ambos os hemisférios cerebrais.

No caso de coma por trauma difuso, há poucos, se houver algum, sinais de disfunções focais no tronco encefálico. No caso de lesões focais no tronco encefálico ou no prosencéfalo, em geral há alterações restritas a alguns locais, e a avaliação neurológica pode apontar a localização e dar dicas da causa do problema.

Assim, a avaliação neurológica é o primeiro passo crítico na determinação da causa e da gravidade do coma. Seu objetivo primário é determinar a presença de evidências de uma lesão focal e, havendo essa lesão, em que nível do tronco encefálico ela se encontra. A avaliação neurológica de um paciente em coma é muito mais simples do que a de um paciente consciente, pois não é possível realizar as muitas partes de um exame completo que exigem a cooperação do paciente. Esse exame neurológico abreviado algumas vezes é denominado "exame neurológico do coma", ou "exame do tronco encefálico", e inclui os seguintes passos.

O *nível de consciência* é acessado pela observação das respostas motoras a estímulos externos. Se o paciente é incapaz de responder a estímulos verbais ou a agitação leve, pode ser necessário aplicar um estímulo doloroso local (p. ex., pressão na base da unha). O nível de consciência é indicado pela intensidade com que o paciente responde a esses estímulos. Os termos usados para descrever essa responsividade incluem *comatoso*, *semicomatoso*, *prostrado*, *sonolento*, *letárgico* e *alerta*, em uma ordem indicativa de crescente preservação do alerta. Contudo, em geral é mais importante descrever como o paciente responde ao estímulo do que usar termos inexatos.

Respostas motoras assimétricas sugerem um dano focal aos sistemas motores ou aos sistemas sensoriais responsáveis pelo lado do corpo que está menos responsivo, mas não ajudam a identificar o nível da lesão (Figura 46-9). A flexão de ambos os braços no nível dos cotovelos e a extensão de ambas as pernas, ocorrendo espontaneamente ou em resposta à dor, são denominadas postura descorticada, em geral indicando lesão acima do mesencéfalo. A extensão de ambos os braços e de ambas as pernas é chamada de postura descerebrada e costuma indicar lesões mais graves, que em geral afetam a parte superior do tronco encefálico.

Padrões respiratórios anormais podem ajudar a localizar lesões, e seu reconhecimento é importante, pois podem predizer se o paciente poderá requerer ventilação mecânica posteriormente (Figura 46-10). Aumentos (acelerações) e reduções periódicas da respiração (respiração de Cheyne-Stokes) podem ocorrer na depressão prosencefálica. Isso deve ser diferenciado de outros padrões respiratórios irregulares, como respiração em surtos ou atáxica, pois indica lesões no tronco encefálico inferior e podem requerer intubação.

A avaliação das funções dos nervos cranianos relacionados à resposta pupilar à luz e os movimentos oculares pode ser informativa, pois essas vias são intimamente adjacentes a estruturas do sistema de ativação ascendente no tronco encefálico superior. O reflexo pupilar à luz é testado pela iluminação de um olho com luz brilhante. Lesões em vários níveis do tronco encefálico produzem alterações características na responsividade das pupilas à luz que com frequência podem apontar o local da lesão (Figura 46-11).

Os movimentos oculares podem ser igualmente úteis. Movimentos itinerantes lentos são vistos em pacientes com lesões prosencefálicas difusas, mas com atividade normal do tronco encefálico. Em pacientes em coma profundo, os movimentos oculares podem ser evocados

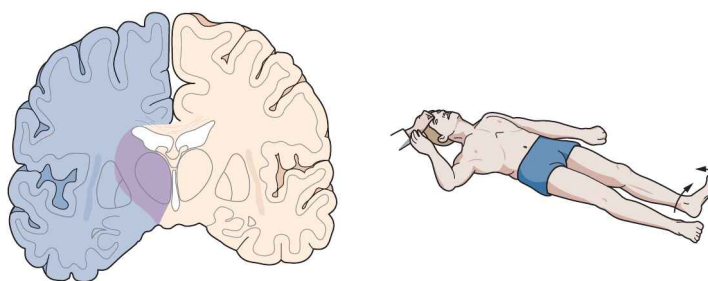
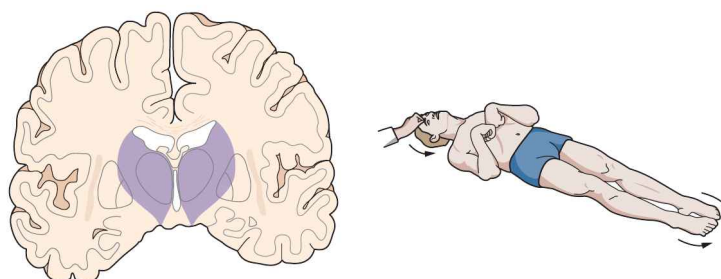
A Edema em um hemisfério comprimindo o diencéfalo

B Dano bilateral ao diencéfalo-mesencéfalo superior

C Dano bilateral ao mesencéfalo superior

Figura 46-9 A resposta motora à estimulação dolorosa é um sinal importante de dano cerebral no coma. Aqui estão demonstrados os movimentos dos braços e das pernas em resposta à pressão na área supraorbital, imediatamente acima do olho.

A. Um paciente com uma encefalopatia metabólica difusa (como a induzida por altos níveis de amônia plasmática provocados por falência hepática) pode responder à estimulação dolorosa tentando afastar o examinador. Se houver um tumor ou hematoma subdural em um hemisfério, a resposta motora poderá ser assimétrica. O braço contralateral pode não responder, a perna pode rotar na direção externa, e a estimulação da sola do pé pode causar a flexão do dedão para cima (reflexo de Babinski).

B. A postura descorticada é causada por dano na junção do diencéfalo com a porção superior do mesencéfalo: as extremidades superiores flexionam-se, as extremidades inferiores estendem-se, e os artelhos estendem-se para baixo.

C. A postura descerebrada é causada por danos mais maciços, em geral estendendo-se ao mesencéfalo, e resulta na extensão das extremidades superiores e inferiores. A progressão da postura descorticada para a postura descerebrada evidencia deterioração rostrocaudal do tronco encefálico, o que pode progredir rapidamente para parada respiratória em função do envolvimento do bulbo.

pela movimentação da cabeça do paciente para o lado, o que induz respostas vestibulares que causam a rotação do olho na direção oposta ao movimento (ver Capítulo 40), ou pela irrigação do canal da orelha externa com água fria, o que causa o movimento dos olhos nessa direção. A falta de movimento dos dois olhos em direção a um lado indica lesão na porção inferior da ponte, onde as aferências vestibulares encontram o circuito medial pontino que controla o olhar para o lado. A perda seletiva da abdução de um olho indica dano ao nervo abducente, no nível inferior da ponte, enquanto a perda seletiva da adução conjugada reflete lesão no fascículo longitudinal medial, o qual segue da parte medial da ponte ao mesencéfalo para conectar os núcleos abducente e oculomotor. A perda seletiva dos movimentos oculares verticais implica danos ao mesencéfalo dorsal.

Esta breve descrição do exame neurológico do coma ilustra como frequentemente é possível determinar em que nível precisamente o tronco encefálico está afetado. Essas informações fornecem dicas importantes quanto ao tipo de dano e qual o tratamento imediato, bem como quanto às avaliações futuras que poderão ser necessárias.

George B. Richerson
Gary Aston-Jones
Clifford B. Saper

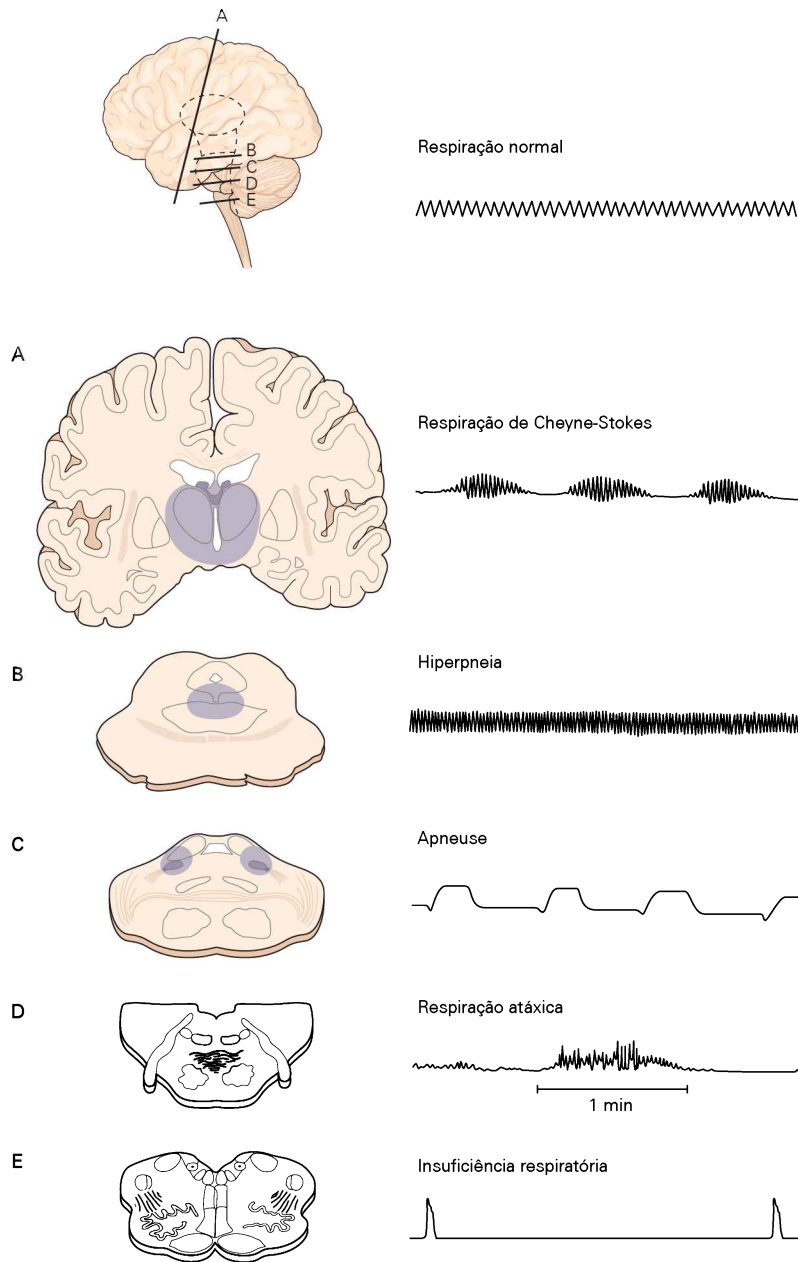



Figura 46-10 O padrão respiratório é um indicador importante do nível do encéfalo que não está funcionando de modo apropriado em um paciente em estado de coma, fornecendo um aviso de parada respiratória iminente. O padrão respiratório normal em um adulto é regular, com cerca de 14 a 16 inspirações e expirações por minuto em um indivíduo em repouso.

A. A respiração de Cheyne-Stokes apresenta-se em um padrão de respiração crescente e decrescente, sendo intercalada com períodos variáveis de apneia. Esse padrão pode ocorrer com disfunção cortical bilateral ou disfunção diencefálica, causadas tanto por dano estrutural quanto por fármacos ou problemas metabólicos. A respiração de Cheyne-Stokes também ocorre em pacientes com falência cardíaca, sendo vista em quase todos os indivíduos normais quando estão dormindo em altitudes moderadamente altas (ver Capítulo 45).

B. A hiperpneia, ou hiperventilação com respiração regular e profunda, em pacientes em estado de coma normalmente é causada por problemas médicos subjacentes (p. ex., falência hepática, sepse ou edema pulmonar). Raramente isso indica lesão no sistema nervoso central. Ocasionalmente, a hiperventilação neurogênica central é observada em pacientes com tumores no tronco encefálico (ver Capítulo 45).

C. A apneuse é um padrão de inspirações profundas e prolongadas. Esse padrão ocorre com lesões na ponte rostral, na região do complexo parabraquial (também conhecido como centro pneumotáxico).

D. A respiração atáxica é um padrão de respiração irregular em frequência, duração e profundidade. Ela ocorre com lesões da junção pontinobulbar e frequentemente anuncia falência respiratória. É importante reconhecer a diferença entre esse padrão e a respiração de Cheyne-Stokes.

E. Lesões no bulbo ventrolateral rostral causam falência respiratória. Podem ocorrer respirações arquejantes ocasionais separadas por longos períodos de apneia, até que a respiração cesse completamente.

1. Efeitos difusos de fármacos, encefalopatia metabólica, etc.: pupilas pequenas, reativas

Diencefálico: pupilas pequenas, reativas

2. Pré-tectal: pupilas grandes, "fixas", hipo

3. Nervo III (uncal): pupila dilatada, fixa

4. Mesencéfalo: pupilas em posição mediana, fixas

5. Ponte: pupilas puntiformes

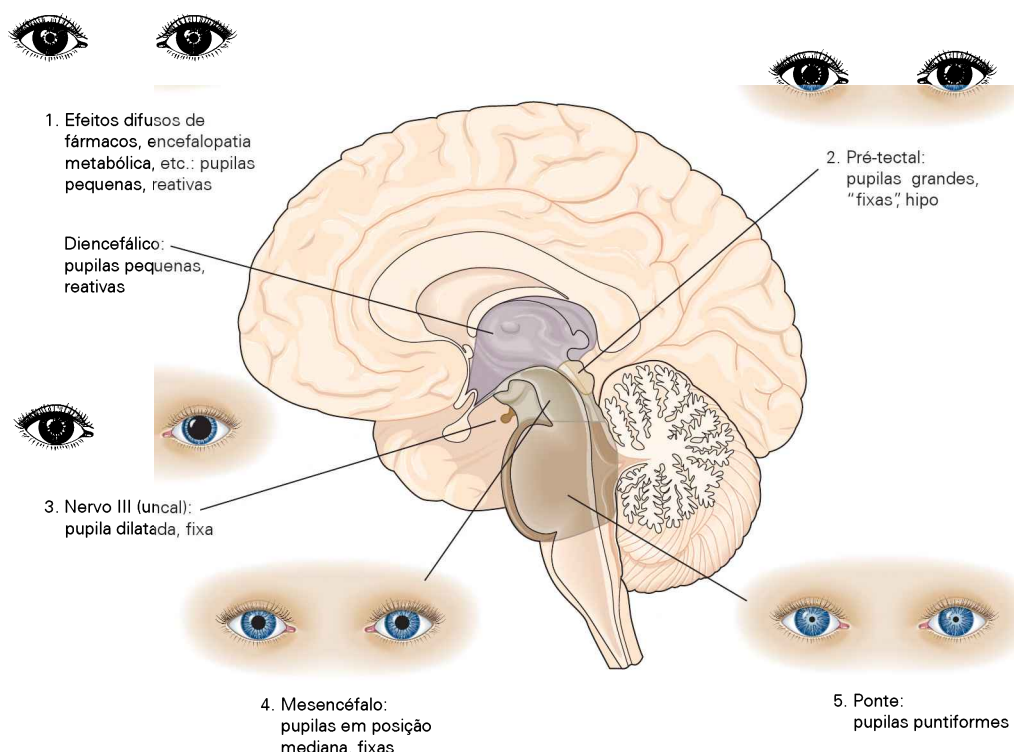



Figura 46-11 O reflexo pupilar à luz é um importante sinal para a determinação do nível de uma lesão encefálica. Em pacientes com depressão de consciência causada por encefalopatia metabólica, ingestão de fármacos ou pressão difusa no diencéfalo, as pupilas são discretamente menores que o normal, mas respondem vigorosamente à luz (**1**). Pressão na área pré-tectal (p. ex., por um tumor pineal) inibe a constrição pupilar em resposta à luz, resultando em pupilas grandes e não reativas (**2**). Lesões no nervo oculomotor (N. III) podem ocorrer por edemas cerebrais ipsilaterais (p. ex., por um tumor cerebral), o que faz o uncus (a borda medial do lobo temporal) sofrer uma herniação através da abertura tentorial e pressionar o nervo oculomotor. Isso leva, em primeiro lugar, a uma pupila larga e não reativa no olho afetado (**3**), podendo posteriormente provocar o desvio do olho afetado para a lateral. Uma *pupila unilateral grande e não reativa* é um sinal de perigo, indicando que o tronco encefálico está prestes a ser comprimido pelas estruturas acima. Danos ao tegumento mesencefálico causam a perda completa da responsividade pupilar à luz (**4**), mas as pupilas podem dilatar se um estímulo doloroso (p. ex., um beliscão no pescoço) for aplicado, em função da resposta simpática (a resposta cilioespinal). Danos à ponte resultam em pupilas puntiformes, (**5**) cuja leve resposta à luz pode ser verificada utilizando-se lentes de aumento. Danos à ponte não somente interrompem a via hipotalâmica descendente dilatadora da pupila, mas também interrompem aferências ascendentes ao núcleo de Edinger-Westphal, que inibem seu tônus.

Leituras selecionadas

Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. Adaptive gain and the role of the locus ceruleus-norepinephrine system in optimal performance. J Comp Neurol 493:99–110.

Fisch BJ. 1999. *Fisch & Spehlmann's EEG Primer: Basic Principles of Digital and Analog EEG*, 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Science.

Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M. 1984. Chemical anatomy of the brain. Science 225:1326–1334.

Jacobs BL, Azmitia EC. 1992. Structure and function of the brain serotonin system. Physiol Rev 72:165–229.

Mason P. 2001. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annu Rev Neurosci 24:737–777.

McCormick DA. 1992. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. Prog Neurobiol 39:337–388.

Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. 2007. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Richerson GB. 2004. Serotonin neurons as CO_2 sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 5:449–461.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437:1257–1263.

Schultz W. 2001. Reward signaling by dopamine neurons. Neuroscientist 7:293–302.

Wijdicks EF. 2001. Current concepts: the diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215–1221.

Referências

Alreja M, Aghajanian GK. 1991. Pacemaker activity of locus coeruleus neurons: whole-cell recordings in brain slices show dependence on cAMP and protein kinase A. Brain Res 556:339–343.

Aston-Jones G, Bloom F. 1981. Activity of norepinephrine-containing locus ceruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. J Neurosci 1:876–886.

Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky M. 2001. A neural circuit for circadian regulation of arousal and performance. Nat Neurosci 4:732–738.

Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci 28:403–450.

Berridge CW, Foote SL. 1991. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. J Neurosci 11:3135–3145.

Bradley SR, Pieribone VA, Wang W, Severson CA, Jacobs RA, Richerson GB. 2002. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries. Nat Neurosci 5:401–402.

Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. 2003. Critical role of the dorsomedial nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. J Neurosci 23:10691–10702.

Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. 2000. Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion. Nature 403:430–434.

Filiano JJ, Kinney HC. 1994. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. Biol Neonate 65:194–197.

Haas HL, Reiner PB. 1988. Membrane properties of histaminergic tuberomammillary neurones of the rat hypothalamus *in vitro*. J Physiol 399:633–646.

Harris GC, Aston-Jones G. 2000. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. Neuropsychopharmacology 24:75–85.

Harris GC, Altomare K, Aston-Jones G. 2001. Preference for a cocaine-associated environment is attenuated by augmented accumbal serotonin in cocaine withdrawn rats. Psychopharmacology (Berl) 156:14–22.

Hendricks TJ, Fyodorov DV, Wegman LJ, Lelutiu NB, Pehek EA, Yamamoto B, Silver J, Weeber EJ, Sweatt JD, Deneris ES. 2003. Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. Neuron 37:233–247.

Jacobs BL, Fornal CA. 1999. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. Neuropsychopharmacology 21:9S–15S.

Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, Cutz E, Hanzlick R, Keens TG, Mitchell EA. 2004. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. Pediatrics 114:234–38.

Lu J, Jhou TC, Saper CB. 2006. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. J Neurosci 26:193–202.

MacDermott AB, Role LW, Siegelbaum SA. 1999. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. Annu Rev Neurosci 22:443–485.

Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A, Franck G. 1997. Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. J Neurosci 17:2807–2812.

McCormick DA, Bat T. 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. Annu Rev Neurosci 20:185–215.

Panegrahy A, Filiano J, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, Krous HF, Rava LA, Foley E, White WF, Kinney HC. 2000. Decreased serotonergic receptor binding in rhombic lip-derived regions of the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 59:377–384.

Plenevaux A, Lemaire C, Aerts J, Lacan G, Rubins D, Melega WP, Brihaye C, et al. 2000. $[^{(18)}F]$p-MPPF: a radiolabeled antagonist for the study of 5-$HT_{(1A)}$ receptors with PET. Nucl Med Biol 27:467–471.

Richerson GB, Wang W, Tiwari J, Bradley SR. 2001. Chemosensitivity of serotonergic neurons in the rostral ventral medulla. Respir Physiol 129:175–189.

Severson CA, Wang W, Pieribone VA, Dohle CI, Richerson GB. 2003. Midbrain serotonergic neurons are central pH chemoreceptors. Nat Neurosci 6:1139–1140.

Smith GS, Price JC, Lopresti BJ, Huang Y, Simpson N, Holt D, Mason NS, et al. 1998. Test-retest variability of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding measured with positron emission tomography and $[^{18}F]$ altanserin in the human brain. Synapse 30:380–392.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the slweeping and aroused brain. Science 262:679-685.

Wang W, Zaykin RV, Bradley SR, Tiwari JK, Richerson GB. 2001. Acidosis-stimulated neurons of the medullary raphe are serotonergic. J Neurophysiol 85:2224–2235.

Wolfart J, Neuhoff H, Franz O, Roeper J. 2001. Differential expression of the small-conductance, calcium-activated potassium channel SK3 is critical for pacemaker control in dopaminergic midbrain neurons. J Neurosci 21:3443–3456.

47

O sistema nervoso autônomo e o hipotálamo

Quando uma pessoa está assustada, o coração dispara, a respiração fica acelerada e superficial, a boca fica seca, os músculos tensos, as palmas suadas, e ela pode sentir vontade de fugir. Essas mudanças corporais acompanham o medo e são mediadas pelo sistema nervoso autônomo (também conhecido como sistema motor visceral), que controla o miocárdio, a musculatura lisa e as glândulas exócrinas. O sistema nervoso autônomo é controlado por uma rede neuronal central que inclui o hipotálamo.

Como será visto neste e nos próximos dois capítulos, o hipotálamo regula os circuitos autônomos de forma a recrutar as respostas fisiológicas apropriadas para determinadas emoções e coordena essas respostas fisiológicas e emocionais junto com outros aspectos do comportamento para assegurar a manutenção do meio interno (homeostase). O hipotálamo contribui para a manutenção da homeostase atuando em três principais sistemas: o sistema nervoso autônomo, o sistema endócrino e um sistema neural, não bem definido, relacionado com a motivação.

O sistema nervoso autônomo é distinto do sistema motor somático, o qual controla a musculatura esquelética. No entanto, para produzir os comportamentos, o sistema motor somático e o nervoso autônomo devem trabalhar de forma conjunta. Enquanto o sistema motor somático regula as contrações dos músculos esqueléticos (ver Capítulo 34), o sistema nervoso autônomo regula as células glandulares, o músculo liso e o cardíaco, mantém a temperatura corporal e controla a alimentação, a ingestão hídrica e o comportamento sexual.

Apesar de o sistema nervoso autônomo ser de controle bastante involuntário, as respostas viscerais reguladas por esse sistema estão estreitamente integradas com os movimentos voluntários, que são regulados pelo sistema motor somático. Correr, subir ou erguer-se são ações voluntárias com necessidades metabólicas e consequências termorregulatórias automaticamente atendidas pelo sistema nervoso autônomo por meio de ajustes cardiorrespiratórios, do débito cardíaco, dos fluxos sanguíneos regionais e da ventilação. As respostas autônomas, da mesma forma, estão ligadas a estado emocional de alerta, estresse, motivação e reações de defesa. Sentimentos de medo, raiva, felicidade e tristeza têm manifestações viscerais características.

No presente capítulo, primeiramente são examinados os componentes periféricos do sistema nervoso autônomo e, depois, seu papel determinante nas respostas viscerais. A seguir, é estudado de que maneira esses "comportamentos autônomos" são orquestrados por uma rede central autô-

noma envolvendo tronco encefálico e hipotálamo. Por fim, é abordado o papel da amígdala e de áreas especializadas do córtex cerebral na coordenação da função autônoma com a motivação, a volição e a emoção. Os mecanismos autônomos e hipotalâmicos envolvidos na emoção e na motivação serão examinados mais detalhadamente nos próximos dois capítulos.

O sistema nervoso autônomo medeia a homeostase

Em meados do século XIX, em Paris, Claude Bernard chamou a atenção para a estabilidade do meio interno corporal, que inclui "o fluido que banha todos os tecidos", durante ampla variação de estados comportamentais e condições externas. Bernard escreveu: "O meio interno (*le milieu intérieur*) é uma condição necessária para uma vida livre." Com base nessa ideia, Walter B. Cannon, na década de 1930, introduziu o conceito de homeostase para descrever os mecanismos que mantêm, dentro de limites fisiológicos estreitos, a constância da composição dos fluidos corporais, temperatura corporal e pressão sanguínea, entre outras variáveis fisiológicas.

Como já havia sido previsto por Cannon, sabe-se que os mecanismos homeostáticos são adaptativos porque eles ampliam as possibilidades do comportamento humano. Por exemplo, durante o exercício, as pessoas saudáveis podem aumentar em 4 a 5 vezes o débito cardíaco, enquanto mantêm a pressão sanguínea em uma margem mais limitada. Na ausência dessas alterações compensatórias normais, a pressão sanguínea poderia aumentar em proporção direta ao débito cardíaco, e o aumento de pressão resultante poderia romper vasos sanguíneos, desestabilizar a composição dos fluidos e alterar o equilíbrio entre os compartimentos vascular, intersticial e intracelular. Aumentos de pressão dessa magnitude não acontecem normalmente, porque o aumento que ocorre durante o exercício é restringido por um aumento no diâmetro das artérias que suprem os músculos em trabalho contrátil, com a consequente redução da resistência vascular total ao fluxo sanguíneo.

Todo o comportamento homeostático, incluindo o controle da circulação, surge a partir da modulação neural das propriedades fisiológicas dos sistemas de órgãos, mediada pelo controle hipotalâmico do sistema motor visceral e do sistema endócrino. A discussão desses mecanismos inicia-se considerando os componentes periféricos: os gânglios autônomos. Os circuitos dos gânglios conectam-se com a medula espinal e com o tronco encefálico e medeiam reflexos simples que são componentes de comportamentos mais complexos.

O sistema nervoso autônomo contém neurônios motores viscerais que estão organizados em gânglios

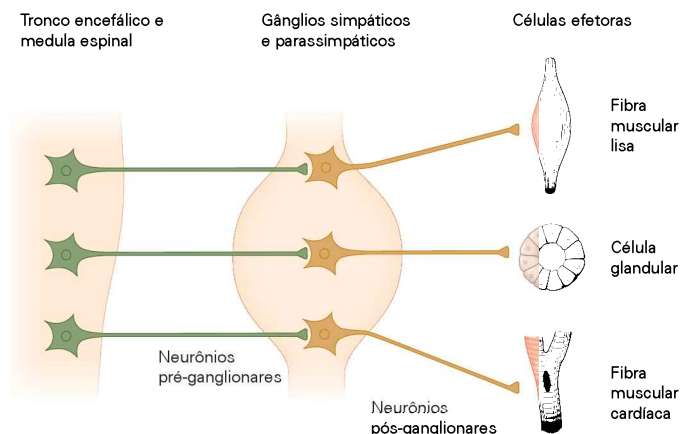
Diferentes do sistema motor somático, no qual os neurônios motores estão localizados na medula espinal ventral e no tronco encefálico, os corpos celulares dos neurônios motores autônomos estão localizados em alargamentos dos nervos periféricos denominados *gânglios*[1]. Os gânglios autônomos possuem neurônios motores que inervam as células epiteliais glandulares ou fibras musculares lisas e cardíacas.

O sistema nervoso possui um número muito maior de neurônios motores viscerais do que de motores somáticos. Em toda a medula espinal humana, existem aproximadamente 120 mil neurônios motores somáticos, ao passo que apenas o gânglio cervical superior possui cerca de 900 mil neurônios motores viscerais. Embora seja incerto o significado dessa diferença em números, isso deve estar relacionado a grande diversidade e complexidade dos tecidos-alvo controlados pelo sistema nervoso autônomo – estômago, intestino, bexiga, coração, pulmões e vasos sanguíneos – em comparação à relativa uniformidade da musculatura esquelética controlada pelo sistema motor somático. A maioria dos gânglios autônomos contém muito menos células. Por exemplo, nos pulmões e no trato gastrintestinal dos humanos existem muitos gânglios microscópicos, cada um contendo apenas dezenas a centenas de neurônios. Acredita-se que essas diferenças no número de células reflitam diferenças no nível de controle e no tamanho das áreas-alvo.

Os esforços para compreender os princípios de organização dos gânglios autônomos iniciaram em 1880, na Inglaterra, com o trabalho de Walter Gaskell, e depois seguiram com John N. Langley. Os estudos pioneiros desses fisiologistas determinaram como o sistema nervoso central (SNC) regula os gânglios autônomos e como estes, por sua vez, regulam os diferentes alvos periféricos. Gaskell and Langley estimularam nervos do sistema nervoso autônomo e observaram as respostas dos órgãos-alvo (p. ex., vasoconstrição, piloereção, sudorese, constrição pupilar). Eles utilizaram nicotina para bloquear sinais de cada gânglio e testar interações entre os gânglios. No decorrer desses estudos, Langley propôs que substâncias químicas específicas devem ser liberadas pelos neurônios dos gânglios autônomos e que essas substâncias atuam por meio de sua ligação aos receptores das células-alvo. Essas ideias estabeleceram um patamar para as investigações que se seguiram sobre a transmissão sináptica química. Langley também distinguiu os sistemas motor somático e visceral ou nervoso autônomo e, dessa forma, criou grande parte da nomenclatura corrente.

Langley dividiu o sistema nervoso autônomo em três divisões: simpático, parassimpático e entérico. Todos os neurônios dos gânglios simpáticos e parassimpáticos são controlados por neurônios *pré-ganglionares*, cujos corpos celulares situam-se na medula espinal e no tronco encefálico. Os neurônios pré-ganglionares sintetizam e liberam o neurotransmissor acetilcolina (ACh), que atua em receptores colinérgicos nicotínicos dos neurônios *pós-ganglionares*, produzindo potenciais pós-sinápticos excitatórios e desencadeando potenciais de ação que se propagam até as sinap-

[1] Os nervos periféricos também possuem gânglios sensoriais, localizados nas raízes dorsais da medula espinal e em cinco dos nervos cranianos: trigeminal (V), facial (VII), vestibulococlear (VIII), glossofaríngeo (IX) e vago (X) (ver Capítulo 45).

Figura 47-1 Representação de três tipos celulares básicos das vias motoras autônomas. Neurônios motores autônomos, ou viscerais, situam-se externamente ao sistema nervoso central em agrupamentos ou gânglios e são controlados por neurônios pré-ganglionares da medula espinal e do tronco encefálico. Os neurônios especializados dos gânglios regulam os tipos específicos de células efetoras, como as dos músculos lisos, as células glandulares e as do músculo cardíaco.

ses com as células efetoras dos *órgãos-alvo* (Figura 47-1). Os sistemas simpático e parassimpático distinguem-se por cinco critérios:

1. Organização segmentar dos neurônios pré-ganglionares na medula espinal e no tronco encefálico
2. A localização periférica dos seus gânglios
3. Os tipos e localização dos órgãos-alvo que eles inervam
4. Os efeitos que eles produzem sobre os órgãos-alvo
5. Os neurotransmissores empregados por seus neurônios pós-ganglionares

Neurônios pré-ganglionares estão localizados em três regiões ao longo do tronco encefálico e da medula espinal

As vias parassimpáticas surgem de uma área nervosa cranial no tronco encefálico e de uma segunda área nos segmentos sacrais da medula espinal (Figura 47-2). Essas regiões parassimpáticas flanqueiam uma região simpática que se estende desde a região torácica até a lombar da medula espinal.

As vias parassimpáticas craniais surgem de neurônios pré-ganglionares nos núcleos motores viscerais de quatro nervos cranianos: o nervo oculomotor (III) no mesencéfalo, e o facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X) no bulbo. Os núcleos parassimpáticos craniais estão descritos no Capítulo 45, junto com os nervos cranianos mistos (como o facial, o glossofaríngeo e o vago). A via parassimpática espinal se origina nos neurônios pré-ganglionares do segundo ao quarto segmentos sacrais (S2-S4). Os corpos celulares da maioria desses neurônios estão localizados na região intermediolateral da substância cinzenta, e seus axônios se projetam aos nervos periféricos através das raízes ventrais.

A coluna de células pré-ganglionares simpáticas se estende entre a intumescência cervical e a lombossacral, que corresponde ao primeiro segmento torácico (T1) até o terceiro segmento lombar (L3) em humanos (Figura 47-2). A maioria dos corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares simpáticos está localizada na coluna celular intermediolateral, próximo à margem lateral da substância cinzenta espinal no nível do canal central (Figura 47-3). Outros são encontrados na área autônoma central que circunda o canal central e em uma banda que conecta a área central à coluna de células intermediolateral. Os axônios dos neurônios simpáticos pré-ganglionares projetam-se da medula espinal através da raiz ventral mais próxima e seguem com pequenos nervos de conexão, conhecidos como *ramos comunicantes*, antes de terminarem sobre células pós-ganglionares na cadeia de gânglios do tronco simpático (paravertebral) (Figura 47-3).

Gânglios simpáticos projetam-se para diversos alvos em todo o corpo

O sistema motor simpático regula os parâmetros fisiológicos sistêmicos como pressão sanguínea e temperatura corporal influenciando as células-alvo de praticamente todos os tecidos do corpo (Figura 47-2). Esta regulação depende de vias aferentes da medula espinal e de estruturas supraspinais que controlam a atividade dos neurônios pré-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares fazem sinapse com neurônios dos gânglios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais (Figura 47-3) que, por sua vez, fazem sinapses com os diversos órgãos-alvo, que incluem os vasos sanguíneos, coração, vias aéreas brônquicas, músculos piloeretores e glândulas salivares e sudoríparas. Os neurônios pré-ganglionares também fazem sinapse com as células cromafins da medula da glândula suprarrenal (Figura 47-3), que secreta adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina) na circulação, como hormônios que agem em alvos distantes.

Os gânglios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais diferem tanto em localização como em organização. Os gânglios paravertebrais estão distribuídos de forma segmentar, estendendo-se bilateralmente como um par de cadeias ganglionares (também chamadas de troncos simpáticos), desde o primeiro segmento cervical até o último segmento sacral. As cadeias situam-se laterais à coluna vertebral na sua margem ventral e geralmente contêm um gânglio por segmento (Figuras 47-2 e 47-3). Duas importantes exceções são o gânglio cervical superior e o cervicotorácico (ou gânglio estrelado). O gânglio cervical superior é uma coalescência de vários gânglios cervicais e fornece a inervação simpática para a cabeça, incluindo a vasculatura cerebral. O gânglio cervicotorácico, que inerva o coração e os pulmões, é uma coalescência dos

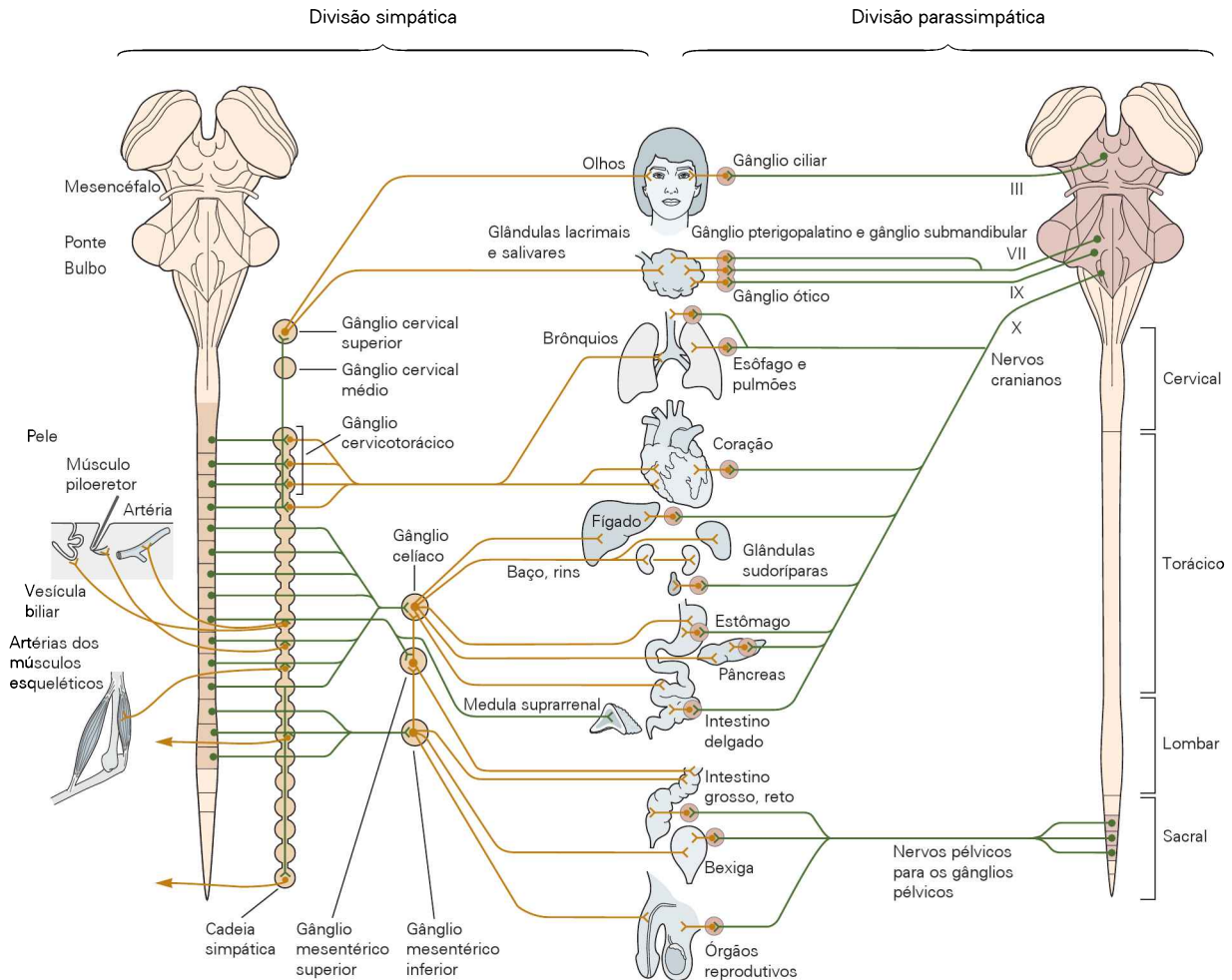



Figura 47-2 Divisões simpática e parassimpática do sistema motor visceral. Os gânglios simpáticos localizam-se próximo à coluna espinal e inervam praticamente todos os tecidos do corpo. Alguns tecidos, como os músculos esqueléticos, são regulados apenas indiretamente através da irrigação sanguínea. Os gânglios parassimpáticos são encontrados em estreita aposição a seus alvos, entre os quais não estão incluídos a pele ou os músculos esqueléticos.

segmentos cervicais inferiores e do primeiro segmento torácico. Essas vias simpáticas possuem uma relação somatotópica ordenada entre si, desde sua origem segmentar nos neurônios pré-ganglionares até o seu final nos alvos periféricos.

Os gânglios pré-vertebrais são estruturas situadas no meio do trajeto aos alvos e junto às artérias das quais esses recebem seus nomes (Figuras 47-2 e 47-3). Além de enviarem sinais simpáticos aos órgãos viscerais no abdome e na pelve, esses gânglios também recebem retroalimentação sensorial de seus órgãos-alvo.

Gânglios parassimpáticos inervam órgãos de forma específica

Ao contrário dos gânglios simpáticos, que regulam muitos alvos e situam-se distantes destes e próximos da medula espinal, os gânglios parassimpáticos geralmente inervam órgãos-alvo de forma exclusiva e situam-se próximos do ou no órgão-alvo que regulam (Figura 47-2). Além disso, o sistema parassimpático não tem influência sobre a pele ou a musculatura esquelética, exceto na cabeça, onde regula os leitos vasculares da mandíbula, lábios e língua.

Os gânglios parassimpáticos craniais e sacrais inervam diferentes alvos. As projeções craniais incluem quatro gânglios na cabeça. O nervo oculomotor (III) projeta-se para o gânglio ciliar, o qual controla o diâmetro pupilar e o foco inervando a íris e o músculo ciliar, respectivamente. O nervo facial (VII) e um pequeno componente do glossofaríngeo (IX) projetam-se para o gânglio pterigopalatino (ou esfenopalatino), que promove a produção de lágrimas pelas glândulas lacrimais e de muco pelas glândulas nasais e glândulas palatinas. O IX par craniano e um pequeno componente do VII par projetam-se para o gânglio ótico, que inerva a glândula parótida, a maior dentre as salivares. O nervo VII também se projeta ao gânglio submandibular, o qual controla a secreção de saliva pelas glândulas submandibulares e sublinguais.

O nervo vago (X) projeta-se de forma ampla para os gânglios parassimpáticos no coração, pulmões, fígado, vesícula biliar e pâncreas. O X par também se projeta para

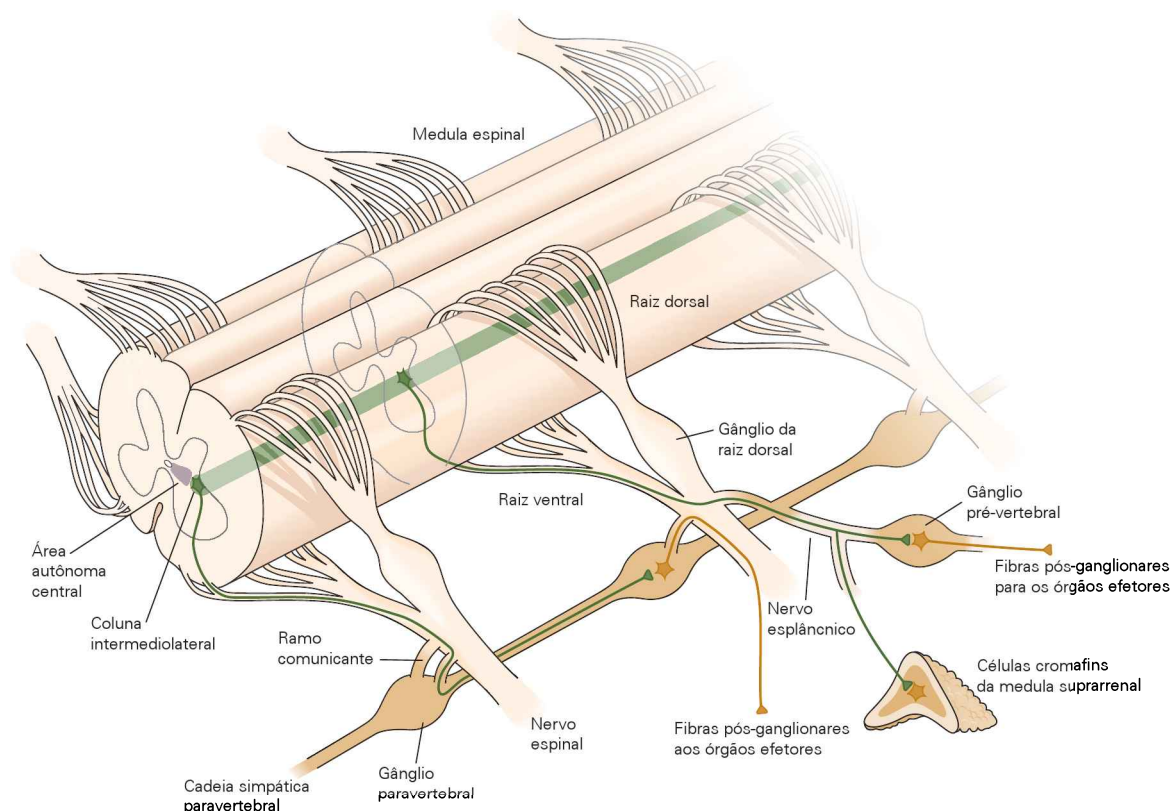



Figura 47-3 A via simpática está organizada em grupos de gânglios paravertebrais e pré-vertebrais. Os axônios das células pré-ganglionares da medula espinal alcançam os neurônios pós-ganglionares pelas raízes ventrais e pela cadeia simpática paravertebral. Os axônios fazem sinapses com neurônios pós-ganglionares nos gânglios paravertebrais ou projetam-se para fora da cadeia pelos nervos esplâncnicos. Os axônios pré-ganglionares dos nervos esplâncnicos fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares nos gânglios pré-vertebrais e com as células cromafins da medula suprarrenal.

o estômago, intestino delgado e para os segmentos mais rostrais do trato gastrintestinal. As projeções parassimpáticas sacrais suprem o intestino grosso, o reto, a bexiga e os órgãos reprodutivos.

Os gânglios entéricos regulam o trato gastrintestinal

O trato gastrintestinal, desde o esôfago ao reto, incluindo o pâncreas e a vesícula biliar, é controlado pelo sistema de gânglios entéricos. Esse sistema, que é sem dúvida a maior e mais complexa divisão do sistema nervoso autônomo, chega a conter 100 milhões de neurônios em humanos.

O sistema entérico tem sido mais extensamente estudado em intestino delgado de porquinho-da-índia, no qual a diversidade e organização dos neurônios entéricos têm sido analisadas em dois plexos de neurônios interconectados. O plexo mioentérico controla os movimentos da musculatura lisa do trato gastrintestinal; o plexo submucoso controla as funções da mucosa (Figura 47-4). Em conjunto, essa extensa rede de gânglios coordena a propulsão peristáltica dos conteúdos gastrintestinais de forma ordenada e controla as secreções do estômago e intestino, e outros componentes da digestão. O sistema entérico regula, ainda, o fluxo sanguíneo local e é modulado por sinalizações extrínsecas dos gânglios pré-vertebrais simpáticos e dos componentes parassimpáticos do nervo vago.

De modo diferente das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, os gânglios entéricos possuem interneurônios e neurônios sensoriais, além dos neurônios motores. Esta circuitaria neural intrínseca pode manter as funções básicas do intestino mesmo após as vias simpáticas esplâncnicas e parassimpáticas vagais terem sido seccionadas. Pelos nervos esplâncnicos e pelo nervo vago, o trato gastrintestinal também envia informação sensorial sobre os estados fisiológicos do trato à medula espinal e ao tronco encefálico.

Os neurônios pré e pós-sinápticos do sistema nervoso autônomo utilizam cotransmissão em suas conexões sinápticas

A transmissão sináptica no sistema periférico autônomo era originalmente concebida como uma sinalização de somente dois neurotransmissores, acetilcolina e noradrenalina. De acordo com esta ideia, todos os neurônios pré-ganglionares das divisões simpática e parassimpática utilizam ACh como seu neurotransmissor, ligando e excitando receptores colinérgicos nicotínicos ionotrópicos dos neurônios ganglionares e, assim, abrem canais de cátions não seletivos, de modo similar aos receptores nicotínicos na junção neuromuscular. Os potenciais de ação resultan-

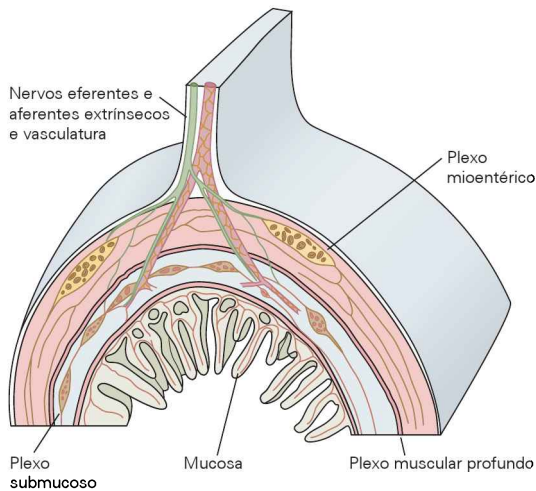
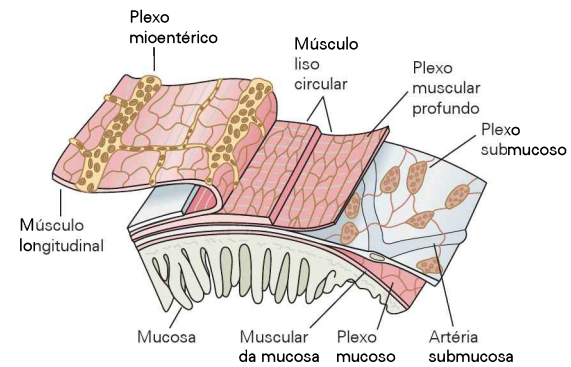
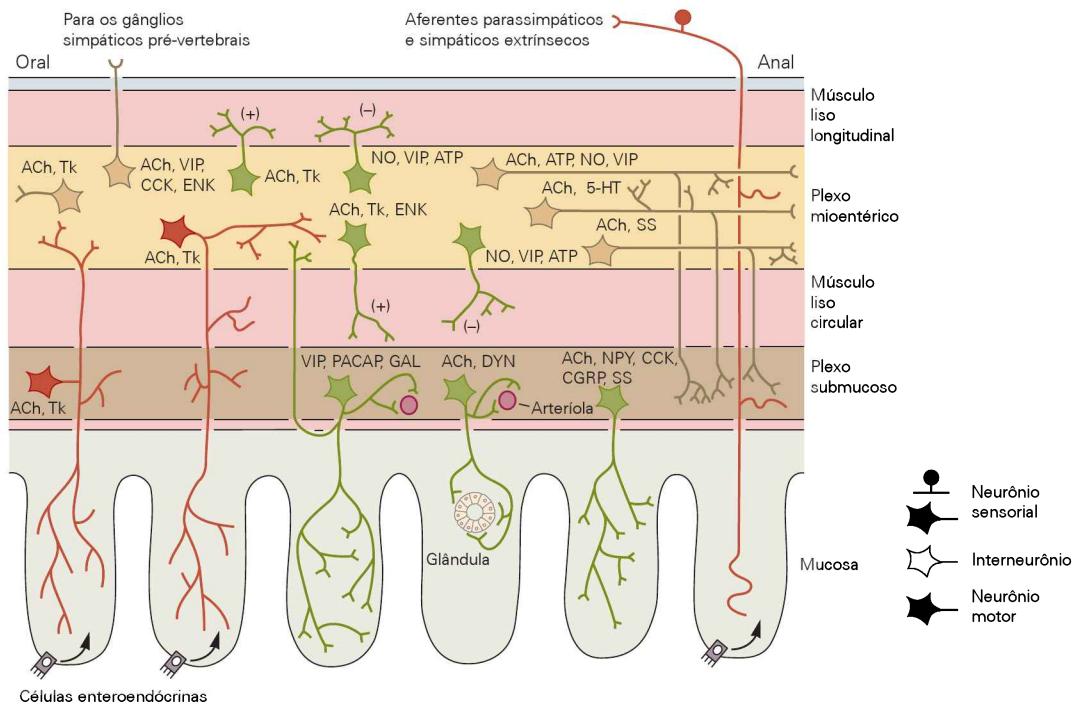



Figura 47-4 Organização dos plexos entéricos no porquinho-da-índia. Os plexos mioentérico e submucoso estão entre as camadas da parede intestinal (A e B). Pelo menos 14 tipos de neurônios já foram identificados no sistema entérico com base na morfologia, no código químico e nas propriedades funcionais (C). Quatro conjuntos de neurônios motores fornecem aferências excitatórias (+) e inibitórias (-) às duas camadas de músculo liso. Outros três grupos de neurônios motores controlam as secreções da mucosa e estimulam a vasodilatação. O plexo também inclui duas principais classes de neurônios sensoriais intrínsecos. (**ACh**, acetilcolina; **ATP**, trifosfato de adenosina; **CCK**, colecistocinina; **CGRP**, polipeptídeo relacionado ao gene da calcitonina; **DYN**, dinorfina; **ENK**, encefalina; **GAL**, galanina; **NPY**, neuropeptídeo Y; **NO**, óxido nítrico; **PACAP**, peptídeo ativador da adenilato-ciclase hipofisária; **SS**, somatostatina; **Tk**, taquicinina; **VIP**, peptídeo intestinal vasoativo; **5-HT**, serotonina.) (Partes A e B adaptadas, com permissão, de Furness e Costa, 1980; parte C reproduzida, com permissão, de Furness et al., 2004.)

tes propagam-se para as sinapses pós-ganglionares com os órgãos-alvo periféricos. Nessas sinapses, os neurônios parassimpáticos liberam ACh que se liga a receptores muscarínicos, enquanto os neurônios simpáticos liberam noradrenalina que se liga a receptores acoplados à proteína G α- e β-adrenérgicos. Os efeitos resultantes podem ser tanto excitatórios como inibitórios, dependendo do tipo de célula-alvo e de seus receptores (Tabela 47-1).

Tabela 47-1 Neurotransmissores autônomos e seus receptores

Transmissor	Receptor	Respostas
Noradrenalina	α_1	Estimula a contração do músculo liso das artérias, uretra, trato gastrintestinal, íris (dilatação pupilar), contrações uterinas durante a gravidez, ejaculação; glicogenólise no fígado; secreção glandular (glândulas salivares, glândulas lacrimais)
	α_2	Inibição pré-sináptica da liberação de transmissor das terminações simpáticas e parassimpáticas; estimula a contração em alguns músculos lisos arteriais
	β_1	Aumenta a frequência cardíaca e a força de contração
	β_2	Relaxa a musculatura lisa das vias aéreas e do trato gastrintestinal; estimula a glicogenólise no fígado
	β_3	Estimula a lipólise nos adipócitos; inibe a contração da bexiga
Acetilcolina	Nicotínico	PEPS rápido nos neurônios ganglionares autônomos
	Muscarínico M_1, M_2, M_3	Secreção glandular; músculo esfincter da pupila (constrição pupilar); músculo ciliar (acomodação do cristalino); estimula produção endotelial de NO e vasodilatação; PEPS lento nos neurônios simpáticos; diminuição da frequência cardíaca; inibição pré-sináptica nas terminações colinérgicas; contração da bexiga; secreção da glândula salivar
Neuropeptídeo Y	Y_1, Y_2	Estimula contração arterial e potencia as respostas de receptores α_1-adrenérgicos; inibição pré-sináptica da liberação de transmissor de algumas terminações pós-ganglionares simpáticas
Óxido nítrico	Difunde-se através das membranas; frequentemente estimula a guanilato-ciclase solúvel intracelular	Vasodilatação, ereção peniana e relaxamento da uretra
Peptídeo intestinal vasoativo	VIPAC1, VIPAC2	Secreção glandular e dilatação dos vasos sanguíneos que suprem glândulas
ATP	P_{2X}, P_{2Y}	Excitação rápida e lenta do músculo liso da bexiga, vaso deferente e artérias

ATP, trifosfato de adenosina; PEPS, potencial excitatório pós-sináptico; NO, óxido nítrico.

Além de atuar sobre diferentes receptores em diferentes células pós-sinápticas, um transmissor pode ativar dois ou mais tipos de receptores na mesma célula pós-sináptica. Esse princípio foi descoberto primeiramente nos gânglios simpáticos, nos quais a ACh ativa tanto receptores pós-sinápticos nicotínicos como muscarínicos para produzir simultaneamente um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) rápido e outro lento (Figura 47-5A; e ver Capítulo 13). Em alguns casos, um transmissor pode ativar tanto um receptor pós-sináptico como um receptor nas terminações pré-sinápticas das quais aquele transmissor foi liberado. Tais respostas pré-sinápticas podem tanto reduzir a liberação de transmissor (inibição pré-sináptica) ou aumentá-la (facilitação pré-sináptica). Esse mecanismo, também amplo, foi descoberto nas terminações autônomas com os vasos sanguíneos, onde diferentes tipos de receptores α-adrenérgicos estão expressos em algumas células pré e pós-sinápticas (Figura 47-5B). Essa especialização da transmissão sináptica nos neurônios simpáticos e parassimpáticos proporciona diversidade na regulação da função dos órgãos-alvo.

Atualmente, sabe-se que muitos transmissores são coliberados em uma única sinapse, ativando múltiplos tipos de receptores e contribuindo para a diversidade funcional. Muitos neurônios motores viscerais frequentemente liberam cotransmissores, junto com ACh ou noradrenalina.

Alguns princípios celulares da cotransmissão têm sido, em parte, elucidados em estudos de gânglios simpáticos paravertebrais de rã. Esses gânglios possuem dois grupos principais de neurônios. Os neurônios secretomotores B, que inervam seletivamente glândulas mucosas da pele, e os neurônios vasomotores C, que inervam seletivamente artérias que suprem os músculos esqueléticos e a pele. Além disso, cada grupo celular recebe aferências de um grupo distinto de neurônios pré-ganglionares da medula espinal. Esses tipos celulares diferem entre si, em parte por expressarem neuropeptídeos diferentes. As células pré-ganglionares B expressam seletivamente o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês *calcitonin gene-related peptide*). Os neurônios pré-ganglionares C expressam hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, do inglês *luteinizing hormone-releasing hormone*), também conhecido como hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*), e suas células-alvos expressam neuropeptídeo Y (Figura 47-6A).

A coliberação de LHRH e ACh pelos neurônios C pré-ganglionares foi descoberta em 1979 por Stephen Kuffler com Lily Jan e Yuh Nung Jan. Esse achado ilustrou três princípios gerais, estabelecendo a transmissão sináptica mediada por LHRH como um modelo para outras ações neuropeptidérgicas. Primeiro, os peptídeos podem mediar eventos sinápticos muito lentos, até mesmo mais lentos do

A Acetilcolina
Sinapse ganglionar
ACh
Receptor muscarínico
Receptor nicotínico

B Noradrenalina
Junção neurovascular
Receptor α_2-adrenérgico
Noradrenalina
Receptor α_1-adrenérgico

C Acetilcolina + VIP
Junção secretomotora
Peptídeo intestinal vasoativo
ACh
Receptor VIP
Receptor colinérgico muscarínico

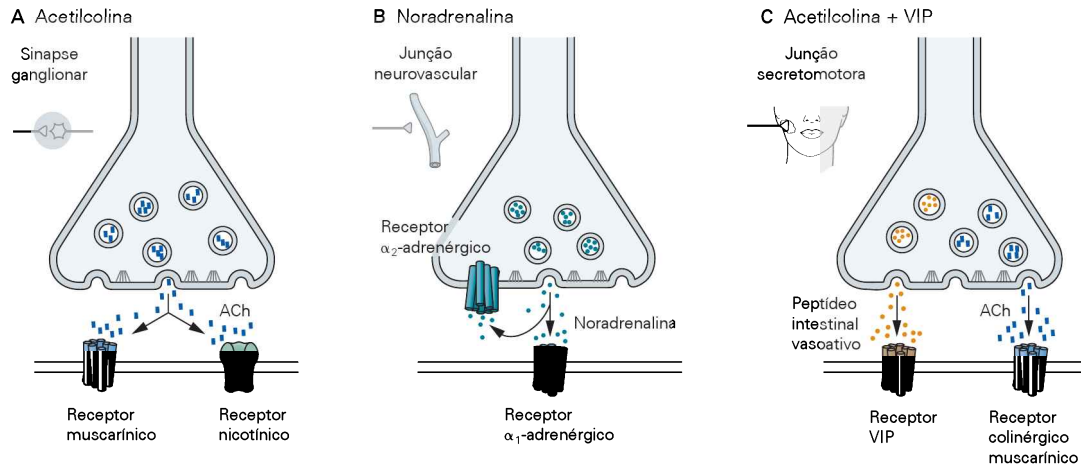



Figura 47-5 Transmissão sináptica no sistema nervoso autônomo periférico.

A. Nos gânglios simpáticos, a ACh pode ativar tanto receptores nicotínicos como muscarínicos para gerar potenciais pós-sinápticos rápidos e lentos, respectivamente.

B. Nas junções neurovasculares, a noradrenalina pode ativar simultaneamente receptores pós-sinápticos α_1-adrenérgicos para produzir vasoconstrição e receptores pré-sinápticos α_2-adrenérgicos para inibir liberação adicional de neurotransmissor.

C. Cotransmissão envolve a coativação de mais de um tipo de receptor por mais de um transmissor. Terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas nas glândulas salivares liberam tanto ACh como peptídeo intestinal vasoativo (**VIP**) para controlar a secreção. Sinapses autônomas com os órgãos-alvo empregam, algumas vezes, combinações mais elaboradas, ativando três ou mais tipos de receptores.

que os resultantes de estimulação de receptor colinérgico muscarínico. Embora os neurônios pré-ganglionares de mamíferos não expressem LHRH, eles liberam outros neuropeptídeos que produzem ações sinápticas lentas similares às descritas para os gânglios simpáticos da rã. Segundo, os peptídeos agem de forma difusa, à distância e, dessa forma, permitem uma comunicação entre os diferentes tipos celulares simpáticos. Embora o LHRH seja liberado por aferências pré-ganglionares às células C que não fazem sinapse com as células B (Figura 47-6A), o peptídeo pode se difundir por muitos micrômetros para ativar receptores LHRH de neurônios B adjacentes. E, por último, transmissores diferentes podem compartilhar vias de sinalização intracelular. Por exemplo, as ações do LHRH se assemelham às respostas excitatórias muscarínicas à ACh nas células B e também as bloqueiam (um processo chamado de *dessensitização por agonista*, ou perda da resposta do receptor pela ligação de um agonista).

Estudos de gânglios simpáticos de rã também ilustram como a liberação pré-ganglionar de ACh pode coativar diferentes formas de respostas muscarínicas (lentas) juntamente com PEPS nicotínicos (rápidos). As respostas muscarínicas incluem um PEPS lento nos neurônios B, um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) lento nos neurônios C e a inibição de liberação de ACh de terminações pré-ganglionares no sistema de células B (Figura 47-6B). Cada um desses eventos resulta da regulação de diferentes canais iônicos. Tanto nos neurônios simpáticos de mamíferos como nos de anfíbios o PEPS lento é mediado pela supressão dos canais de K^+ tipo M dependentes de voltagem pertencentes à família KCNQ (K_v9). O PIPS lento é produzido pela ativação de canais de K^+ retificadores internos regulados por proteínas G (GIRKs, do inglês *G protein-coupled inward-rectifying K^+ channels*) ($K_{ir}3$) e pela inibição pré-sináptica dos canais de Ca^{2+} tipo N dependentes de voltagem ($Ca_v2.2$).

A duração dos eventos sinápticos rápidos e lentos reflete diferenças fundamentais nos mecanismos de sinalização sináptica. Os PEPS desencadeados pelos receptores colinérgicos nicotínicos são breves, duram de 10 a 50 ms devido aos receptores ionotrópicos abrirem diretamente com a ligação do mediador (ver Figura 8-9). Em contrapartida, os eventos sinápticos desencadeados por receptores metabotrópicos – os colinérgicos muscarínicos, os receptores peptidérgicos e adrenérgicos e, ainda, um tipo de receptor purinérgico (P_{2Y}) para trifosfato de adenosina (ATP) – são lentos, demorando de centenas de milissegundos a minutos, pois o receptor e o canal iônico estão acoplados por uma cascata de sinalização com múltiplas etapas de reações (ver Capítulo 11).

As respostas motoras finais determinadas pelas três divisões do sistema nervoso autônomo dependem, também, de propriedades da transmissão sináptica nas junções neuro-efetoras. Estas dependem, especialmente, da identidade dos neurotransmissores pós-ganglionares e dos receptores pré- e pós-sinápticos (Tabela 47-1). A compreensão da farmacologia desses receptores e das vias de sinalização de segundos mensageiros que estes controlam é importante para o tratamento de numerosas condições médicas, como hipertensão, insuficiência cardíaca, asma, enfisema, alergias, disfunção sexual e incontinência.

A cotransmissão na junção neuroefetora também é determinante na resposta motora. A acetilcolina e o pept-

deo intestinal vasoativo (VIP, do inglês *vasoactive intestine peptide*) são frequentemente coliberados de neurônios que controlam a secreção glandular (Figura 47-5C). Nas glândulas salivares, por exemplo, os dois transmissores atuam diretamente para estimular a secreção. O VIP também causa dilatação dos vasos sanguíneos que suprem a glândula. Como os cotransmissores podem ser liberados em proporções variadas que dependem da frequência dos disparos pré-sinápticos, diferentes padrões de atividade podem regular o volume das secreções, seu conteúdo proteico e hídrico e sua viscosidade. Essa regulação ocorre por efeito direto sobre as células glandulares e por efeitos indiretos sobre o fluxo sanguíneo glandular que fornece a água para as secreções.

A resposta autônoma é o produto da cooperação entre as três divisões do sistema nervoso autônomo

Para sobreviver, os animais, inclusive humanos, devem ter uma resposta do tipo "luta-ou-fuga" que prepare um animal para ficar e enfrentar um predador ou que fuja para viver outro dia. Walter Cannon, além de introduzir o conceito de homeostase, também considerou a resposta "luta-ou fuga" como uma função simpática essencial.

Duas importantes ideias fundamentam esta visão. Primeira, o sistema simpático e o parassimpático assumem papéis complementares, até antagonistas; o sistema simpático promove as respostas de alerta, defesa e fuga, enquanto o sistema parassimpático promove comportamentos relacionados à alimentação e à procriação. Segunda, as ações do sistema simpático são difusas; elas influenciam todas as partes do corpo e, uma vez acionadas, podem persistir por algum tempo. Essas ideias estão por trás da expressão popular "muita adrenalina" que resulta de excitação, como uma volta na montanha russa.

Sabe-se, atualmente, que as respostas simpáticas extremas, como a resposta "luta-ou-fuga", podem ter consequências patológicas de longa duração, quando resultam na síndrome conhecida como *transtorno do estresse pós-traumático* (ver Capítulo 63). Esse transtorno foi primeiramente reconhecido em soldados durante a I Guerra Mundial, quando foi referido como "neurose de guerra" (*shell-shock*, termo substituído por "estresse pós-guerra"). Diversas experiências que colocam em risco a vida, desde abuso sexual e violência doméstica até acidentes aéreos, também podem induzir o transtorno do estresse pós-traumático, um transtorno que afeta milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos.

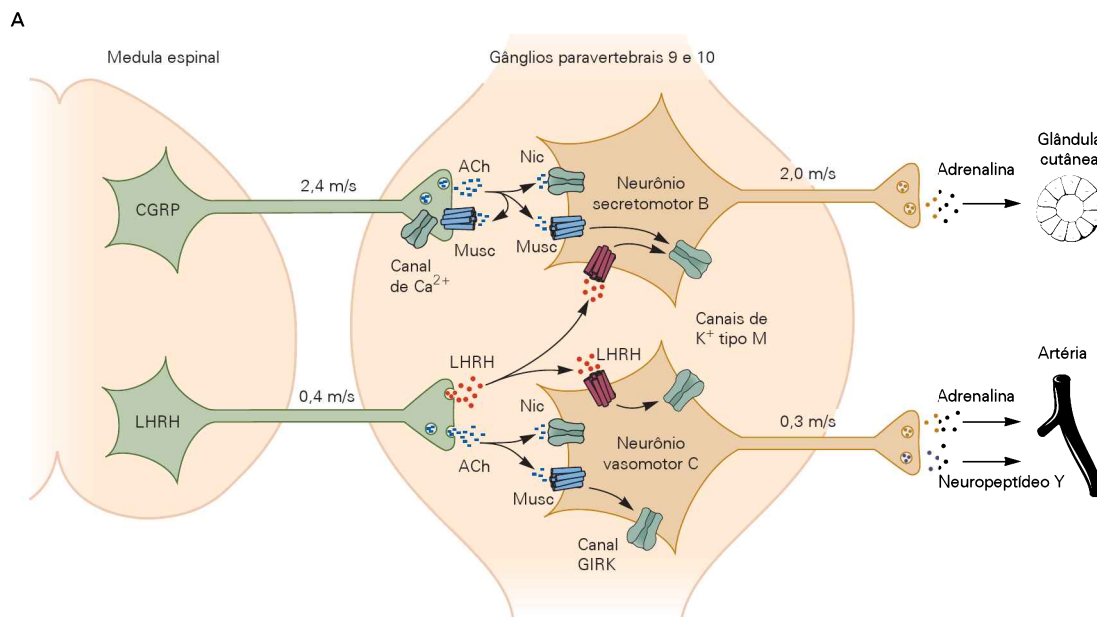
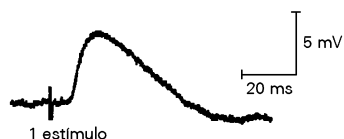
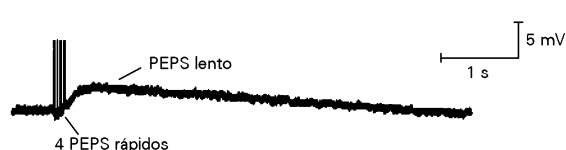
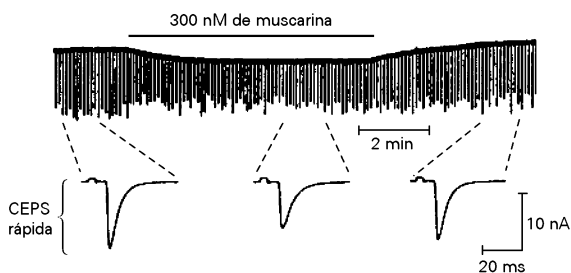
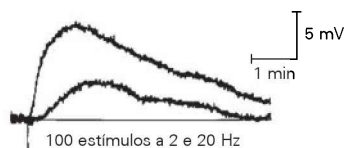
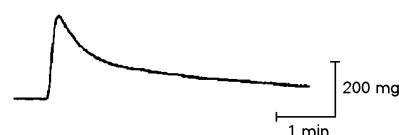
Devido ao fato de o modelo "luta-ou-fuga" presumir papéis antagônicos aos sistemas simpático e parassimpático, o modelo de Cannon levou a uma ênfase exagerada sobre os extremos das respostas viscerais. Na verdade, em situações cotidianas, as diferentes divisões do sistema nervoso autônomo estão intimamente integradas. Além disso, sabe-se hoje que o sistema simpático está organizado de forma menos difusa do que primeiramente previsto por Cannon. Subgrupos de neurônios da divisão simpática controlam alvos específicos e essas vias podem ser ativadas de forma independente.

Figura 47-6 (Página ao lado) **Organização sináptica do sistema simpático paravertebral na rã.** A especialização sináptica dos neurônios que controlam os diferentes alvos periféricos foi estudada nos gânglios simpáticos paravertebrais associados aos segmentos espinais 9 e 10. Esses gânglios de anfíbios também são um sistema-modelo para analisar a cotransmissão sináptica e seu papel na integração sináptica nos gânglios autônomos.

A. Os circuitos secretomotor B e vasomotor C originam-se em segmentos espinais separados, atravessam os mesmos gânglios e controlam diferentes alvos. Além de seus padrões de projeção únicos, os dois tipos celulares coliberam diferentes neuropeptídeos juntamente com a acetilcolina (**ACh**). (**CGRP**, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; **GIRK**, canal de K^+ retificador interno regulado por proteína G; **LHRH**, hormônio liberador do hormônio luteinizante.) (Adaptada, com permissão, de Horn e Stofer, 1989.)

B. Os eventos sinápticos abrangem uma escala de tempo que pode variar 3 mil vezes e diferem nos padrões de estímulos em que são efetivos. **1.** O potencial excitatório pós-sináptico (**PEPS**) nicotínico em todos os neurônios ganglionares é facilmente causado por um único estímulo pré-sináptico e dura 50 ms. **2.** O potencial inibitório pós-sináptico (**PIPS**) muscarínico nos neurônios C é causado pela ativação dos **GIRK**s e é 50 vezes mais lento que o PEPS rápido, podendo mostrar somação durante estimulação repetida. **3.** O neuropeptídeo **LHRH** é liberado pelos neurônios pré-ganglionares C e causa um PEPS muito lento nos neurônios pós-ganglionares B e C devido a sua difusão por todo o gânglio. Observam-se as diferentes escalas de tempo de B_1 a B_3. A liberação do neuropeptídeo é amplificada pela estimulação repetida de alta frequência e produz um PEPS lento que é 60 vezes mais lento do que o PIPS muscarínico. **4.** O PEPS muscarínico nos neurônios B também é lento e ativado de forma máxima por estimulação repetida. **5.** Por último, a ACh liberada pelos neurônios pré-ganglionares B pode se ligar a receptores pré-sinápticos. O funcionamento desses receptores pré-sinápticos pode ser demonstrado por sua ativação com fármacos muscarínicos e pelo registro do efeito sobre correntes excitatórias pós-sinápticas nicotínicas rápidas (**CEPS**) sob fixação de voltagem mediante estimulação do nervo pré-ganglionar. A muscarina produz dois efeitos. O traçado superior mostra a deflexão para baixo da linha de base causada pela ativação de uma corrente pós-sináptica excitatória de entrada lenta; os registros inferiores mostram a diminuição da amplitude da CEPS causada por inibição da ACh liberada dos neurônios pré-ganglionares B. (Reproduzida, com permissão, de Adams e Brown, 1982; reproduzida, com permissão, de Dodd e Horn, 1983; reproduzida, com permissão, de Karila e Horn, 2000; reproduzida, com permissão, de Peng e Horn, 1991; reproduzida, com permissão, de Shen e Horn, 1996.)

C. As consequências da integração sináptica nos gânglios 9 e 10 podem ser estudadas de forma seletiva, estimulando aferências aos neurônios B e C e observando as respostas das glândulas mucosas cutâneas e da aorta abdominal. Um único estímulo pré-ganglionar aplicado na via B ativa as glândulas mucosas (medido por diminuição de voltagem pela pele). Múltiplos estímulos pré-ganglionares aplicados na via C causam vasoconstrição (medido pela tensão muscular). (Reproduzida, com permissão, de Jobling e Horn, 1996; reproduzida, com permissão, de Thorne e Horn, 1997.)

Assim como no sistema motor somático, os reflexos no sistema nervoso autônomo são desencadeados por vias sensoriais e estão hierarquicamente organizados. Os circuitos (alças) de retroalimentação mais simples estão confinados à periferia e à medula espinal, enquanto as alças mais complexas envolvem centros superiores. Um importante aspecto dessa organização é que ela permite coordenação entre as diferentes divisões do sistema nervoso autônomo. A interação entre os diferentes sistemas na resposta autônoma simples é análoga ao papel dos músculos antagonistas na locomoção. Para caminhar, deve-se contrair alternadamente músculos antagonistas que flexionam e estendem uma articulação. De forma similar, os sistemas simpático e parassimpático são frequentemente parceiros na regulação dos órgãos-alvo. Na maioria das situações, desde as ações reflexas mais simples até os

comportamentos complexos, as três divisões periféricas do sistema nervoso autônomo trabalham juntas.

Essa organização é ilustrada com três exemplos: contrações intestinais (peristalse), controle da bexiga (reflexo de micção) e regulação da pressão sanguínea.

Peristaltismo

Os movimentos peristálticos do músculo liso circular normalmente propelem os conteúdos intestinais na direção oral-anal. Esse programa motor coordenado é gerado localmente pela rede neural entérica (Figura 47-4C) e pode ser desencadeado como um reflexo simples por distensão da parede intestinal. O reflexo ativa neurônios motores excitatórios localizados rostrais (oral) ao estímulo e neurônios motores inibitórios caudais (anal) ao estímulo. As conexões sinápticas entre os neurônios motores antagonistas e os neurônios sensoriais estão organizadas de forma que o circuito entérico possa gerar um ciclo de contração e relaxamento que se propague em ondas de contrações unidirecionais.

A informação sensorial necessária para iniciar o reflexo básico se origina e é integrada localmente na rede entérica. Dois grupos de neurônios sensoriais do sistema fornecem retroalimentação adicional aos centros superiores. Um grupo situa-se nos gânglios da raiz dorsal e projeta-se do intestino aos gânglios simpáticos pré-vertebrais e à medula espinal e vias ascendentes. O outro grupo projeta-se pelo nervo vago a neurônios sensoriais no tronco encefálico. Essas vias sinalizam fome e saciedade. Em resposta, o SNC pode incrementar a digestão pelos neurônios eferentes excitatórios parassimpáticos do nervo vago e inibir por eferentes simpáticos inibitórios dos nervos esplâncnicos pré-vertebrais.

Reflexo de micção

O reflexo de micção é outro exemplo de um ciclo fisiológico que resulta da coordenação entre os sistemas simpático e parassimpático. Nesse ciclo, a bexiga é esvaziada pela via parassimpática, que contrai a bexiga e relaxa a uretra. O sistema simpático permite que a bexiga se encha, estimulando a contração da uretra e inibindo a via parassimpática, inibindo, assim, o reflexo de esvaziamento da bexiga. A informação sensorial necessária para esse comportamento é integrada com a eferência motora tanto em nível espinal como supraspinal.

Os componentes espinais do circuito reflexo exercem maior influência durante a fase de enchimento do ciclo da micção, quando predominam os efeitos simpático e motor somático. Quando a bexiga está cheia, sua distensão dispara um sinal sensorial suficiente para ativar o centro pontino da micção. Mecanismos parassimpáticos predominam para esvaziar a bexiga. O controle somático do esfincter externo da uretra, que consiste em músculo estriado, contribui em ambas as fases do ciclo da micção e é um comportamento voluntário que se origina de mecanismos prosencefálicos (Figura 47-7). Os pacientes com lesão na medula espinal cervical ou torácica mantêm o reflexo, mas não o controle voluntário da micção, pois as conexões entre a ponte e a bexiga foram danificadas.

Reflexo barorreceptor

O reflexo barorreceptor é um dos mecanismos mais simples para regulação da pressão sanguínea e um exemplo de controle homeostático pelas vias simpáticas e parassimpáticas. Esse reflexo previne a hipotensão ortostática e o desmaio por ações que compensam os rápidos efeitos hidrostáticos produzidos por mudanças posturais.

Quando uma pessoa que está deitada se levanta, a repentina elevação da cabeça acima do nível do coração causa uma diminuição transitória da pressão sanguínea encefálica, que é rapidamente sentida por barorreceptores do seio carótico no pescoço. Outros sensores de pressão importantes estão localizados no arco da aorta e na circulação pulmonar. Quando os neurônios no bulbo ventrolateral detectam diminuição da atividade aferente barorreceptora decorrente da pressão sanguínea baixa, esses neurônios produzem supressão reflexa da atividade parassimpática e estimulação da atividade simpática. Essas mudanças no tônus autônomo restauram a pressão sanguínea com aumento da frequência cardíaca, da força de contração do miocárdio e da resistência vascular periférica ao fluxo sanguíneo, por meio de vasoconstrição arterial.

Na condição oposta de pressão arterial elevada, o aumento na atividade dos barorreceptores reforça a ação parassimpática inibitória sobre o coração e diminui a ação estimulatória simpática da função cardíaca e da resistência vascular periférica. Em geral, o componente parassimpático do reflexo barorreceptor tem um início mais rápido e ação mais breve do que o componente simpático. Por consequência, a atividade parassimpática é crucial para a resposta rápida dos reflexos barorreceptores, mas menos importante do que a atividade simpática para a regulação da pressão sanguínea a longo prazo.

O controle fisiológico homeostático de funções como pressão sanguínea e temperatura corporal envolve comumente alças de retroalimentação negativa. No reflexo barorreceptor, por exemplo, o disparo dos neurônios sensoriais leva informação sobre a pressão arterial para circuitos bulbares que a utilizam para controlar os comandos descendentes e, desse modo, regular os neurônios simpáticos pré-ganglionares. Essa retroalimentação é dita negativa devido à relação inversa entre a aferência sensorial e a eferência motora funcional: um aumento da pressão sanguínea aumenta a atividade sensorial que diminui o tônus motor simpático, que, então, reduz a pressão arterial.

O referencial biológico (ponto de referência, ou *set point*) e o ganho (eficiência do controlador) são componentes críticos desse tipo de controle, como ocorre na regulação do estado motivacional. O referencial é o alvo (objetivo) da regulação e é análogo ao termostato no mecanismo de controle da temperatura encontrado nos sistemas de aquecimento doméstico. O ganho, como abordado no Capítulo 49, é a amplificação da resposta produzida pela alça de retroalimentação. A matemática da teoria dos sistemas de controle mostra que a precisão e a rapidez da regulação por retroalimentação negativa são estabelecidas pelo ganho da alça ou circuito. Com um ganho maior, o circuito reflexo controlará a pressão com mais eficiência e rapidez (Figura 47-8B). O ganho global do reflexo ba-

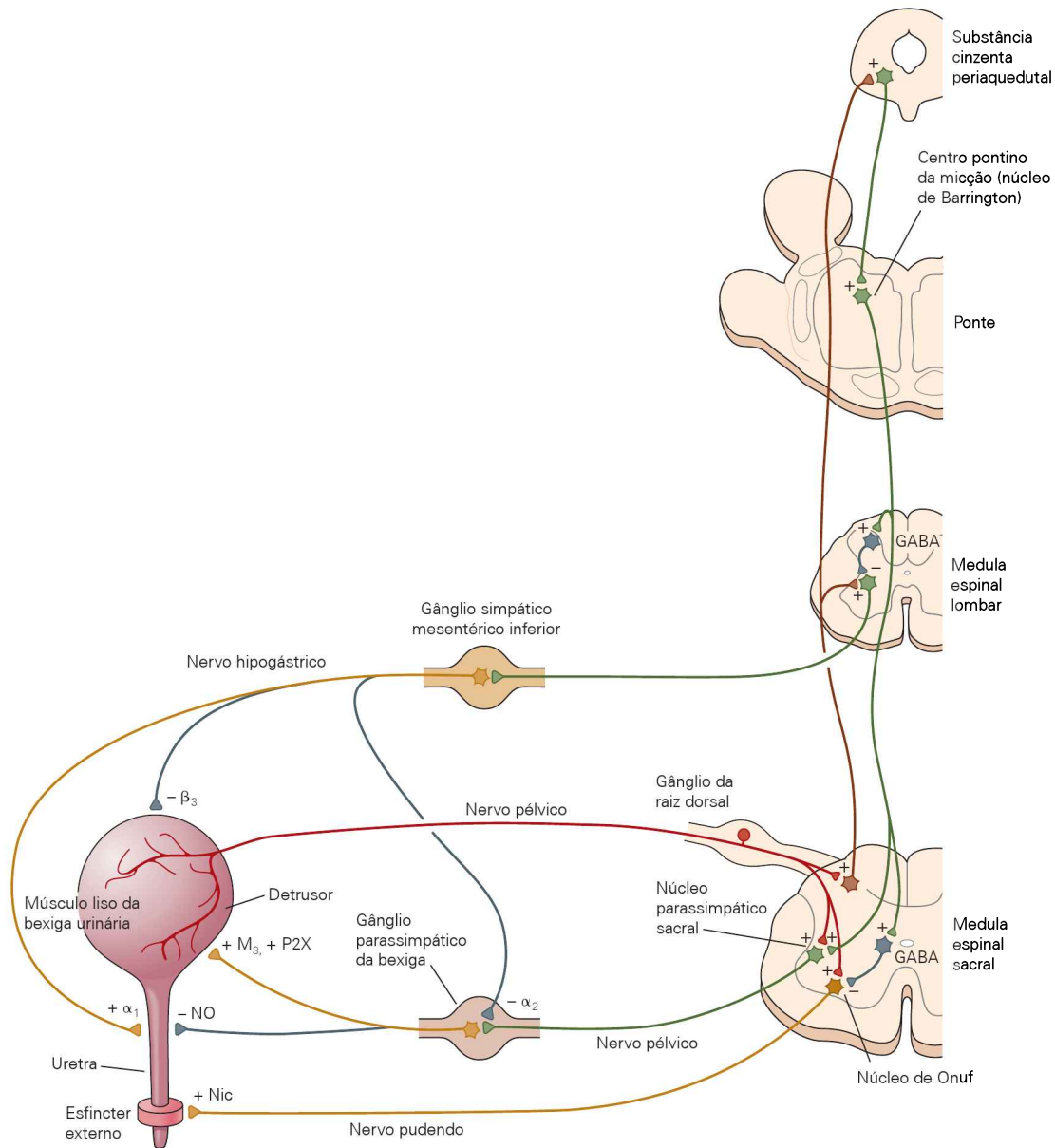



Figura 47-7 O reflexo de micção necessita da interação entre as divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. Quando o volume da bexiga está baixo, o esvaziamento de urina está inibido, porque a atividade da via simpática está maior do que a atividade da via parassimpática. A distensão moderada do músculo detrusor (porção da bexiga que estoca urina) inicia um nível baixo de atividade sensorial, que ativa reflexamente os neurônios pré-ganglionares espinais. O baixo nível resultante da atividade pré-ganglionar é transmitido de maneira eficiente e amplificado pelo gânglio simpático mesentérico inferior, mas filtrado pelo gânglio parassimpático da bexiga devido a diferenças nos padrões de convergência sináptica entre os dois gânglios. A predominância resultante do tônus simpático mantém o detrusor relaxado e a uretra constrita. As fibras pós-ganglionares simpáticas também reduzem a atividade parassimpática inibindo a liberação pré-ganglionar de acetilcolina. Além de seus efeitos sobre a resposta autônoma, os sinais sensoriais são suficientes para manter fechado o esfincter externo da uretra.

Quando o enchimento da bexiga atinge um volume crítico, o aumento relacionado na atividade sensorial alcança um limiar que permite aos impulsos ascenderem ao centro pontino da micção (núcleo de Barrington). A atividade descendente desse núcleo excita ainda mais a resposta parassimpática. O aumento resultante dos disparos pré-ganglionares parassimpáticos promove a somação dos PEPS rápidos e o início dos potenciais de ação pós-sinápticos no gânglio da bexiga, desencadeando o estado "ativado" deste. Durante a fase de esvaziamento, vias descendentes também inibem a resposta simpática e a somática por meio de interneurônios espinais inibitórios. A inibição dos neurônios motores somáticos do núcleo de Onuf provoca o relaxamento e a abertura do esfincter externo. Nesta figura, a medula espinal sacral está aumentada em relação aos outros segmentos. (**GABA**, ácido γ-aminobutírico; **NO**, óxido nítrico; **M_3**, receptor colinérgico muscarínico 3; **nic**, receptor nicotínico; **P2X**, receptor purinérgico.) (Adaptada, com permissão, de DeGroat et al., 1993.)

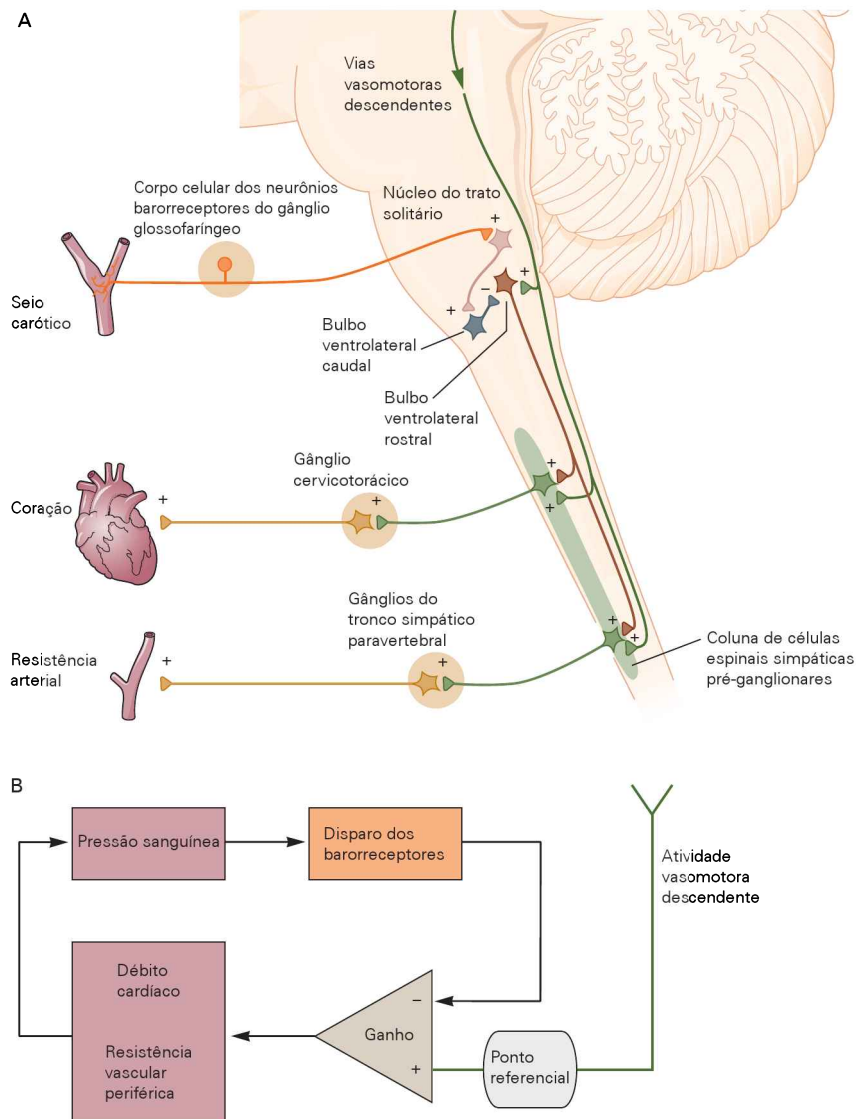



Figura 47-8 O reflexo barorreceptor opera como uma alça de retroalimentação negativa com ganho na resposta.
A. A pressão arterial é sentida pelos barorreceptores, um tipo de neurônio mecanossensível que detecta estiramento, no seio carótico, próximo à base do encéfalo. Após a integração no bulbo, essa informação provê controle por retroalimentação negativa do sistema cardiovascular. O componente simpático do circuito inclui respostas que estimulam a capacidade de bombeamento do coração (resposta cardíaca), aumentando a frequência cardíaca e a força das contrações. O sistema simpático também estimula a contração das artérias periféricas, o que eleva a resistência hidráulica ao fluxo sanguíneo. Em conjunto, os efeitos do aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica elevam a pressão arterial média. As projeções inibitórias da porção caudal à rostral do bulbo ventrolateral criam uma retroalimentação negativa de forma que um aumento na pressão sanguínea inibe a atividade simpática, e a sua diminuição aumenta a atividade simpática. Apesar de terem sido omitidos, para simplificação da figura, os neurônios parassimpáticos do gânglio cardíaco também contribuem para o reflexo, criando uma aferência inibitória ao coração, funcionalmente antagônica à via simpática (ver Figura 49-9B). Durante os reflexos barorreceptores, a atividade parassimpática sobre o coração é aumentada em resposta à hipertensão e diminuída por hipotensão.
B. Os neurônios que intervêm no reflexo barorreceptor operam como um circuito de retroalimentação negativa com ganho na resposta. Pela amplificação da atividade que fornece a sinalização para o controle cardiovascular, os neurônios desse circuito podem regular com muita acurácia a pressão sanguínea. Em um indivíduo saudável com ganho do reflexo de 8, a pressão sanguínea sistêmica pode ser mantida equilibrada a 10% do ponto referencial.

rorreceptor é regulado por: (a) mecanismos celulares no processo de transdução sensorial, (b) pelo processamento dessa informação sensorial no bulbo, (c) nos gânglios simpáticos paravertebrais onde a integração dos PEPS nicotínicos pode produzir ganho atividade-dependente, e (d) nas junções neurovasculares onde a coliberação de neuropeptídeo Y pode potenciar as ações da noradrenalina sobre as artérias.

As funções autônomas e endócrinas são coordenadas por uma rede central do sistema nervoso autônomo centralizada no hipotálamo

As respostas simpáticas e parassimpáticas são coordenadas por uma rede central do sistema nervoso autônomo, uma rede constituída de regiões encefálicas que interage com dois outros sistemas encefálicos para a manutenção da homeostase, para a resposta "luta-ou-fuga" e para a reprodução. Esses outros dois sistemas controlam as respostas endócrinas, especialmente da glândula hipófise, e a expressão do comportamento alimentar e de ingestão hídrica, do comportamento de defesa e do reprodutivo (sexual e parental) comuns a todos os animais. Assim como a rede central autônoma, esses dois sistemas estão amplamente distribuídos no encéfalo, e seus elementos de controle críticos também estão centralizados no hipotálamo.

A informação sensorial visceral geral alcança a rede central autônoma principalmente por meio de dois nervos cranianos (IX e X), que terminam no núcleo do trato solitário, e pelos nervos esplâncnicos abdominais, que terminam na medula espinal (ver Capítulo 45). A informação esplâncnica é transmitida ao encéfalo através do trato espinotalâmico (ver Capítulo 22), o qual vai emitindo ramificações ao longo do trajeto para as várias partes da rede central autônoma, incluindo o núcleo do trato solitário (Figura 47-9A).

O núcleo do trato solitário possui duas funções básicas. Primeira, projeta-se para circuitos no tronco encefálico e na medula espinal que controlam e coordenam os reflexos autônomos. Por exemplo, a sinalização sensorial visceral que chega a este núcleo regula o controle motor vagal do coração e do trato gastrintestinal diretamente. Alguns neurônios do núcleo projetam-se aos neurônios da formação reticular bulbar ventrolateral que controlam a pressão

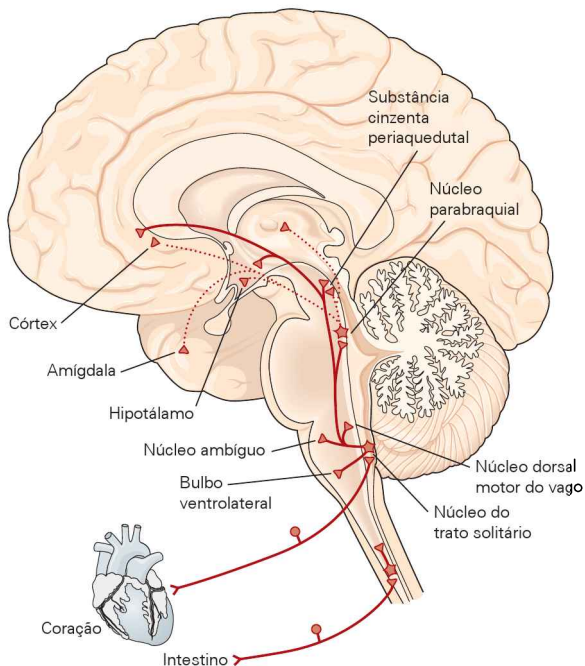
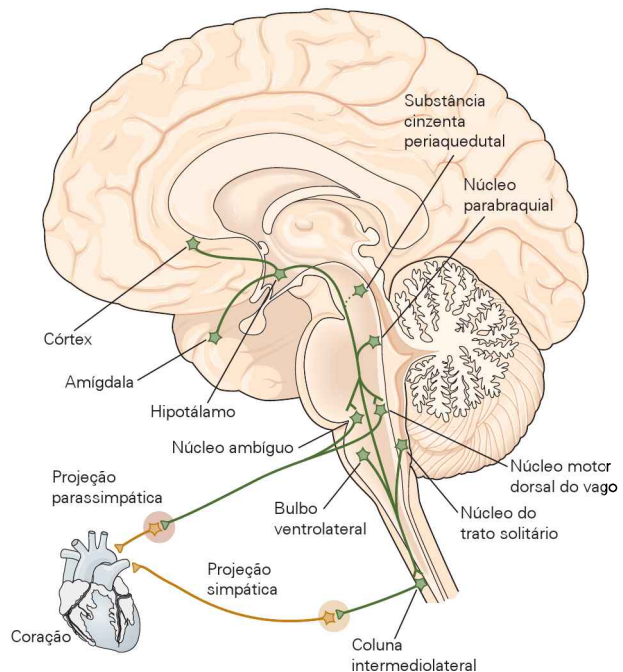



Figura 47-9 A rede autônoma central. Quase todos os grupos celulares ilustrados aqui estão interconectados entre si, formando a rede autônoma central.

A. *Principais vias aferentes*. A informação visceral (**linhas sólidas**) distribui-se no encéfalo partindo do núcleo do trato solitário e das vias espinais ascendentes ativadas pelos nervos esplâncnicos (do intestino, por exemplo). O núcleo do trato solitário distribui essa informação aos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos (núcleo dorsal motor do vago e núcleo ambíguo), às regiões do bulbo ventrolateral que coordenam os reflexos autônomos e respiratórios e às partes mais rostrais da rede autônoma central na ponte (núcleo parabranquial), no mesencéfalo (substância cinzenta periaquedutal) e no prosencéfalo. O núcleo parabraquial também se projeta para muitos dos componentes mais rostrais da rede autônoma central, incluindo os núcleos sensoriais visceral e gustatório do tálamo (**linhas pontilhadas**). Outras vias da medula espinal (não mostradas) também transmitem informação visceral para muitas partes da rede autônoma central, incluindo o núcleo do trato solitário, o núcleo parabraquial, a substância cinzenta periaquedutal, o hipotálamo, a amígdala e o córtex cerebral. Vias da medula espinal projetam-se, ainda, ao núcleo somatossensorial do tálamo (núcleo ventral posterolateral).

B. *Principais vias eferentes*. Todas as vias mostradas aqui (exceto talvez a cinzenta periaquedutal) projetam-se diretamente aos neurônios pré-ganglionares autônomos. No hipotálamo, a parte descendente do núcleo paraventricular e três grupos celulares da área lateral projetam-se densamente a neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos. Outras vias (não mostradas) surgem de certos grupos celulares monoaminérgicos do tronco encefálico, como o grupo A5 noradrenérgico e os serotonérgicos dos núcleos da rafe.

sanguínea por meio da regulação do fluxo sanguíneo de leitos vasculares específicos de forma diferenciada (Figura 47-9B). Segunda função, o núcleo tem projeções ascendentes que integram as respostas autônomas com as neuroendócrinas e comportamentais. Como será visto, o prosencéfalo assume um importante papel nesta coordenação de ordem superior.

O núcleo do trato solitário possui projeções diretas e indiretas ao prosencéfalo. O principal alvo indireto é o *núcleo parabraquial* da ponte, que é importante para as respostas comportamentais mediante informações viscerais e gustatórias. Lesões deste núcleo impedem o aprendizado por condicionamento com estímulos gustatórios. O padrão geral das projeções ascendentes do núcleo parabraquial é notavelmente similar ao das projeções que ascendem do núcleo do trato solitário. Além disso, ambos os núcleos recebem aferências de muitos centros prosencefálicos que integram a rede central autônoma.

A substância cinzenta periaquedutal, que circunda o aqueduto cerebral no mesencéfalo, também recebe aferências da maioria das áreas da rede central autônoma e projeta-se à formação reticular bulbar para desencadear respostas comportamentais e autônomas integradas. Por exemplo, na resposta de defesa "luta-ou-fuga", a substância cinzenta periaquedutal ajuda a direcionar o fluxo sanguíneo do sistema digestório para os membros posteriores, facilitando, assim, a fuga.

As informações sensoriais viscerais e gustatórias são retransmitidas por sinapses no núcleo do trato solitário e no núcleo parabraquial e seguem por axônios que terminam topograficamente em uma parte especializada do tálamo, a parte parvocelular (células pequenas) do núcleo ventral posterior. As projeções parvocelulares às áreas sensoriais viscerais e gustatórias da metade rostral do córtex insular transmitem informação relacionada à fome, plenitude abdominal, boca seca e retenção da respiração. As informações dos nervos esplâncnicos são transmitidas à parte principal do núcleo ventral posterior, que recebe informação somatossensorial (ver Capítulo 22).

A região pré-frontal medial do córtex cerebral é uma região sensório-motora visceral. Esta inclui duas áreas funcionais que interagem entre si. O córtex insular rostral e a extremidade rostromedial do giro do cíngulo (também referidas como áreas infralímbicas e pré-límbicas). A estimulação pode produzir uma variedade de efeitos autônomos, como contrações do estômago e mudanças na pressão sanguínea. Essas áreas sensoriais e motoras viscerais do córtex cerebral enviam projeções descendentes às regiões da rede autônoma central no tronco encefálico, já discutidas. Lesões dessas áreas corticais podem produzir perda de sensações viscerais e gustatórias, bem como uma condição conhecida como abulia, na qual os pacientes apresentam respostas emocionais embotadas aos estímulos externos.

Por fim, regiões viscerais do córtex cerebral, junto com muitas regiões subcorticais da rede autônoma central, também interagem com a amígdala. Vias complexas envolvendo determinados grupos de células da amígdala são responsáveis pelas respostas emocionais condicionadas – aprendizado associativo entre estímulos e comportamentos específicos, acompanhados de respostas autônomas relacionadas. Após um rato aprender que um choque elétrico moderado ocorre logo após um sinal auditivo, esse sinal isolado produzirá aumento da frequência cardíaca e reação de congelamento que, originalmente, eram evocadas apenas pelo choque (ver Capítulo 48). Tais respostas aprendidas são suprimidas por lesões seletivas da região da amígdala que se projeta ao hipotálamo e às porções da rede autônoma central na parte inferior do tronco encefálico (incluindo o núcleo motor do nervo vago).

O hipotálamo integra as respostas autônomas, endócrinas e comportamentais

A transecção do neuroeixo aproximadamente entre o mesencéfalo e o diencéfalo (hipotálamo), sem lesionar o hipotálamo, elimina por completo o comportamento espontâneo. Entretanto, com a remoção de todo o hemisfério cerebral (córtex e núcleos da base) e do tálamo, mantendo o hipotálamo intacto, os animais mantêm a capacidade de comer e beber de forma suficiente para manter o peso corporal, a pressão sanguínea regulada, a temperatura corporal constante, a capacidade de reprodução (apenas nas fêmeas) e de se defender de ameaças do ambiente com respostas comportamentais coordenadas. A única diferença entre os dois procedimentos é se o hipotálamo, e suas vias descendentes, é deixado intacto ou não (Figura 47-10). As funções do hipotálamo (Tabela 47-2) podem ser incrementadas ou eliminadas se determinados sítios forem experimentalmente manipulados.

Neurônios neuroendócrinos magnocelulares controlam a glândula hipófise diretamente

Os neurônios grandes dos núcleos paraventricular e supraóptico (e uns poucos neurônios dispersos entre estes) formam o componente magnocelular do sistema motor neuroendócrino do hipotálamo (Figura 47-11). Os neurônios magnocelulares enviam seus axônios através do trato hipotálamo-hipófise à hipófise posterior, ou *neuro-hipófise* (Figura 47-12). Sob condições normais, cerca de metade dos neurônios neuroendócrinos magnocelulares sintetiza e secreta vasopressina (o hormônio antidiurético) na circulação geral, enquanto a outra metade sintetiza e secreta o hormônio ocitocina, estruturalmente similar à vasopressina (Figura 47-11). Esses hormônios circulam no organismo para controlar a pressão sanguínea, o equilíbrio hídrico, a musculatura lisa uterina e a ejeção do leite.

Na década de 1950, Vincent DuVigneaud descobriu que a vasopressina e a ocitocina são hormônios peptídicos, contendo nove resíduos de aminoácidos (Tabela 47-3). Posteriormente, aprendeu-se que esses peptídeos, assim como outros hormônios peptídicos, são sintetizados no corpo celular como grandes moléculas de pró-hormônios (ver Capítulo 13) e, então, clivados nas vesículas transportadoras derivadas do complexo de Golgi, antes de serem transportadas ao longo do axônio para serem liberados na neuro-hipófise. Os genes para esses peptídeos são similares e provavelmente surgiram por duplicação.

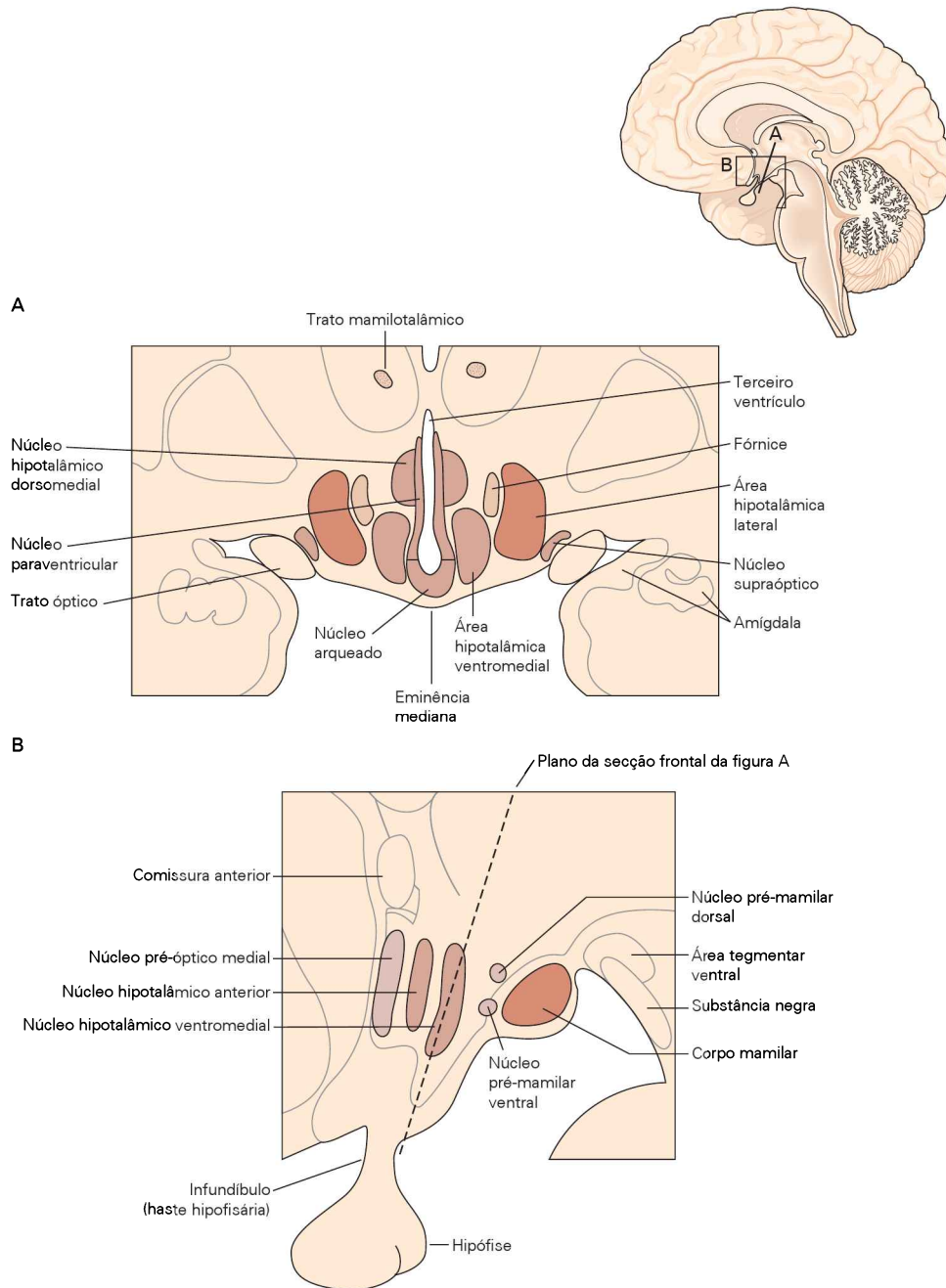



Figura 47-10 A estrutura do hipotálamo.

A. Visão frontal do hipotálamo (secção no plano A mostrada na visão sagital do encéfalo, no canto superior direito). O terceiro ventrículo está na linha média; os núcleos paraventricular, dorsomedial e arqueado são adjacentes ao ventrículo e formam a zona secretora neuroendócrina e região periventricular desse nível de secção. O núcleo ventromedial faz parte da coluna medial de núcleos hipotalâmicos. A área hipotalâmica lateral mostrada é um componente da parte lateral do hipotálamo.

B. Visão sagital (rostrocaudal) da coluna medial dos núcleos hipotalâmicos, mostrando a área tegmentar ventral e a substância negra adjacentes (caudais) no mesencéfalo. A função dos núcleos-chave hipotalâmicos está resumida na Tabela 47-2.

Neurônios neuroendócrinos parvocelulares controlam a glândula hipófise indiretamente

Na década de 1950, Geoffrey Harris propôs que a hipófise anterior, ou *adeno-hipófise*, é regulada indiretamente pelo hipotálamo. Ele mostrou que as veias porta-hipofisárias, que levam o sangue da eminência mediana do hipotálamo à adeno-hipófise, transportam mediadores liberados dos neurônios hipotalâmicos que controlam a secreção dos hormônios da adeno-hipófise (Figura 47-12).

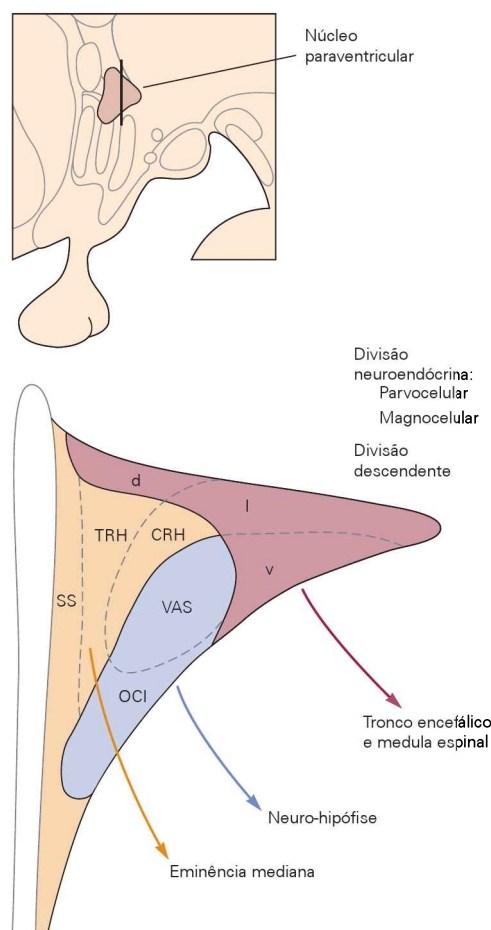
Na década de 1970, Andrew Schally, Roger Guillemin e Wylie Vale determinaram a estrutura de um grupo de hormônios peptídicos hipotalâmicos que controlam a secreção

Tabela 47-2 **O hipotálamo integra respostas comportamentais (motoras somáticas) autônomas e neuroendócrinas envolvidas em seis funções vitais**

1. *Pressão sanguínea e composição eletrolítica.* O hipotálamo regula a sede e a ingestão hídrica, o apetite por sal, o controle autônomo do tônus vasomotor e a liberação de hormônios, como a vasopressina (via núcleo paraventricular).
2. *Metabolismo energético.* O hipotálamo regula a fome e o comportamento alimentar, o controle autônomo da digestão e a liberação de hormônios, como glicocorticoides, hormônio do crescimento e o hormônio estimulador da tireoide (via núcleos arqueado e paraventricular e área hipotalâmica lateral).
3. *Comportamentos reprodutivos (sexual e parental).* O hipotálamo controla a modulação autônoma dos órgãos reprodutivos e a regulação endócrina das gônadas (via núcleos pré-óptico medial, ventromedial e pré-mamilar ventral).
4. *Temperatura corporal.* O hipotálamo influencia o comportamento termorregulatório (busca por ambiente mais quente ou mais frio), controla os mecanismos autônomos de conservação ou perda de calor do corpo e controla a secreção de hormônios que influenciam a taxa metabólica (via região pré-óptica).
5. *Comportamentos de defesa.* O hipotálamo regula a resposta ao estresse e a resposta de luta-ou-fuga mediante ameaças ambientais, como predadores (via núcleos paraventricular, hipotalâmico anterior e pré-mamilar dorsal e área hipotalâmica lateral).
6. *Ciclo sono-vigília.* O hipotálamo regula o ciclo sono-vigília (via um relógio circadiano no núcleo supraquiamático) e os níveis de alerta na vigília (via área hipotalâmica lateral e núcleo tuberomamilar).

Figura 47-11 **O núcleo paraventricular do hipotálamo é um microcosmo de integração neuroendócrina, autônoma e sensório-motora.** São mostradas as três divisões morfofuncionais do núcleo paraventricular. A *divisão neuroendócrina magnocelular* compreende dois grupos neuronais distintos, ainda que parcialmente intermesclados. Esses neurônios normalmente sintetizam vasopressina (**VAS**) e ocitocina (**OCI**) e as liberam dos axônios que se projetam pela porção interna da eminência mediana e terminam na neuro-hipófise. Outra população de neurônios neuroendócrinos magnocelulares está no núcleo supraóptico, na base do prosencéfalo.

A *divisão neuroendócrina parvocelular* inclui três grupos principais de neurônios distintos (embora parcialmente sobrepostos). Os neurônios contendo somatostatina (**SS**) estão concentrados ao longo da parede do terceiro ventrículo; os neurônios contendo o hormônio liberador de tireotrofina (**TRH**) estão concentrados um pouco mais lateralmente; os neurônios contendo o hormônio liberador de corticotrofina (**CRH**) estão concentrados ainda mais lateralmente. Seus axônios terminam na zona externa da eminência mediana, onde liberam seus neuropeptídeos nas veias porta hipotálamo-hipofisárias para controlar a secreção dos hormônios da adeno-hipófise.

A *divisão descendente* possui três partes (dorsal, lateral e ventral) com projeções topograficamente organizadas para o tronco encefálico e a medula espinal. Os axônios terminam em muitas partes da rede autônoma central do tronco encefálico (ver Figura 47-9), na zona marginal (lâmina I) da medula espinal, no núcleo espinal trigeminal e em diversas regiões da formação reticular do tronco encefálico e na substância cinzenta periaquedutal. A divisão descendente modula as eferências (e aferências) autônomas, as aferências nociceptivas e os comportamentos alimentar e de ingestão hídrica. A integração apropriada das respostas neuroendócrinas magnocelulares, neuroendócrinas parvocelulares, autônomas e comportamentais é basicamente mediada mais por aferências externas do que por interneurônios ou pelos extensos colaterais recorrentes dos axônios de neurônios de projeção. Todas as aferências detalhadamente estudadas divergem para mais de uma das divisões funcionais do núcleo paraventricular, terminando, então, em múltiplos tipos de neurônios do núcleo. Os hormônios esteroides e da tireoide na circulação também produzem efeitos seletivos sobre tipos específicos de neurônios do núcleo paraventricular.

dos hormônios de cinco tipos clássicos de células endócrinas da adeno-hipófise. Esses hormônios se diferenciam em duas classes: os hormônios liberadores e os hormônios inibidores da liberação (Tabela 47-4). Apenas um hormônio da adeno-hipófise, a prolactina, está sob controle predominantemente inibitório. Assim, a transecção da haste infundibular hipofisária aumenta a secreção de prolactina, mas causa insuficiência do córtex da suprarrenal, da tireoide, das gônadas e de hormônio do crescimento.

A região secretora neuroendócrina parvocelular está junto da parede do terceiro ventrículo (Figura 47-10A). Uma população de neurônios parvocelulares libera GnRH. Durante a embriogênese, esses neurônios surgem em uma região especializada do epitélio olfatório e migram ao lon-

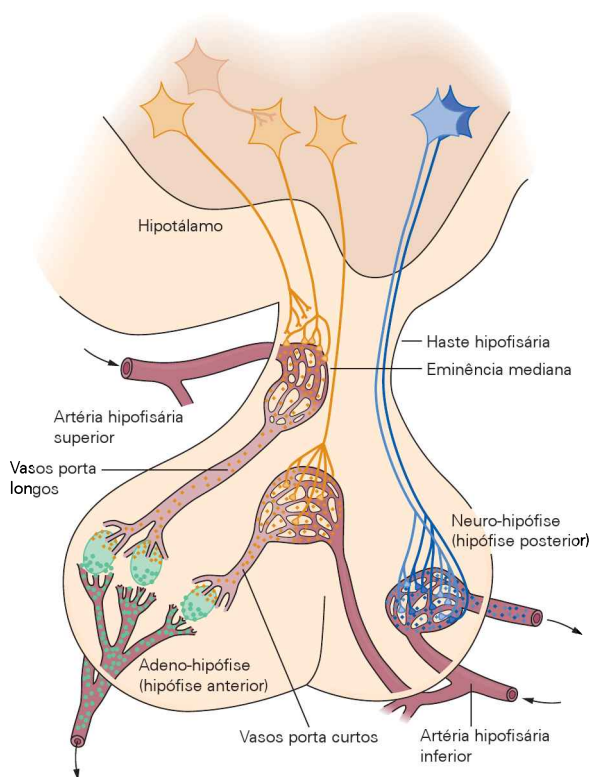



Figura 47-12 O hipotálamo controla a glândula hipófise diretamente e indiretamente por neurônios que secretam liberadores de hormônios. Neurônios do *sistema neuroendócrino magnocelular* (**azul**) enviam seus axônios diretamente para a neuro-hipófise, onde suas terminações liberam os peptídeos vasopressina e ocitocina na circulação geral. Os neurônios do *sistema neuroendócrino parvocelular* (**amarelo**) enviam seus axônios ao sistema de veias porta na eminência mediana e haste hipofisária. Veias porta curtas e longas transportam hormônios hipotalâmicos (peptídeos e dopamina) para a adeno-hipófise, onde estes se ligam aos cinco tipos clássicos de células endócrinas e influenciam a liberação de seus hormônios (ver Figura 47-11). A atividade eferente dos neurônios neuroendócrinos é regulada, em grande parte, por aferências de outras regiões do encéfalo. (Reproduzida, com permissão, de Reichlin, 1978; e Gay, 1972.)

go do nervo terminal, entram na base do encéfalo e finalmente circundam o limite rostral do terceiro ventrículo. É notável que apenas cerca de mil neurônios GnRH controlam todos os aspectos da fisiologia e do comportamento reprodutivos.

A maioria dos demais neurônios neuroendócrinos parvocelulares é excepcionalmente importante para a regulação do metabolismo. Essa população situa-se nos núcleos paraventricular e arqueado e em uma pequena região periventricular entre estes núcleos (Figuras 47-10 e 47-12). Conjuntos distintos de neurônios liberam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês *corticotrofin-releasing hormone*), hormônio liberador de tireotrofina (TRH, do inglês *thyrotropin-releasing hormone*) ou somatostatina (ou hormônio inibidor da liberação do hormônio do crescimento). O grupo de neurônios CRH do núcleo paraventricular controla a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*) da adeno-hipófise, o qual, por sua vez, controla a liberação de cortisol (glicocorticoides) do córtex da suprarrenal. Esse grupo de neurônios CRH é a "via final comum" para todas as respostas de estresse mediadas centralmente.

O núcleo arqueado contém dois grupos importantes de neurônios neuroendócrinos parvocelulares. Um grupo libera o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, do inglês *growth hormone-releasing hormone*) e o outro libera dopamina, que inibe a secreção de prolactina. Alguns dos neurônios dopaminérgicos estão distribuídos dorsalmente até o núcleo paraventricular.

Os axônios de todos esses neurônios neuroendócrinos parvocelulares seguem pelo trato hipotálamo-hipofisário e terminam em uma parte especializada do infundíbulo da hipófise, a eminência mediana (Figura 47-12). A liberação de vários fatores hipofisiotróficos ocorre em uma região de alças de capilares fenestrados na zona externa da eminência mediana. As alças capilares estão na extremidade proximal do sistema porta hipotálamo-hipófise de veias que levam esses neuro-hormônios à adeno-hipófise, onde se ligam a receptores cognatos de cinco tipos diferentes de células endócrinas (Figura 47-11).

Visão geral

As três divisões do sistema nervoso autônomo formam um sistema motor integrado que atua em paralelo com os sistemas motores somático e neuroendócrino para manter a homeostase. Embora de início visto como um sistema que exerce um controle difuso sobre seus alvos, trabalhos recentes têm evidenciado o controle notavelmente especializado dos neurônios do sistema nervoso autônomo sobre os diferentes alvos e que durante os diferentes comportamentos subgrupos funcionais de neurônios autônomos podem ser seletivamente ativados.

A convergência sináptica e a cotransmissão permitem que os gânglios autônomos operem sob diferentes modos: como retransmissores, filtros ou amplificadores de atividade pré-ganglionar. Mesmo os mais simples reflexos in-

Tabela 47-3 Hormônios da neuro-hipófise

Nome	Estrutura	Função
Vasopressina	H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2	Vasoconstrição, reabsorção de água pelo rim (os dois resíduos de Cys formam uma ponte S-S)
Ocitocina	H-Cys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH_2	Contração uterina e ejeção do leite (os dois resíduos de Cys formam uma ponte S-S)

Tabela 47-4 Substâncias hipotalâmicas que estimulam ou inibem a liberação dos hormônios da adeno-hipófise

Substância hipotalâmica	Hormônio da adeno-hipófise
Estimuladores:	
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Tireotrofina (TSH), prolactina (PRL)
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), β-lipotrofina
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	Hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH)
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Hormônio do crescimento (GH)
Inibidores:	
Hormônio inibidor da prolactina (PIH), dopamina	Prolactina
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GIH; somatostatina)	Hormônio do crescimento, tireotrofina

testinais, da bexiga urinária ou do sistema cardiovascular envolvem a integração de informação sensorial e coordenação de funções antagonistas.

Aferentes sensoriais viscerais são reguladores importantes das respostas motoras, e o núcleo do trato solitário no bulbo é a estação de retransmissão sináptica mais importante para que a informação sensorial visceral alcance os demais componentes da rede central de controle autônomo. O hipotálamo integra as respostas autônomas, neuroendócrinas e comportamentais somáticas, que podem ser moduladas por sinais de entrada, possivelmente, de todas as partes do sistema nervoso.

Ao longo dos últimos cem anos, a neurociência do sistema nervoso autônomo tem influenciado o desenvolvimento de muitos conceitos gerais de transmissão sináptica – desde as primeiras descobertas de neurotransmissores às primeiras descobertas de cotransmissores – como também tem proporcionado amplo impacto na medicina. Muitos dos fármacos mais comumente prescritos atuam no sistema nervoso autônomo e em seus tecidos-alvo.

Na atual situação de envelhecimento da população, é importante salientar que muitos dos sinais e sintomas associados à idade avançada são de origem visceral. Considera-se quantas pessoas são afetadas por doenças cardiovasculares, metabólicas e digestivas e com problemas da função urogenital.

Um desafio muito estimulante para o futuro será, portanto, compreender em maior detalhe como a rede autônoma central pode ser manipulada terapeuticamente para superar a perda de funções autônomas periféricas. Isso precisará de interação estreita entre as comunidades de cientistas que estudam mecanismos autônomos centrais e periféricos. Um segundo desafio importante será revelar os elos, ainda misteriosos, entre motivação, emoção, função autônoma, estresse e transtornos neuropsiquiátricos. Combinando os atuais avanços na biologia molecular, genética e modelos computacionais, superar esses desafios parece agora possível.

John P. Horn
Larry W. Swanson

Leituras selecionadas

Canteras NS. 2002. The medial hypothalamic defensive system: hodological organization and functional implications. Pharmacol Biochem Behav 71:481–491.

Fadel PJ. 2008. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. Med Sci Sports Exerc 40:2055–2062.

Grill HJ, Norgren R. 1978. Neurological tests and behavioral deficits in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. Brain Res 143:299–312.

Guillemin R. 1978. Control of adenohypophysial functions by peptides of the central nervous system. Harvey Lect 71:71–131.

Guyenet PG. 2006. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335–346.

Jan LY, Jan YN. 1982. Peptidergic transmission in sympathetic ganglia of the frog. J Physiol (London) 327:219–246.

Jänig W. 2006. *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System*. New York: Cambridge University Press.

Saper CB, Chou TC, Scammell TE. 2001. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 24:726–731.

Sawchenko PE. 1998. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: the anatomists weigh in. J Comp Neurol 420:435–441.

Swanson LW. 1986. Organization of mammalian neuroendocrine system. In: FE Bloom (ed). *Handbook of Physiology, The Nervous System*, Vol IV, pp. 317–363. Baltimore: Waverly Press.

Wheeler DW, Kullmann PHM, Horn JP. 2004. Estimating use-dependent synaptic gain in autonomic ganglia by computational simulation and dynamic-clamp analysis. J Neurophysiol 92:2659–2671.

Referências

Adams PR, Brown DA. 1982. Synaptic inhibition of the M-current: slow excitatory post-synaptic potential mechanism in bullfrog sympathetic neurones. J Physiol 332:263–272.

Andersson PO, Bloom SR, Edwards AV, Jarhult J. 1982. Effects of stimulation of the chorda tympani in bursts on submaxillary responses in the cat. J Physiol 322:469–483.

Bernard C. 1957. *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*. New York: Dover.

Blessing WW. 1997. *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York: Oxford University Press.

Brookes SJ. 2001. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. Anat Rec 262:58–70.

Burnstock G. 2006. Historical review: ATP as a neurotransmitter. Trends Pharmacol Sci 27:166–176.

Cannon WB. 1939. *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.

DeGroat WC, Booth AM, Yoshimura N. 1993. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: CA Maggi (ed). *Nervous Control of the Urogenital System*, pp. 227–348. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers.

Dodd J, Horn JP. 1983. Muscarinic inhibition of sympathetic C neurons in the bullfrog. J Physiol 334:271–291.

Ebbesson SO. 1968. Quantitative studies of superior cervical sympathetic ganglia in a variety of primates including man. I. The ratio of preganglionic fibers to ganglionic neurons. J Morphol 124:117–132.

Forger NG, Breedlove SM. 1987. Motoneuronal death during human fetal development. J Comp Neurol 264:118–122.

Furness JB, Costa M. 1980. Types of nerves in the enteric nervous system. Neurosci 5:1–20.

Furness JB, Jones C, Nurgali K, Clerc N. 2004. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. Prog Neurobiol 72:143–164.

Gay VL. 1972. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. Fertil Steril 23:50–63.

Gershon M. 1998. *The Second Brain*. New York: Harper Collins.

Gibbins I. 2003. Peripheral autonomic pathways. In: G Paxinos, JK Mai (eds). *The Human Nervous System*, pp. 134–189. San Diego, CA: Academic Press.

Horn JP, Stofer WD. 1988. Spinal origins of preganglionic B and C neurons that innervate paravertebral sympathetic ganglia nine and ten of the bullfrog. J Comp Neurol 268:71–83.

Horn JP, Stofer WD. 1989. Preganglionic and sensory origins of calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivities in bullfrog sympathetic ganglia. J Neurosci 9:2543–2561.

Karila P, Horn JP. 2000. Secondary nicotinic synapses on sympathetic B neurons and their putative role in ganglionic amplification of activity. J Neurosci 20:908–918.

Jänig W, McLachlan EM. 1992. Specialized functional pathways are the building blocks of the autonomic nervous system. J Auton Nerv Syst 41:3–13.

Jobling P, Horn JP. 1996. In vitro relation between preganglionic sympathetic stimulation and activity of cutaneous glands in the bullfrog. J Physiol 494:287–296.

Kilduff TS, Peyron C. 2000. The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. Trends Neurosci 23:359–365.

Kullmann PH, Horn JP. 2006. Excitatory muscarinic modulation strengthens virtual nicotinic synapses on sympathetic neurons and thereby enhances synaptic gain. J Neurophysiol 96:3104–3113.

Langley JN. 1921. *The Autonomic Nervous System*. Cambridge: W Heffer.

Lichtman JW. 1980. On the predominantly single innervation of submandibular ganglion cells in the rat. J Physiol 302:121–130.

Loewy AD, Spyer KM. 1990. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford University Press.

Lundberg JM, Rudehill A, Sollevi A, Fried G, Wallin G. 1989. Co-release of neuropeptide Y and noradrenaline from pig spleen in vivo: importance of subcellular storage, nerve impulse frequency and pattern, feedback regulation and resupply by axonal transport. Neurosci 28:475–486.

McLachlan E. 1995. *Autonomic Ganglia*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers.

McLachlan EM, Davies PJ, Häbler HJ, Jamieson J. 1997. On-going and reflex synaptic events in rat superior cervical ganglion cells. J Physiol 501:165–181.

McLachlan EM, Meckler RL. 1989. Characteristics of synaptic input to three classes of sympathetic neurone in the coeliac ganglion of the guinea pig. J Physiol 415:109–129.

Peng Y-y, Horn JP. 1991. Continuous repetitive stimuli are more effective than bursts for evoking LHRH release in bullfrog sympathetic ganglia. J Neurosci 11:85–95.

Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. 2001. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. Brain Res Rev 38:247–289.

Reichlin S. 1978. The hypothalamus: introduction. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 56:1–14.

Ricardo JA, Koh ET. 1978. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. Brain Res 153:1–26.

Scher AM, O'Leary DS, Sheriff DD. 1991. Arterial baroreceptor regulation of peripheral resistance and of cardiac performance. In: PB Persson, HR Kirchheim (eds). *Baroreceptor Reflexes: Integrative Functions and Clinical Aspects*, pp. 75–125. Berlin: Springer-Verlag.

Shen WX, Horn JP. 1996. Presynaptic muscarinic inhibition in bullfrog sympathetic ganglia. J Physiol 491:413–421.

Simerly RB. 2002. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. Annu Rev Neurosci 25:507–536.

Swanson LW. 2000. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. Brain Res 886:113–164.

Tanev K. 2003. Neuroimaging and neurocircuitry in post-traumatic stress disorder: what is currently known? Curr Psychiatry Rep 5:369–383.

Thorne R, Horn JP. 1997. Role of ganglionic cotransmission in sympathetic control of the isolated bullfrog aorta. J Physiol 498:201–214.

Tompkins JD, Ardell JL, Hoover DB, Parsons RL. 2007. Neurally released pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances guinea pig intrinsic cardiac neuron excitability. J Physiol 582:87–93.

Tucker P, Trautman R. 2000. Understanding and treating PTSD: past, present and future. Bull Menninger Clin 64:A37–A51.

Wang FB, Holst MC, Powley TL. 1995. The ratio of pre- to postganglionic neurons and related issues in the autonomic nervous system. Brain Res Rev 21:93–115.

Zhang H, Craciun LC, Mirshahi T, Rohacs T, Lopes CM, Jin T, Logothetis DE. 2003. PIP(2) activates KCNQ channels, and its hydrolysis underlies receptor-mediated inhibition of M currents. Neuron 37:963–975.

48

Emoções e sentimentos

A moderna busca pelo encéfalo emocional teve início no final do século XIX

A amígdala surgiu como uma região crucial de regulação nos circuitos das emoções

Estudos de condicionamento de esquiva foram os primeiros a implicar a amígdala nas respostas de medo

O condicionamento pavloviano é intensamente utilizado nos estudos acerca da contribuição da amígdala para o medo aprendido

A amígdala tem sido implicada no medo não condicionado (inato) em animais

A amígdala também é importante para o medo nos humanos

A amígdala está envolvida em emoções positivas em animais e em humanos

Outras áreas encefálicas contribuem para o processamento emocional

Os correlatos neurais dos sentimentos estão começando a ser compreendidos

Visão geral

JÚBILO, COMPAIXÃO, TRISTEZA, MEDO e raiva são exemplos de emoções. Esses estados têm um enorme impacto no comportamento humano. Mas o que é, exatamente, uma emoção? Infelizmente, o termo *emoção* é utilizado, comumente e de forma confusa, de duas formas. Algumas vezes, refere-se a respostas fisiológicas a certos tipos de estímulos; quando em perigo, os músculos ficam tensos e o coração bate rapidamente, e o indivíduo também pode sentir-se amedrontado. Mas esse termo também se refere a experiências conscientes, denominadas *sentimentos*, que frequentemente (mas não sempre) acompanham essas respostas do organismo. É preciso distinguir consistentemente esses dois estados.

Neste capítulo, utiliza-se o termo *emoção* para se referir ao primeiro desses dois estados: o conjunto de respostas fisiológicas que ocorre mais ou menos inconscientemente quando o encéfalo detecta certas situações desafiadoras. Essas respostas fisiológicas automáticas ocorrem tanto no encéfalo quanto no resto do corpo. No encéfalo, envolvem mudanças nos níveis de alerta e nas funções cognitivas, como atenção, processamento da memória e estratégias de decisão. No restante do corpo, envolvem respostas endócrinas, autônomas e musculoesqueléticas (ver Capítulo 47). Utiliza-se o termo *sentimento* para se referir à experiência consciente dessas alterações somáticas e cognitivas. Em certo sentido, os sentimentos são significados que o encéfalo cria para representar os fenômenos fisiológicos gerados pelo estado emocional.

Em suma, emoções são respostas comportamentais e cognitivas automáticas, geralmente inconscientes, disparadas quando o encéfalo detecta um estímulo significativo, positiva ou negativamente carregado. Sentimentos são as percepções conscientes das respostas emocionais.

As reações emocionais têm sido conservadas ao longo da evolução das espécies. As respostas comportamentais, que em geral são chamadas de respostas emocionais, são encontradas em organismos muito simples, que podem não ter consciência e, assim, não têm sentimentos. Uma célula bacteriana pode detectar substâncias nocivas e substâncias úteis e responder a elas adaptativamente. De fato, todos os organismos devem ter tal capacidade para sobreviver e prosperar.

Alguns estímulos – objetos, animais ou situações – disparam emoções automaticamente, mesmo na ausência de experiência. Sobre esses estímulos, diz-se que têm *competência emocional*. Além disso, alguns objetos e eventos, que seriam de outra forma insignificantes, e que ocorrem em conjunto com estímulos emocionalmente competentes, podem adquirir significado emocional pelo aprendizado associativo. Desse modo, enquanto estímulos emocionalmente competentes são naturalmente significativos (p. ex., dolorosos ou deliciosos), outros objetos e eventos adquirem competência emocional por suas associações com estímulos emocionalmente competentes.

Quando o encéfalo detecta tais estímulos emocionalmente competentes, envia comandos a redes que controlam as glândulas endócrinas, o sistema nervoso autônomo e o sistema musculoesquelético (Figura 48-1). O sistema endócrino é responsável pela secreção de hormônios na corrente sanguínea e por sua regulação, hormônios esses que afetam tecidos do organismo e também o encéfalo. O sistema nervoso autônomo medeia alterações nos sistemas de controle fisiológico do organismo, incluindo o sistema cardiovascular e tecidos e órgãos viscerais na cavidade abdominal (ver Capítulo 47). O sistema motor esquelético medeia a manifestação de comportamentos, como congelamento, fuga ou luta e certas expressões faciais. Juntos, esses três sistemas controlam a expressão fisiológica dos estados emocionais.

As alterações autônomas e endócrinas envolvidas nos estados emocionais são parte dos mecanismos de regulação homeostática do organismo, que são acionados sempre que o corpo é confrontado com estímulos com carga intrínseca. De fato, a resposta do organismo a uma emoção forte não é tão diferente da resposta a alterações em outros estados capazes de propelir à ação ou de alterações em outros processos reguladores do organismo, como fome, sede, sexo e sono ou da resposta à dor ou às mudanças no metabolismo do organismo que ocorrem durante o exercício intenso. Esses mecanismos reguladores são mediados principalmente por estruturas subcorticais – amígdala, estriado, hipotálamo e tronco encefálico (ver Capítulo 47).

A maioria dos estados emocionais pode ser observada, seja direta (p. ex., nas expressões faciais ou pela expressão de outros comportamentos) ou indiretamente, com a utilização de testes psicofisiológicos ou neurofisiológicos ou medidas endócrinas. Assim, muitas respostas emocionais são mensuráveis, e suas bases neurobiológicas podem ser investigadas objetivamente, tanto em seres humanos quanto em animais experimentais. Por outro lado, a mensuração de sentimentos subjetivos é um desafio maior e pode ser realizada na prática apenas em humanos.

O capítulo inicia com uma discussão dos antecedentes históricos da moderna pesquisa neurocientífica acerca da emoção. Após, são descritos os circuitos neurais e os mecanismos celulares que são subjacentes à emoção mais bem estudada – o medo. Por fim, considera-se como o encéfalo processa emoções sociais complexas e sentimentos conscientes.

A moderna busca pelo encéfalo emocional teve início no final do século XIX

As modernas tentativas de compreender as emoções iniciaram em 1890, quando William James, o fundador da psicologia norte-americana, perguntou: Qual a natureza do medo? Uma pessoa corre do urso porque tem medo ou tem medo porque corre? James propôs que o sentimento consciente do medo é uma consequência das emoções, das alterações que ocorrem no organismo durante o ato de fugir – tem medo porque corre.

De acordo com James, cada sentimento (medo, júbilo, raiva) resulta de seu próprio padrão peculiar de expressão emocional, ou assinatura corporal, controlado por conexões descendentes do córtex cerebral. Um sentimento surge quando a expressão corporal daquela resposta emocional penetra a consciência. A *teoria da retroalimentação periférica* de James derivou do conhecimento do encéfalo na época, que estabelecia que o córtex tinha áreas devotadas ao movimento e às sensações (Figura 48-2). Pouco se sabia acerca de áreas específicas do encéfalo responsáveis por emoção e sentimento.

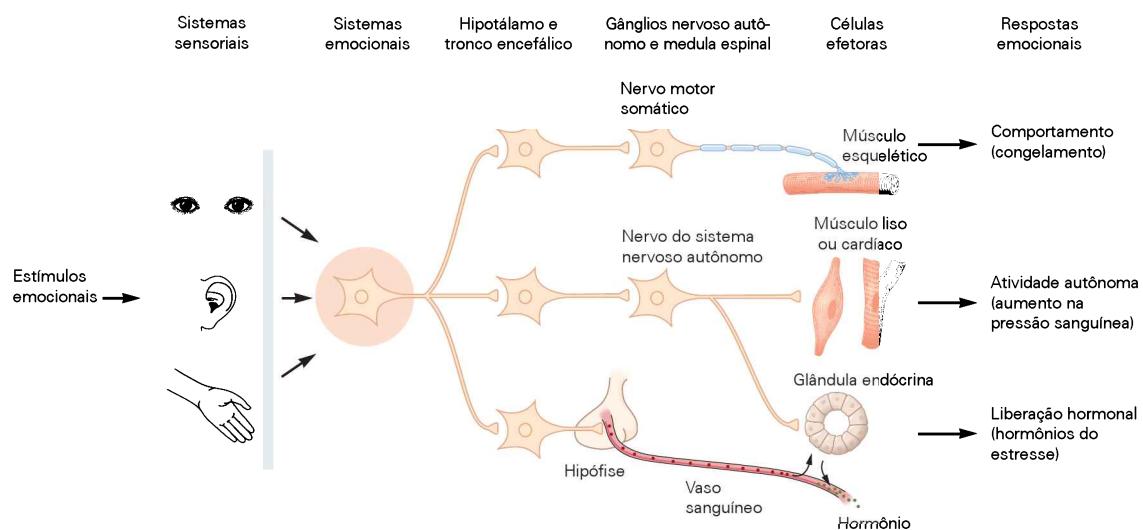



Figura 48-1 Controle neural das respostas emocionais a estímulos externos. Estímulos externos processados pelos sistemas sensoriais convergem em sistemas de processamento emocional. Se os estímulos são emocionalmente salientes, sistemas da emoção, como a amígdala, são ativados. Sinais de saída dos sistemas que processam a emoção para regiões hipotalâmicas e do tronco encefálico ativam células efetoras que controlam a expressão das respostas fisiológicas, incluindo ação musculoesquelética, atividade do sistema nervoso autônomo e liberação hormonal. A figura mostra algumas respostas associadas ao medo.

Teoria da retroalimentação periférica
Sentimento
Córtex sensorial
Córtex motor
Estímulo emocional
Resposta corporal

Teoria central
Sentimento
Córtex cerebral
Estímulo emocional
Tálamo
Hipotálamo
Resposta corporal

Circuito de Papez
Sentimento
Córtex sensorial
Córtex cingulado
Hipocampo
Tálamo anterior
Estímulo emocional
Tálamo
Hipotálamo
Resposta corporal

Figura 48-2 Primeiras teorias acerca do cérebro emocional. (Adaptada, com permissão, de LeDoux 1996.)

Teoria da retroalimentação periférica de William James. James propôs que estímulos emocionalmente competentes processados nos sistemas sensoriais eram transmitidos ao córtex motor, produzindo respostas emocionais no organismo. O córtex seria retroalimentado com sinais que transmitiriam informação sensorial a respeito das respostas do organismo. O processamento cortical dessa retroalimentação sensorial seria o "sentimento", de acordo com James.

Teoria central de Cannon-Bard. Walter Cannon e Philip Bard propuseram que as emoções poderiam ser explicadas via processos que ocorrem dentro do sistema nervoso central. Em seu modelo, a informação sensorial seria transmitida ao tálamo, onde seria então, retransmitida para o hipotálamo e para o córtex cerebral. O hipotálamo avaliaria a qualidade emocional do estímulo, e suas conexões descendentes para o tronco encefálico e para a medula espinal originariam as respostas emocionais. As vias talamocorticais originariam os sentimentos conscientes.

Circuito de Papez. James Papez ampliou a teoria de Cannon-Bard, adicionando especificidade anatômica. A região cortical que receberia aferências hipotalâmicas para o surgimento de sentimentos seria o córtex cingulado. Os sinais de saída do hipotálamo alcançariam o cingulado via tálamo anterior, e as eferências do cingulado alcançariam o hipotálamo via hipocampo.

Na virada do século XX, pesquisadores descobriram que os animais ainda eram capazes de respostas emocionais após a total remoção dos hemisférios cerebrais, sugerindo que alguns aspectos das emoções são mediados por regiões subcorticais. O fato de que a estimulação elétrica do hipotálamo podia determinar respostas autônomas similares àquelas que ocorrem como respostas emocionais no animal intacto sugeriu a Walter B. Cannon que o hipotálamo poderia ser uma região-chave no controle das respostas de luta ou fuga e de outras emoções.

Na década de 1920, Cannon demonstrou que a transecção do encéfalo acima do nível do hipotálamo (por meio de um corte que separa o córtex e o tálamo do hipotálamo e de outras áreas mais abaixo, no encéfalo) produzia um animal que ainda era capaz de expressar raiva. No entanto, uma transecção abaixo do hipotálamo, separando apenas o tronco encefálico e a medula espinal, eliminava reações coordenadas de raiva natural. Isso implicava claramente o hipotálamo nas reações emocionais. Cannon denominou tais reações mediadas pelo hipotálamo "raiva simulada" (*sham*), pois, nesse caso, não eram recebidos sinais de entrada de áreas corticais, que ele considerava cruciais para a experiência emocional (Figura 48-3).

Cannon e seu aluno Phillip Bard propuseram uma teoria bastante influente da emoção, centrada no hipotálamo e no tálamo. De acordo com essa teoria, a informação sensorial processada no tálamo seria enviada tanto ao hipotálamo quanto ao córtex cerebral. As projeções para o hipotálamo produziriam respostas emocionais (via conexões com o tronco encefálico e a medula espinal), enquanto as projeções para o córtex cerebral produziriam os sentimentos conscientes (Figura 48-2). Essa teoria implicaria ser o hipotálamo o responsável pela avaliação do encéfalo quanto ao significado emocional dos estímulos externos e que as reações emocionais dependeriam de sua estimativa.

Em 1937, James Papez ampliou a teoria de Cannon-Bard. Como Cannon e Bard, Papez propôs que a informação sensorial do tálamo seria enviada para o hipotálamo. A partir daí, conexões descendentes para o tronco encefálico e a medula espinal originariam as respostas emocionais, e conexões ascendentes para o córtex cerebral originariam os sentimentos. No entanto, Papez ampliou os circuitos neurais dos sentimentos consideravelmente além da teoria de Cannon-Bard, interpondo um novo conjunto de estruturas entre o hipotálamo e o córtex cerebral. Ele argumentou que sinais do hipotálamo seguem primeiro para o tálamo anterior e, então, para o córtex cingulado, onde convergem sinais do hipotálamo e do córtex sensorial. Essa convergência é responsável pela experiência consciente do sentimento. O córtex sensorial projetaria, então, tanto ao córtex cingulado quanto ao hipocampo, que, por sua vez, estabelece conexões com os corpos mamilares do hipotálamo, completando, assim, a alça (Figura 48-2).

No final da década de 1930, Henrich Klüver e Paul Bucy removeram bilateralmente os lobos temporais de macacos e observaram uma variedade de distúrbios psicológicos, incluindo alterações nos hábitos de alimentação (os macacos colocavam na boca objetos não comestíveis) e no comportamento sexual (tentavam fazer sexo com parceiros inapropriados, como membros de outras espécies). Além disso, esses animais apresentavam uma espantosa falta de cuidado com objetos antes temidos (p. ex., humanos e ser-

Resposta coordenada de raiva

Hipotálamo posterior
Hipotálamo anterior

Resposta coordenada de raiva

Hipotálamo posterior
Hipotálamo anterior

Não há resposta coordenada de raiva

Corpo mamilar

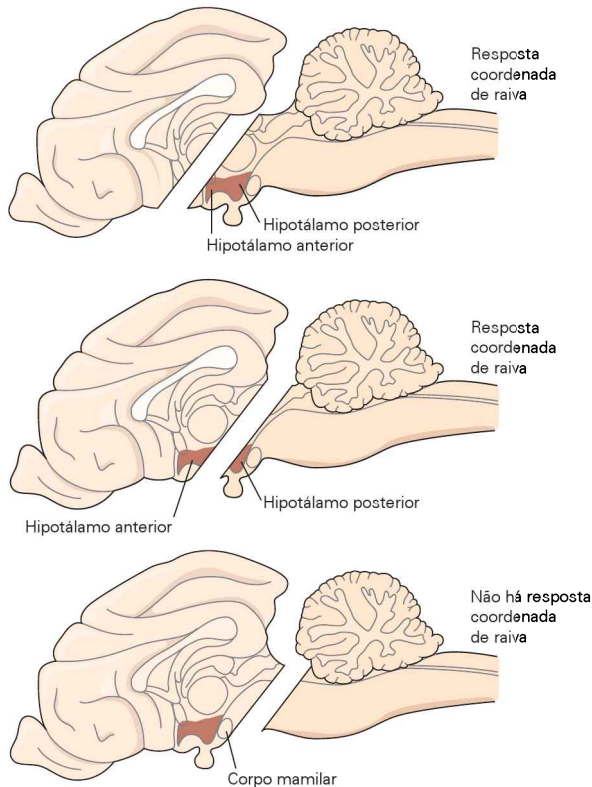



Figura 48-3 **Raiva simulada.** Um animal exibe raiva simulada após a transecção do prosencéfalo e desconexão de todas as estruturas acima da transecção (**parte superior da figura**) ou transecção no nível do hipotálamo, com desconexão de todas as estruturas acima dele (**parte do meio**). Apenas elementos isolados da raiva são acionados se o hipotálamo posterior também é desconectado (**parte inferior da figura**).

pentes). Esse notável conjunto de achados veio a ser conhecido como síndrome de Klüver-Bucy.

A partir dos modelos de Cannon-Bard e Papez e dos achados de Klüver e Bucy, Paul MacLean sugeriu, em 1950, que a emoção seria produto do "encéfalo visceral". O encéfalo visceral incluía as várias áreas corticais que há muito vinham sendo chamadas de lobo límbico, assim designadas por Paul Broca, por formarem uma borda (*limbus,* no latim) na parede medial dos hemisférios. Posteriormente, o encéfalo visceral foi renomeado sistema límbico. O sistema límbico inclui as várias áreas corticais que constituíam o lobo límbico de Broca (especialmente as áreas mediais dos lobos temporal e frontal) e as regiões subcorticais conectadas com essas áreas corticais, como a amígdala e o hipotálamo (Figura 48-4).

MacLean pretendia que sua teoria fosse uma elaboração das ideias de Papez. De fato, muitas áreas do sistema límbico de MacLean são partes do circuito de Papez. No entanto, MacLean não compartilhava a ideia de Papez de que o córtex cingulado seria a sede dos sentimentos. Em vez disso, ele acreditava que o hipocampo fosse a parte do encéfalo onde o mundo externo (representado nas regiões sensoriais do córtex lateral) encontra-se com o mundo interno (representado pelo hipotálamo e pelo córtex medial), permitindo que sinais internos confiram peso emocional a estímulos externos, originando, assim, os sentimentos conscientes. Para MacLean, o hipocampo estava envolvido tanto na expressão de respostas emocionais no organismo quanto na experiência consciente dos sentimentos.

Achados subsequentes levantaram problemas para a teoria do sistema límbico de MacLean. Em 1957, foi descoberto que uma lesão no hipocampo, a viga mestra do sistema límbico, levava a deficiências na conversão da memória de curta para a de longa duração, uma função distintamente cognitiva. Além disso, animais com lesões hipocampais são capazes de expressar emoções, e humanos com lesões hipocampais expressam e sentem emoções normalmente. Em geral, lesões em áreas do sistema límbico não têm os efeitos esperados sobre o comportamento emocional.

A despeito disso, várias das demais ideias de MacLean acerca da emoção são ainda relevantes. MacLean acreditava que as respostas emocionais seriam essenciais para a sobrevivência e, portanto, envolveriam circuitos relativamente primitivos, que teriam sido conservados durante a evolução, e essa noção é chave para uma perspectiva evolutiva da emoção. Além disso, sua ideia de que os estados emocionais e os processos cognitivos envolvem circuitos de certo modo distintos e podem funcionar de modo relativamente independente uns dos outros, como implicado pela teoria de Cannon-Bard e todas as teorias subsequentes do encéfalo emocional, também tem algum mérito.

A amígdala surgiu como uma região crucial de regulação nos circuitos das emoções

Embora lesões na maioria das áreas límbicas não apresentem os efeitos preditos pela teoria do sistema límbico sobre o comportamento emocional, uma área límbica mostrou consistentemente estar envolvida na emoção. Essa área é a amígdala.

Estudos de condicionamento de esquiva foram os primeiros a implicar a amígdala nas respostas de medo

Na metade da década de 1950, Lawrence Weiskrantz buscou entender qual região do lobo temporal era responsável pelas alterações emocionais características da síndrome de Klüver-Bucy. Para tal, utilizou o condicionamento de esquiva, uma forma de condicionamento instrumental.

No condicionamento de esquiva, um animal aprende a executar respostas que evitam com sucesso um choque aversivo, o estímulo não condicionado (US). A esquiva bem-sucedida do choque reforça a resposta, isto é, aumenta a probabilidade da resposta. Macacos normais aprendem respostas instrumentais (i. e., pressionar uma alavanca) para evitar o choque, mas macacos com lesões da amígdala não o fazem. Weiskrantz concluiu que uma função-chave da amígdala era conectar estímulos externos com suas consequências aversivas (punição) ou recompensadoras.

O medo tem sido uma emoção bastante popular na pesquisa em neurociências, por ser tão importante para a sobrevivência e também porque excelentes protocolos experimentais estão disponíveis para o estudo do medo nos animais. Após a descoberta de Weiskrantz, muitos pesquisadores utilizaram o condicionamento de esquiva para estudar os mecanismos neurais do medo. O medo, no entanto, pode também ser estudado utilizando o condiciona-

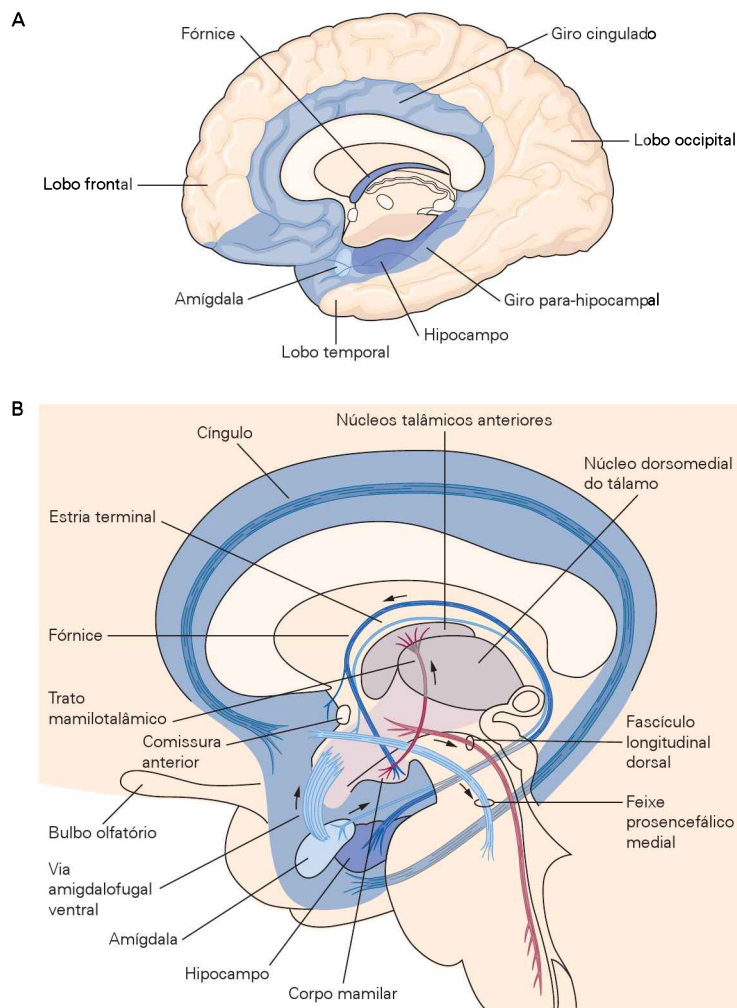



Figura 48-4 **O sistema límbico consiste no lobo límbico e em estruturas localizadas mais profundamente.**

A. Esta visão medial do encéfalo mostra o córtex límbico pré-frontal e o lobo límbico. O lobo límbico consiste em tecido cortical primitivo (em **azul**) que circunda a parte superior do tronco encefálico, assim como estruturas corticais mais profundas (hipocampo e amígdala).

B. Interconexões das estruturas incluídas no sistema límbico e localizadas mais profundamente. As setas indicam o sentido predominante da atividade neural em cada trato, embora esses tratos sejam bidirecionais. (Adaptada, com permissão, de Nieuwenhuys et al., 1988.)

mento pavloviano e, no início da década de 1980, este havia se tornado o protocolo preferido.

O condicionamento pavloviano é intensamente utilizado nos estudos acerca da contribuição da amígdala para o medo aprendido

No condicionamento pavloviano do medo, uma associação é aprendida entre o US (p. ex., um choque) e os estímulos condicionados (CS), que precedem o US. Por exemplo, um CS emocionalmente neutro (um tom) é apresentado por diversos segundos, e o animal recebe um choque no último segundo do CS. Após diversos pareamentos de tom e choque, a apresentação do tom isoladamente determina um congelamento defensivo e alterações associadas na atividade autônoma e endócrina. Além disso, muitos reflexos defensivos, como o piscar dos olhos e o sobressalto, são facilitados pela apresentação do tom isoladamente.

O condicionamento pavloviano de medo é, na verdade, a primeira fase do condicionamento de esquiva. O pareamento de US e CS inicialmente resulta no condicionamento de uma resposta, mas, na segunda fase, o animal aprende a realizar uma resposta instrumental para evitar o choque. No início da década de 1980, neurocientistas começaram a perceber que uma forma mais eficiente de estudar o medo aprendido era focalizar o estudo no primeiro estágio do condicionamento de esquiva – o condicionamento pavloviano de medo – e não ampliar o desenho experimental para a segunda fase.

Pesquisas realizadas em vários laboratórios estabeleceram que lesões da amígdala impedem a ocorrência do condicionamento pavloviano de medo. Animais com lesões da amígdala falham no aprendizado da associação entre CS e US e, assim, não expressam medo quando o CS é apresentado posteriormente de forma isolada.

A amígdala consiste em aproximadamente 12 núcleos, mas os núcleos lateral e central são especialmente importantes para o medo condicionado (Figura 48-5). Uma lesão em qualquer desses núcleos, mas não em outras regiões, impede o surgimento de medo condicionado. O núcleo lateral é o núcleo de entrada, que recebe sinais aferentes acerca do CS (p. ex., um tom) originários do tálamo. O núcleo central é a região de saída; neurônios desse núcleo projetam a áreas do tronco encefálico envolvidas no controle dos comportamentos defensivos e das respostas neurovegetativas e humorais associadas (ver Capítulo 47). Os núcleos lateral e central estão conectados por meio de diversos circuitos intra-amigdalianos, incluindo conexões nos núcleos basal e intercalado.

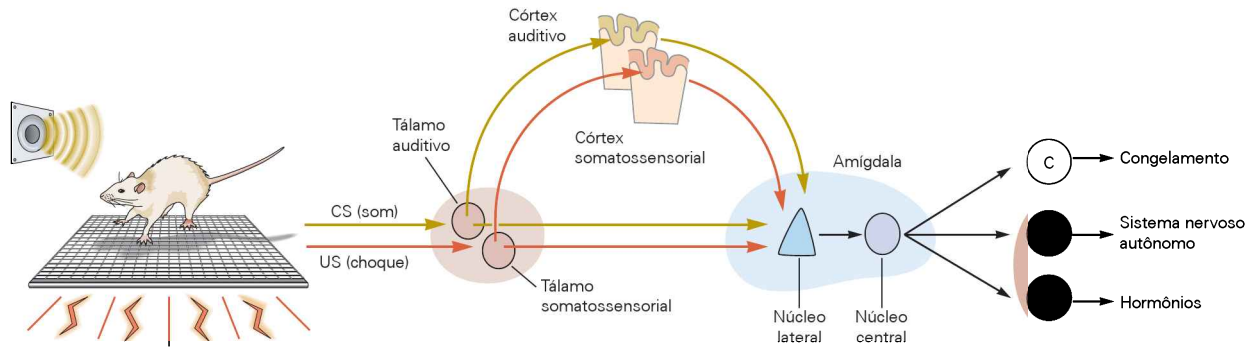



Figura 48-5 Circuitos neurais engajados no condicionamento de medo. O estímulo condicionado (**CS**) e o estímulo não condicionado (**US**) são retransmitidos ao núcleo lateral da amígdala a partir de regiões auditivas e somatossensoriais do tálamo e do córtex cerebral. Acredita-se que a convergência das vias do CS e do US no núcleo lateral seja a base das mudanças sinápticas que medeiam o aprendizado (ver Figura 48-6). O núcleo lateral comunica-se com o núcleo central tanto diretamente quanto por meio de vias intra-amigdalianas (não mostradas), envolvendo os núcleos basal e intercalado. O núcleo central conecta-se então com regiões que controlam várias respostas motoras, incluindo a região cinzenta central (**C**), que controla o comportamento de congelamento, o hipotálamo lateral (**HL**), que controla respostas autônomas, e o hipotálamo paraventricular (**PVN**), que controla a secreção de hormônios do estresse pelo eixo hipófise-suprarrenal. (Reproduzida, com permissão, de Medina et al., 2002.)

Sinais de entrada sensoriais alcançam o núcleo lateral a partir do tálamo, tanto direta quanto indiretamente. Conforme predito pela hipótese de Cannon-Bard, sinais sensoriais vindos dos núcleos de estações talâmicas são retransmitidos para áreas sensoriais do córtex. Como resultado, amígdala e córtex são ativados simultaneamente. A amígdala, no entanto, é capaz de responder a um sinal de perigo antes que o córtex possa processar a informação referente ao estímulo. Uma vez que o processamento cortical é necessário para a experiência consciente do medo, o estado emocional disparado pelos sinais talâmicos provavelmente será iniciado antes que se sinta conscientemente o medo.

Acredita-se que o núcleo lateral seja um local de alterações sinápticas durante o condicionamento de medo. Sinais de CS e US convergem no núcleo lateral; quando CS e US são pareados, a efetividade do CS é aumentada (Figura 48-6). O núcleo lateral parece ter divisões funcionais. Neurônios na parte mais dorsal da divisão dorsal parecem iniciar o aprendizado quando CS e US são pareados, ao passo que – acredita-se – neurônios em uma parte adjacente ventral na divisão dorsal medeiam a memória de longo prazo da associação CS-US. Estudos recentes também demonstraram que ocorre plasticidade sináptica em circuitos específicos da amígdala central. Desse modo, a amígdala central não apenas origina sinais de saída motores, mas também é parte dos circuitos por meio dos quais associações de medo são formadas e armazenadas, provavelmente pela transmissão de informações que chegam do núcleo lateral acerca do CS e do US.

A carga emocional de um estímulo é avaliada pela amígdala para determinar se há perigo presente. Se a amígdala detecta perigo, ela orquestra a expressão de respostas comportamentais e fisiológicas por meio de conexões com o hipotálamo e com o tronco encefálico. Por exemplo, o comportamento de congelamento é mediado por conexões do núcleo central para a região da matéria cinzenta periaquedutal ventral. Além disso, a amígdala apresenta uma variedade de conexões que também lhe permitem influenciar outras funções cognitivas. Por exemplo, através de suas amplas projeções para áreas corticais, ela pode modular a atenção, a percepção, a memória e a tomada de decisão. Suas conexões com núcleos modulatórios dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotonérgicos e colinérgicos que se projetam para áreas corticais também influenciam o processamento cognitivo (ver Capítulo 46).

Os mecanismos celulares e moleculares dentro da amígdala subjacentes ao medo aprendido, sobretudo no núcleo lateral, têm sido elucidados em detalhes (ver Capítulo 66). Os achados apoiam a visão de que o núcleo lateral é um local do armazenamento da memória de medo condicionado.

A amígdala tem sido implicada no medo não condicionado (inato) em animais

Muitos animais dependem de sinais olfatórios inatos (não condicionados) para detecção de ameaças, parceiros para acasalar, alimento e assim por diante. Por exemplo, roedores exibem comportamento de congelamento e outros comportamentos defensivos quando detectam urina de raposa.

Estudos recentes têm feito um progresso considerável no delineamento dos circuitos subjacentes ao medo inato (ver Capítulo 47). Em mamíferos, ameaças não condicionadas envolvendo odor de predadores ou de congêneres são transmitidas do componente vomeronasal do sistema olfatório (ver Capítulo 32) para a amígdala medial. Sinais de saída a partir da amígdala medial alcançam o hipotálamo ventromedial, que se conecta com o núcleo hipotalâmico pré-mamilar. Em contrapartida ao medo aprendido, que depende da região ventral da matéria cinzenta periaquedutal, as respostas de medo não condicionado dependem de conexões do hipotálamo com a região dorsal da matéria cinzenta periaquedutal.

A amígdala também é importante para o medo nos humanos

Os achados básicos em animais, com relação ao papel da amígdala na emoção, têm sido confirmados em estudos em humanos. Assim, pacientes com lesões na amígdala

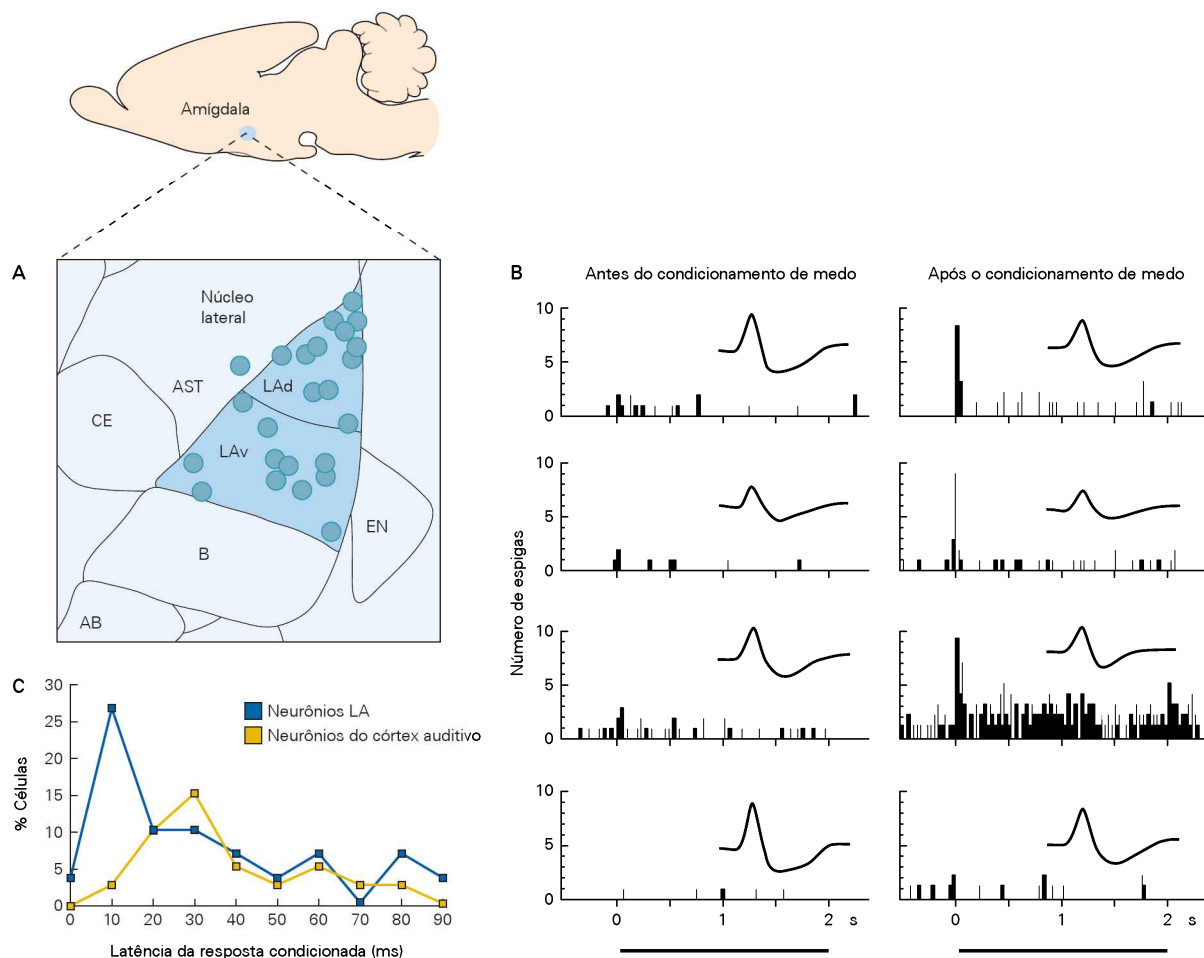



Figura 48-6 As respostas do núcleo lateral da amígdala são aumentadas pelo condicionamento de medo.

A. Os pontos azuis indicam o posicionamento de eletrodos extracelulares no núcleo lateral. (**AST**, área de transição amígdala-estriado; **AB**, núcleo basal acessório da amígdala; **B**, núcleo basal da amígdala; **CE**, núcleo central da amígdala; **EN**, córtex endopiriforme; **LAd**, núcleo lateral dorsal; **LAv**, núcleo lateral ventral.)

B. Os histogramas mostram a atividade registrada simultaneamente em quatro neurônios no núcleo lateral, antes e após o condicionamento. Cada histograma representa a soma de 10 apresentações do estímulo condicionado (**barra escura**). Os formatos de ondas em espigas representativas são mostrados nas inserções.

C. Após o condicionamento, os neurônios no núcleo lateral dorsal disparam com latências menores que neurônios no córtex auditivo. Eles também disparam em frequências mais altas (não mostrado).

não desenvolvem medo condicionado quando são expostos a um CS neutro pareado com um US (choque elétrico ou barulho alto). Pacientes com lesões na amígdala também não são capazes de reconhecer expressões faciais de medo e não geram respostas autônomas de medo a essas expressões.

Em humanos normais, a atividade da amígdala aumenta durante o pareamento CS-US (Figura 48-7). Essa atividade é especialmente forte quando os estímulos são apresentados de forma subliminar. Em indivíduos normais, expressões faciais de temor também ativam a amígdala, mesmo quando apresentadas de modo subliminar. Esses achados enfatizam a importância da amígdala na avaliação subconsciente do significado de um estímulo.

Certas formas de processamento de medo são específicas do ser humano. Por exemplo, a simples informação verbal de que um CS pode ser seguido por um choque é suficiente para que o CS determine respostas de medo. O CS induz respostas autônomas características, mesmo que nunca tenha sido associado à emissão do choque. Os humanos também podem ser condicionados pela observação de outro indivíduo sendo condicionado – o observador aprende a temer o CS, embora o CS e o US nunca lhe tenham sido diretamente apresentados.

As capacidades de aprendizado e memória emocionais da amígdala humana enquadram-se na categoria de *aprendizado* e memória *implícitos* (a evocação inconsciente de habilidades motoras e de percepção [ver Capítulo 65]). Em situações de perigo, no entanto, o hipocampo e outros componentes do sistema do lobo temporal medial envolvidos no *aprendizado* e na memória *explícitos* (a evocação consciente de pessoas, lugares e coisas) codificarão o aprendizado, de modo que indicadores de perigo aprendidos podem também ser evocados conscientemente.

A

1 2

2 1

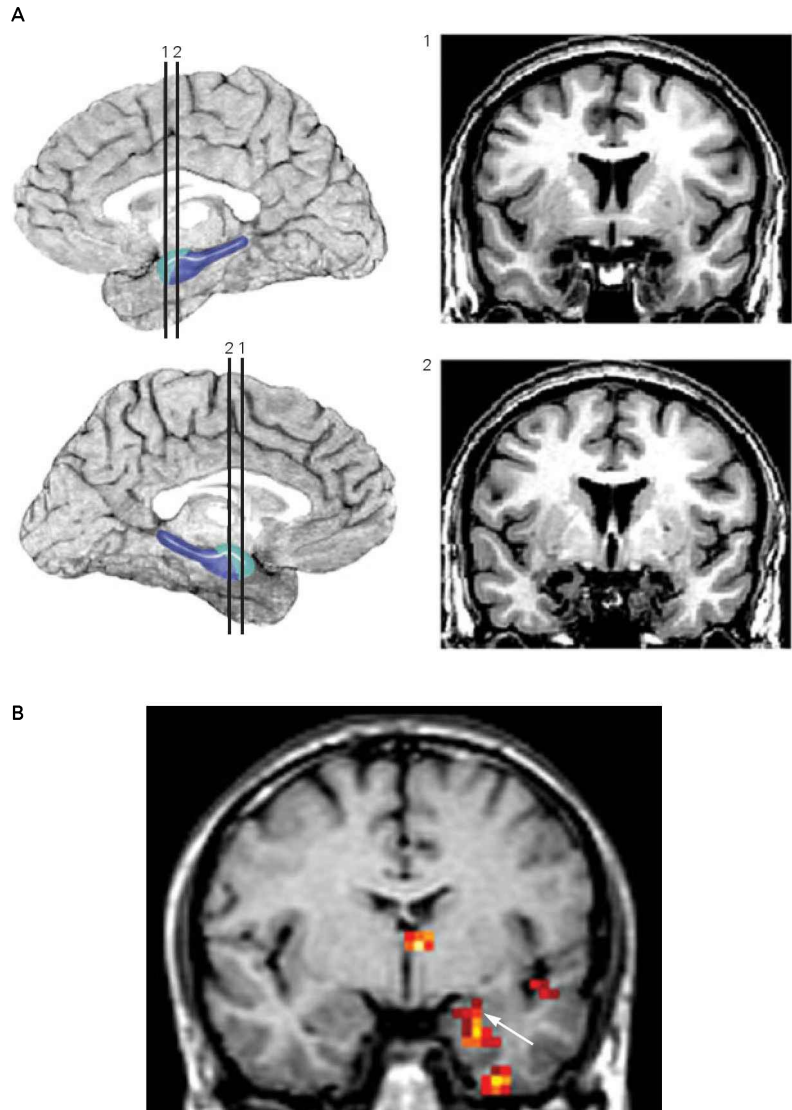
1

2

B

Figura 48-7 Resultados de lesões e de imageamento implicam a amígdala humana no medo condicionado.

A. Lado esquerdo: Reconstruções de imagens por ressonância magnética (RM) tridimensional de um encéfalo normal, visto de uma perspectiva medial (hemisfério direito na parte superior, hemisfério esquerdo na parte inferior). A amígdala (**azul-claro**) e o hipocampo (**azul-escuro**), normalmente escondidos pelo giro para-hipocampal, foram traçados e coloridos. **Lado direito:** Duas fatias coronais através da amígdala lesionada de um paciente com doença de Urbach-Wiethe nos níveis mostrados na reconstrução tridimensional. Em tais pacientes, a lesão da amígdala prejudica respostas de medo e bloqueia o desenvolvimento de medo condicionado. (Reproduzida, com permissão, de Hanna Damasio e Joel Bruss.)

B. Estímulos utilizados para o condicionamento de medo ativam a amígdala humana (**seta**). Voluntários saudáveis foram submetidos a uma tarefa de medo condicionado enquanto seus encéfalos eram escaneados utilizando RM funcional. O condicionamento envolveu dois estímulos condicionados, um pareado com o estímulo não condicionado (CS+) e um não pareado (CS–). A ativação seletiva foi determinada subtraindo-se das imagens CS+ as imagens CS–. (Adaptada, com permissão, de LaBar et al., 1998.)

Estudos de pacientes com lesão bilateral da amígdala ou do hipocampo ilustram as contribuições individualmente dessas duas estruturas para a memória implícita e explícita, respectivamente. Pacientes com lesão da amígdala não demonstram respostas fisiológicas a um CS (indicando não haver aprendizado implícito), mas têm boa memória da experiência de condicionamento (indicando aprendizado explícito), ao passo que pacientes com lesão hipocampal respondem normalmente ao CS, mas não têm memória consciente da experiência de condicionamento.

A função da amígdala encontra-se alterada em diversos transtornos psiquiátricos em humanos, sobretudo transtornos de medo e ansiedade (ver Capítulo 63). Além disso, a amígdala desempenha um papel importante no processamento de dicas relacionadas a drogas capazes de desencadear dependência (ver Capítulo 49).

A amígdala está envolvida em emoções positivas em animais e em humanos

Embora muitos estudos acerca das bases neurais da emoção durante as últimas cinco décadas tenham enfocado as respostas aversivas, sobretudo o medo, outros estudos têm mostrado que a amígdala também está envolvida em emoções positivas, em particular no processamento de recompensas. Em macacos e ratos, a amígdala é necessária para associar estímulos neutros a recompensas.

Estudos em primatas não humanos e roedores têm seguido a sugestão de Weiskrantz, de que a amígdala conecta tanto estímulos de recompensa quanto de punição. Por exemplo, em um estudo recente, macacos foram treinados para associar imagens visuais abstratas a uma recompensa ou punição. O significado era então invertido (p. ex., pareando uma punição com um estímulo previamente associado a uma recompensa). Dessa forma, foi possível separar as contribuições da amígdala para o processamento visual e do valor do estímulo (valência). Mudanças nas valências das imagens modulavam a atividade neural da amígdala, e a modulação ocorria com suficiente rapidez para ser responsável pelo aprendizado comportamental.

Evidências crescentes de estudos por imagem funcional em humanos também têm demonstrado que a amígdala está envolvida na emoção. Por exemplo, a amígdala

humana é ativada quando os indivíduos observam fotografias de estímulos associados a alimento, sexo e dinheiro, ou quando as pessoas tomam decisões com base no valor de recompensa dos estímulos.

Outras áreas encefálicas contribuem para o processamento emocional

Além da amígdala, outras áreas encefálicas contribuem de forma importante para o processamento emocional. Como visto no caso do medo condicionado e do não condicionado, a amígdala contribui para o processamento emocional como parte de um amplo circuito que inclui regiões do hipotálamo e do tronco encefálico, como, por exemplo, a substância cinzenta periaquedutal no tronco encefálico.

Áreas corticais são também importantes. Diversos estudos em humanos têm implicado a região ventral do córtex cingulado anterior, o córtex insular e o córtex pré-frontal ventromedial em vários aspectos do processamento emocional. Esses circuitos corticais são especialmente importantes em estados emocionais complexos.

Sentimentos complexos estão associados à interação social e vão de empatia e orgulho a embaraço e culpa. Assim como no caso de emoções primárias, como o medo, o prazer ou a tristeza, emoções sociais consistem em alterações corporais e comportamentos específicos e são experimentadas conscientemente, como sentimentos distintos. Esses sentimentos contribuem de forma importante para interações sociais normais.

Estudos de pacientes com distúrbios neurológicos e lesões focais no encéfalo têm aumentado o entendimento das bases neurais das emoções sociais. Por exemplo, lesões em alguns setores do córtex pré-frontal prejudicam notavelmente emoções sociais e sentimentos relacionados. Além disso, esses pacientes apresentam claras mudanças no comportamento social, semelhantes ao comportamento de pacientes com personalidades sociopáticas ao longo do desenvolvimento. Pacientes com lesões em algumas regiões do córtex pré-frontal são incapazes de se manterem em empregos, não podem manter relações sociais estáveis, são propensos a violar convenções sociais e não conseguem manter independência financeira. É comum a ruptura de laços familiares e de amizades após o desencadeamento dessa condição. Estudos recentes revelam que, em condições experimentais controladas, os julgamentos morais desses pacientes apresentam falhas.

Diferentemente dos pacientes com lesões parietais ou parietofrontais, os pacientes com lesão frontal não apresentam déficits motores, como paralisia de membros e defeitos na fala e, desse modo, podem parecer, a princípio, neurologicamente normais. Suas capacidades de atenção, percepção, aprendizado, evocação, linguagem e habilidades motoras não apresentam sinais de prejuízo. Alguns pacientes têm QI na faixa superior. Por essa razão, eles retornam a seus trabalhos e atividades sociais após a recuperação inicial da lesão encefálica. Apenas ao começarem a interagir com outros é que seus déficits são notados.

No córtex pré-frontal, o setor ventromedial apresenta particular importância. Na maioria dos pacientes com prejuízo nas emoções sociais, esse setor apresenta lesão bilateral (Figura 48-8), embora uma lesão restrita ao lado direito seja suficiente para causar sintomas antissociais. A região crítica engloba as áreas 12, 11, 10, 25 e 32 de Brodmann, que recebem muitas projeções dos setores dorsolateral e dorsomedial do córtex pré-frontal. Algumas dessas áreas projetam-se extensivamente para áreas subcorticais relacionadas às emoções: amígdala, hipotálamo e matéria cinzenta periaquedutal no tegmento do tronco encefálico.

Pacientes com essas lesões frontais não apresentam alterações na frequência cardíaca ou no grau de sudorese nas palmas das mãos quando lhes são apresentados estímulos (fotografias) que normalmente causam emo-

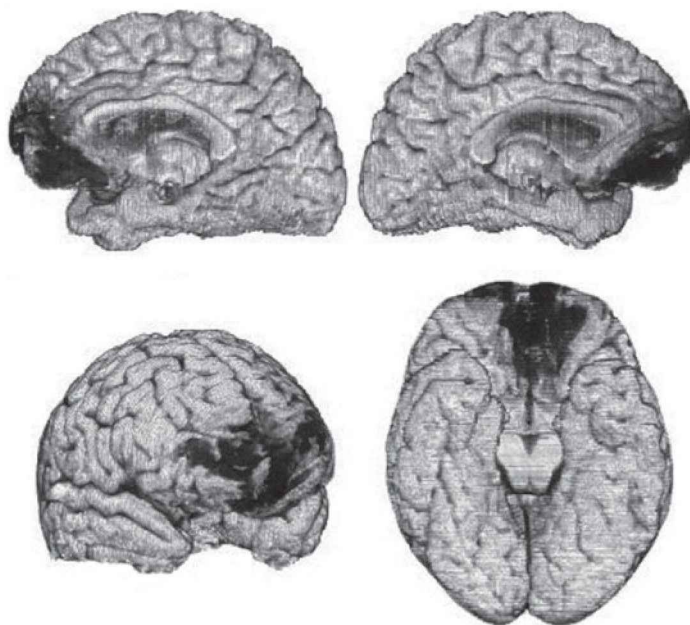



Figura 48-8 Lesões pré-frontais podem levar a uma forma de sociopatia adquirida. Essa reconstrução tridimensional (RM) de um encéfalo humano mostra uma lesão cujo centro localiza-se na região ventral e medial do córtex pré-frontal em ambos os hemisférios cerebrais. Tal lesão prejudica notavelmente as respostas emocionais, sobretudo no domínio das emoções sociais e tomada de decisões. (Imagens reproduzidas, com permissão, de Hanna Damasio.)

ções, embora eles possam descrever as fotografias com perfeição. Indivíduos normais são igualmente eficientes na descrição das fotografias, mas apresentam respostas psicofisiológicas a elas. Diferentemente dos indivíduos normais, pacientes com lesões frontais não apresentam alterações detectáveis na condutância da pele, um sinal de ativação simpática, durante o período que precede a tomada de decisões arriscadas e desvantajosas, sugerindo que sua memória emocional não está engajada durante esse período crítico. Também ao contrário de indivíduos normais, esses pacientes não mostram bom desempenho em tarefas nas quais precisam tomar uma decisão sob condições de incerteza e nas quais recompensa e punição são fatores importantes.

É interessante observar que, quando perguntados acerca de punição, recompensa ou responsabilidade, pacientes adultos com lesão pré-frontal respondem como se ainda tivessem o conhecimento básico das regras, mas suas ações indicam que não as usam adequadamente em situações reais. Essa dissociação sugere que seus defeitos comportamentais não são causados por perda de conhecimento factual, mas sim por dificuldade em acessar tal conhecimento, talvez em função de deficiência no processamento emocional.

O imageamento funcional em humanos normais mostra que o córtex frontal ventromedial é ativado durante o período que precede uma decisão. A mesma região é ativada em tarefas envolvendo punição e recompensa, apoiando a noção de que o significado emocional da punição e da recompensa é relevante para a tomada de decisão. A punição e a recompensa são frequentemente delineadas em experimentos envolvendo decisões econômicas e morais.

O córtex pré-frontal, sobretudo no setor ventromedial, opera em paralelo com a amígdala. Durante uma resposta emocional, áreas ventromediais governam a atenção conferida a certos estímulos, influenciam o conteúdo evocado da memória e ajudam a elaborar planos mentais concebidos como resposta a um estímulo desencadeador. Uma vez que influenciam a atenção, tanto a amígdala quanto o córtex pré-frontal ventromedial provavelmente também alterem processos cognitivos, por exemplo, acelerando ou retardando o fluxo de representações sensoriais (ver Capítulo 17). Todas essas alterações são ao final incorporadas na circuitaria da memória de trabalho no córtex pré-frontal dorsolateral, que contribui para o processamento dos sentimentos conscientes.

Os correlatos neurais dos sentimentos estão começando a ser compreendidos

Sentimento foi definido como a experiência consciente de uma emoção. Assim sendo, as tentativas de estudar os correlatos neurais dos sentimentos em animais experimentais são difíceis, pois os sentimentos são inerentemente subjetivos. Evidências para os correlatos neurais dos sentimentos originam-se sobretudo de estudos de imageamento funcional em humanos e de testes neuropsicológicos de pacientes com lesões encefálicas específicas.

Um estudo de imageamento funcional utilizou tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) para testar a ideia de que os sentimentos estão correlacionados com a atividade em regiões somatossensorias corticais e subcorticais que recebem aferências relacionadas especificamente ao ambiente interno – as vísceras, as glândulas endócrinas e o sistema musculoesquelético. Pediu-se a indivíduos normais que recordassem episódios pessoais envolvendo quatro emoções diferentes – tristeza, felicidade, raiva e medo – e tentassem experimentar de novo, tão proximamente quanto fosse possível, a emoção que acompanhava aqueles eventos. A partir do momento em que era pedido a um dos participantes que experimentasse novamente determinado episódio ou emoção até o final do escaneamento, o nível de atividade em diversas regiões corticais e subcorticais era analisado continuamente, junto com diversos parâmetros psicofisiológicos, como a condutância da pele.

Havia mudanças na atividade dos córtex insular, córtex somatossensorial secundário (S-II), córtex cingulado, hipotálamo e parte superior do tronco encefálico, e o padrão de alteração diferia segundo a emoção (Figura 48-9). Os padrões de ativação não apresentavam sobreposição. Esses resultados apoiam a ideia de que pelo menos uma parte do substrato neural para os sentimentos corresponda a alterações no padrão de atividade causadas pela emoção sendo induzida.

Quando, por exemplo, os participantes experimentavam tristeza, o setor subgenual do córtex cingulado era ativado. Essa região é de especial interesse, pois é também ativada diferentemente em pacientes com depressão bipolar. Além disso, essa região parece mais estreita em imagens obtidas por ressonância magnética (RM) estrutural de pacientes com depressão crônica (Figura 48-10). A amígdala não é ativada durante a experiência consciente de sentimentos, evidência de que ela tenha função principalmente em estados emocionais inconscientes.

Em humanos, setores do córtex insular ativados durante a evocação de sentimentos também são ativados durante a sensação consciente de dor e temperatura. O córtex insular recebe informação homeostática (sinais de temperatura e dor, alterações no pH sanguíneo, nas concentrações de dióxido de carbono e oxigênio no sangue) através de vias que se originam nas fibras nervosas periféricas. Essas fibras aferentes incluem, por exemplo, as fibras C e Aδ. Essas fibras formam sinapses com neurônios na lâmina I do corno posterior da medula espinal ou na parte caudal (*pars caudalis*) do núcleo do nervo trigêmeo no tronco encefálico. As vias a partir da lâmina I e do núcleo do trigêmeo projetam para os núcleos do tronco encefálico (núcleo do trato solitário e núcleo parabraquial); daí para o tálamo e, então, para o córtex insular. A identificação desse sistema funcional é outra evidência para a ideia de que sinais nas vias aferentes somatossensoriais desempenham um papel no processamento dos sentimentos. Além disso, em pacientes com comprometimento autônomo puro, uma doença na qual a informação aferente visceral está gravemente comprometida, estudos de imageamento funcional revelam um embotamento dos processos emocionais *e* atenuação da atividade das áreas somatossensoriais que contribuem para os sentimentos.

Como outros sentimentos, os sentimentos sociais acionam os córtices insular e somatossensoriais primário e se-

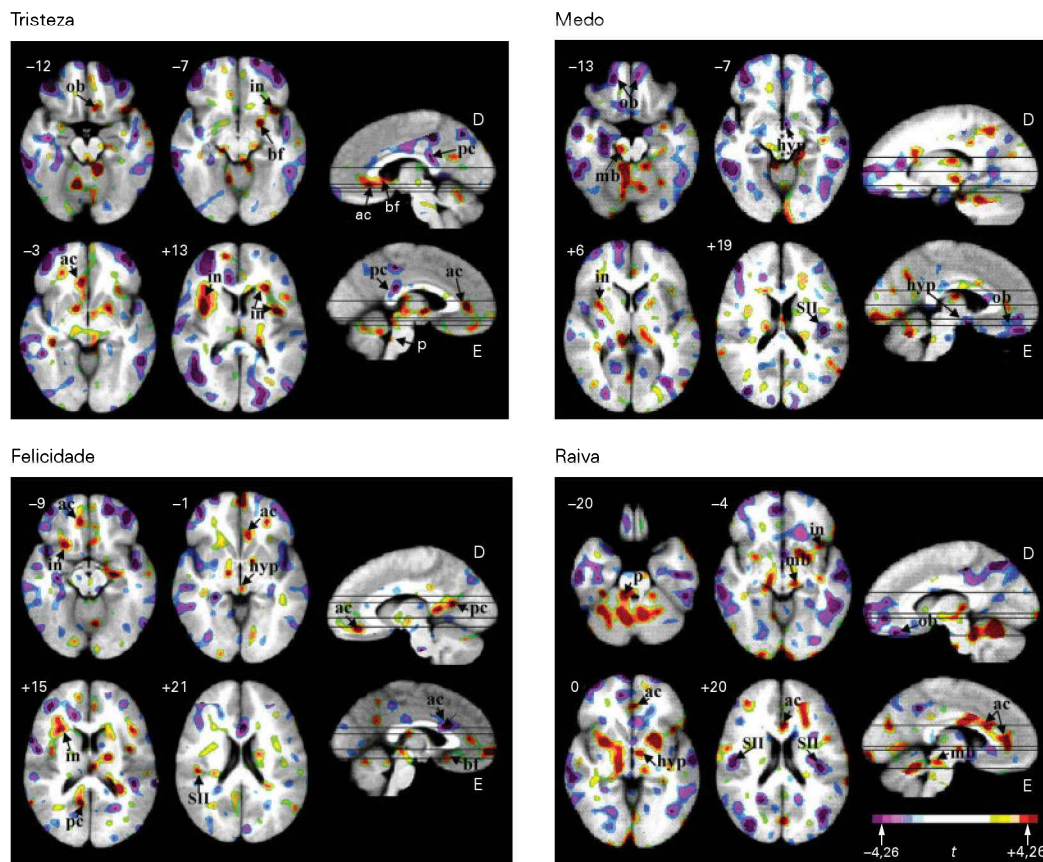



Figura 48-9 Correlatos neurais dos sentimentos. Foi pedido aos participantes que reexperimentassem emoções e sentimentos específicos, segundo recordações autobiográficas, enquanto o encéfalo era escaneado utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET). Os quatro painéis mostram as regiões encefálicas ativadas ou desativadas durante diferentes sentimentos. Aumentos significativos de atividade são mostrados em **cor de laranja** e **vermelho**; reduções significativas, em **azul** e **lilás**. O nível de atividade muda significativamente em diversas regiões encefálicas que, direta ou indiretamente, recebem ou transmitem sinais do e para o corpo. O córtex frontal orbital também está acionado. Os padrões de atividade diferem com cada sentimento. Os resultados apoiam a hipótese de que os sentimentos estão correlacionados com a atividade de regiões encefálicas envolvidas na representação e no monitoramento dos estados corporais. (**in**, córtex insular; **S-II**, área somatossensorial secundária; **hyp**, hipotálamo; **ac**, córtex cingulado anterior; **pc**, córtex cingulado posterior; **bf**, prosencéfalo basal; **mb**, mesencéfalo; **p**, ponte; **ob**, córtex orbitofrontal.)

cundário (S-I e S-II), como foi demonstrado em experimentos de neuroimageamento funcional avaliando empatia para a dor e, separadamente, admiração e compaixão.

Uma maior compreensão acerca dos correlatos neurais dos sentimentos também tem vindo do exame de pacientes com lesões focais. Uma lesão no córtex somatossensorial direito (S-II, S-I e ínsula) leva a prejuízos em sentimentos sociais, como a empatia. Consistente com esse achado, pacientes com lesões no córtex somatossensorial direito falham em adivinhar com precisão os sentimentos por trás de expressões faciais de outros indivíduos. Essa capacidade de ler faces não está prejudicada em pacientes com lesões comparáveis do córtex somatossensorial esquerdo, indicando que o hemisfério cerebral direito é dominante, pelo menos no processamento de alguns sentimentos. Sentimentos corporais, como dor e prurido, permanecem intactos, assim como sentimentos de emoções básicas, como medo, alegria e tristeza.

Por outro lado, uma lesão no córtex insular humano, especialmento no esquerdo, pode interromper comportamentos de dependência, como o fumo. Isso sugere que os córtices insulares desempenham um papel na associação de dicas externas com estados internos, como prazer e desejo. É interessante que uma lesão bilateral completa dos córtices insulares humanos, como a causada por encefalite por herpes simples, não impede sentimentos emocionais ou sentimentos corporais, sugerindo que os córtices somatossensoriais e os núcleos subcorticais no hipotálamo e no tronco encefálico também estejam envolvidos na geração de estados de sentimentos.

Finalmente, as bases neurais para o componente hedônico ou aspecto prazeroso dos estados de sentimentos estão sendo elucidadas em estudos animais por Kent Berridge e seus colaboradores. Esses estudos consistentemente implicam o *nucleus accumbens* e outros núcleos da base, especialmente o estriado ventral e o pálido ventral. Um número crescente de estudos de imageamento funcional em humanos – especialmente no campo da neuroeconomia, que combina métodos de pesquisa das neurociências, economia experimental e comportamental e psicologia cognitiva e social para investigar a tomada de decisão em humanos – aponta na mesma direção.

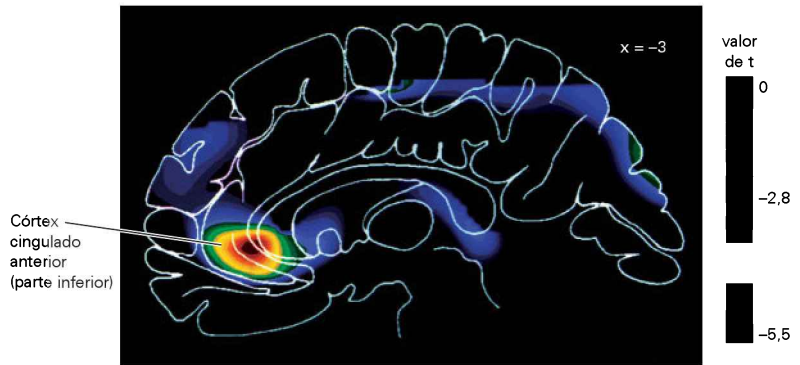
A Baixa atividade em pacientes deprimidos

B Atividade alta em indivíduos normais recordando eventos tristes

Figura 48-10 A atividade em uma área do córtex cingulado anterior é distinta em pacientes com depressão quando recordam eventos tristes. Os valores de t indicam atividade significativamente diferente. (Em A, o **vermelho** denota redução na atividade, enquanto em B, ele denota aumento na atividade.)

A. Em esquadrinhamentos utilizando PET do encéfalo de pacientes com depressão, uma área no setor inferior do córtex cingulado anterior mostra atividade mais baixa. Essa área, o setor subgenual, é a área 25 de Brodmann. Em estudos usando RM de encéfalos de pacientes com depressão crônica, essa mesma área apresenta espessura reduzida. (Reproduzida, com permissão, de Wayne Drevets.)

B. O mesmo setor está intensamente ativo em indivíduos normais, enquanto recordam eventos tristes de suas próprias vidas. Helen Mayberg descobriu que, em pacientes com depressão grave e refratária, a estimulação elétrica dessa região cortical alivia os sintomas depressivos rápida e drasticamente. (Reproduzida, com permissão, de Damasio et al., 2000.)

Visão geral

Na fisiologia geral da regulação da vida, os estados emocionais situam-se entre os processos simples dos reflexos e da regulação homeostática por um lado e os processos cognitivos por outro.

As emoções servem como dicas para o comportamento adequado em resposta a desafios e oportunidades no ambiente, permitindo a um organismo empregar rapidamente comportamentos específicos vantajosos. O processamento neural responsável pelos estados emocionais e seu efeito sobre o comportamento é amplamente inconsciente, de modo bastante próximo ao que Freud havia predito. De fato, estudos de imageamento funcional mostram que a amígdala é rapidamente ativada por estímulos que são impedidos de chegar à percepção consciente. No entanto, embora o processamento neural inicial de estímulos emocionalmente competentes possa ser inconsciente, esse processamento pode levar a sentimentos, a percepção consciente das respostas encefálicas aos estímulos.

Qual poderia ser o papel adaptativo dos sentimentos? Uma vez que estados emocionais podem surgir automatica e efetivamente, qual poderia ser a vantagem de trazer à consciência as alterações fisiológicas que constituem as emoções? A observação de pacientes com lesões encefálicas nos quais os sentimentos encontram-se gravemente comprometidos fornece uma possível resposta: a perda ou prejuízo dos processos neurais responsáveis pelos sentimentos diminui a capacidade de antecipar e planejar o comportamento.

Sentimentos conscientes facilitam o aprendizado acerca de objetos e situações que causam respostas emocionais. Desse modo, os sentimentos acentuam o significado comportamental das emoções e orientam o processo imaginativo necessário para o planejamento de ações futuras. Em suma, estados emocionais inconscientes são sinais automáticos de perigo e proveito, ao passo que os sentimentos conscientes, uma vez que recrutam capacidades cognitivas, dão maior adaptabilidade nas respostas a situações perigosas ou vantajosas. De fato, tanto emoções quanto sentimentos também desempenham um importante papel no comportamento social, incluindo a formação de julgamentos morais e a elaboração de decisões econômicas.

Joseph E. LeDoux
Antonio R. Damasio

Leituras selecionadas

Amaral DG. 2002. The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. Biol Psych 51:11–17.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR. 2000. Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 10:295–307.

Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. 1995. A double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. Science 269:1115–1118.

Craig AD. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 3:655–666.

Damasio AR. 1994. *Descartes's Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: Penguin Books.
Damasio AR. 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351:1413–1420.
Damasio AR, Damasio H, Tranel D. 2012. Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the insula. Cer Cor doi: 10.1089.
Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLB, Parvizi J, Hichwa RD. 2000. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. Nat Neurosci 3:1049–1056.
Dolan RJ. 2002. Emotion, cognition, and behavior. Science 298: 1191–1194.
Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386:769–770.
Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW. 2003. Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. Ann N Y Acad Sci 985:233–250.
Kringelbach ML, Berridge KC (eds). 2010. *Pleasures of the Brain.* New York: Oxford.
LaBar KS, Cabeza R. 2006. Cognitive neuroscience of emotional memory. Nat Rev Neurosci 7:54–64.
LeDoux, JE. 1996. *The Emotional Brain.* 1996. New York: Simon & Schuster.
McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. 1996. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13508–13514.
Ohman A. 2005. The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. Psychoneuroendocrinol 10:953–958.
Panksepp J. 1998. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions.* New York: Oxford Univ. Press.
Phelps EA, LeDoux JE. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron 48:175–187.
Quirk GJ, Gehlert DR. 2003. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? Ann N Y Acad Sci 985:263–272.
Rolls E. 1999. *The Brain and Emotion.* New York: Oxford Univ. Press.
Smith KS, Berridge KC. 2005. The ventral pallidum and hedonic reward: neuromechanical maps of sucrose "liking" and food intake. J Neurosci. 25:8637–8649.
Whalen PJ, Phelps EA. 2009. *The Human Amygdala.* New York: Guilford Press.

Referências

Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR. 2000. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. J Neurosci 20:2683–2690.
Adolphs R, Gosselin F, Buchanan T, Tranel D, Schyns P, Damasio A. 2005. A mechanism for impaired fear recognition in amygdala damage. Nature 433:68–72.
Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. 1999. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. Nat Neurosci 2:1032–1037.
Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. 1997. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. Science 275:1293–1295.
Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. 2001. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron 30:619–639.
Cahill L, McGaugh JL. 1998. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. Trends Neurosci 21:294–299.
Choi GB, Dong HW, Hurphy AJ, Valenzula DM, Yancopoulos, GD, Swanson LW, Anderson DJ. 2005. Lhx6 delineates a pathway mediating innate reproductive behaviors from the amygdala to the hypothalamus. Neuron 19:647–660.
Christopoulos GI, Tobler PN, Bossaerts P, Dolan RJ, Schultz W. 2009. Neural correlates of value, risk, and risk aversion contributing to decision making under risk. J Neurosci 29:12574–12583.
Craig AD. 2009. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosci 10:59–70.
Critchley HD. 2005. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. J Comp Neurol 493:154–166.
Damasio A. 2010. *Self Comes to Mind.* New York: Pantheon.
Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102–1105.
Davis M, Whalen PJ. 2001. The amygdala: vigilance and emotion. Mol Psychiatry 6:13–34.
Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW. 2003. Appetitive behavior: impact of amygdala dependent mechanisms of emotional learning. Ann NY Acad Sci 985:233–250.
Fanselow MS, Poulos AM. 2005. The neuroscience of mammalian associative learning. Annu Rev Psychol 56:207–234.
Harrison NA, Gray MA, Gianaros PJ, Critchley HD. 2010. The embodiment of emotional feelings in the brain. J Neurosci 30:12878–12884.
Holland PC, Gallagher M. 2004. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. Curr Opin Neurobiol 14:148–155.
Immordino-Yang MH, McColl A, Damasio H, Damasio A. 2009. Neural correlates of admiration and compassion. Proc Natl Acad Sci USA 106:8021–8026.
Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. 2007. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgments. Nature 446:908–911.
Kuhnen CM, Knutson B. 2005. The neural basis of financial risk taking. Neuron 47:763–770.
LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. 1998. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed trial fMRI study. Neuron 20:937–945.
LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. 1995. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. J Neurosci 15:6846–6855.
LeDoux JE. 1996. *The Emotional Brain.* 1996. New York: Simon & Schuster.
LeDoux JE. 2000. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 23:155–184.
Lin D, Boyle MP, Dollar P, Lee H, Perona P, Anderson DJ. 2011. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. Nature 470:221–226.
MacLean PD. 1990. *The Triune Brain in Evolution.* New York: Plenum.
Maren S. 2005. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. Neuron 47:783–786.
Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, et al. 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiat 156:675–682.
McDonald AJ. 1998. Cortical pathways to the mammalian amygdala. Prog Neurobiol 55:257–332.
McGaugh JL. 2003. *Memory and Emotions: The Making of Lasting Memories.* New York: Columbia Univ Press.
Medina JF, Repa CJ, Mauk MD, LeDoux JE. 2002. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. Nat Rev Neurosci 3:122–131.
Mishkin M, Aggleton J. 1981. Multiple functional contributions of the amygdala in the monkey. In: Y Ben-Ari (ed). *The Amygdaloid Complex,* pp. 409–420. Amsterdam: Elsevier/North Holland.
Moll J, Krueger F, Zahn R, Pardini M, Oliveira-Souza RD, Grafman J. 2006. Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. Proc Natl Acad Sci USA 103:15623–15628.
Morris JS, Frith CD, Perrett DI, et al. 1996. A different neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. Nature 383:812–815.
Motta SC, Goto M, Gouveia FV, Baldo MV, Canteras NS, Swanson LW. 2009. Dissecting the brain's fear system reveals the hypothalamus is critical for responding in subordinate conspecific intruders. Proc Natl Acad Sci USA 106:4870–4875.

Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. 2007. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. Science 315:531–534.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag.

Pare D. 2003. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. Prog Neurobiol 70:409–420.

Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD. 2006. The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. Nature 439:865–870.

Petrovich GD. 2011. Learning and the motivation to eat: forebrain circuitry. Physiol Behav 104:582–589.

Phelps EA. 2006. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. Annu Rev Psychol 57:27–53.

Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE. 1997. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. Trends Neurosci 20:517–523.

Quirk GJ, Gehlert DR. 2003. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? Ann N Y Acad Sci 985:263–272.

Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. 2006. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. Biol Psychiat 60:376–382.

Repa JC, Muller J, Apergis J, Desrochers TM, Zhou Y, LeDoux JE. 2001. Two different lateral amygdala cell populations contribute to the initiation and storage of memory. Nat Neurosci 4:724–731.

Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. 2004. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. Neuron 44:75–91.

Saver JL, Damasio AR. 1991. Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. Neuropsychol 29:1241–1249.

Seymour B, Daw N, Dayan P, Singer T, Dolan R. 2007. Differential encoding of losses and gains in the human striatum. J Neurosci 27:4826–4831.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science 303:1157–1162.

Swanson LW, Petrovich GD. 1998. What is the amygdala? Trends Neurosci 21:323–331.

Vuilleumier P, Armony JL, Clarke K, Husain M, Driver J, Dolan RJ. 2002. Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. Neuropsychologia 40:2156–2166.

Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. 2003. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. Eur J Pharmacol 463:199–216.

Weiskrantz L. 1956. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. J Comp Physiol Psychol 49:381–391.

Whalen PJ, Kagan J, Cook RG, Davis FC, Kim H, Polis S, McLaren DL, et al. 2004. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. Science 306:2061–2066.

Young L, Bechara A, Tranel D, Damasio H, Hauser M, Damasio A. 2010. Damage to ventromedial prefrontal cortex impairs judgment of harmful intent. Neuron 65:845–851.

49

Homeostase, motivação e estados de adicção

A ingestão de líquidos ocorre tanto em resposta como em antecipação à desidratação

- Os fluidos corporais são diferentemente regulados nos compartimentos intra e extracelulares
- O compartimento intravascular é monitorado paralelamente por sensores endócrinos e neurais
- O compartimento intracelular é monitorado por osmorreceptores
- Sistemas motivacionais antecipam o surgimento e o desaparecimento de sinais de erro

As reservas de energia são reguladas com precisão

- Leptina e insulina contribuem para o equilíbrio energético a longo prazo
- Sinais interagem para controlar a ingestão de alimento a curto e a longo prazo

Estados motivacionais influenciam o comportamento direcionado a um objetivo

- Tanto estímulos internos quanto externos contribuem para os estados motivacionais
- Os estados motivacionais atendem a necessidades regulatórias e não regulatórias
- Os circuitos de recompensa no encéfalo podem fornecer uma lógica comum para a seleção de objetivos

O abuso de drogas e a adicção são comportamentos direcionados a objetivos

- Drogas que causam adicção recrutam os circuitos de recompensa do encéfalo
- Drogas que causam adicção alteram o funcionamento do sistema nervoso a longo prazo
- A dopamina pode atuar como um sinal de aprendizado

Visão geral

A TEMPERATURA DO AR EM altas latitudes pode apresentar uma variação de 70°C ou mais ao longo do ano, e, ainda assim, alguns pássaros e mamíferos vivem em tais ambientes durante todo o ano, sem passar por estados de hibernação ou estivação. Esses animais mantêm sua temperatura central dentro de limites estreitos de uns poucos graus, tanto durante as violentas nevascas do inverno quanto durante os dias sufocantes do verão. Essa façanha regulatória é apenas uma das muitas que mantêm variáveis-chave fisiológicas dentro de limites favoráveis aos processos vitais do organismo, como divisão celular, metabolismo energético, síntese de macromoléculas e sinalização celular.

A ativa manutenção de um meio interno relativamente constante é denominada *homeostase*. A constância do meio interno é a base da liberdade de ação que o homem e outros animais desfrutam, pois ela parcialmente desacopla a fisiologia das condições externas imediatas e amplia grandemente o espectro de hábitats disponíveis. Por exemplo, o salmão é capaz de viver tanto em água doce quanto em água salgada, pois pode regular a osmolalidade de seu fluido extracelular. O peixe-bruxa, por outro lado, está confinado a hábitats marítimos, pois não é capaz de regular a osmolalidade de seu fluido extracelular, que reflete aquele do ambiente externo.

Em climas com amplas variações de temperatura, o dono de casa preocupado com o orçamento pode ajustar o termostato para um valor mais baixo durante o inverno e mais alto durante o verão; ajustes mais agudamente contrastantes entre os períodos diurno e noturno podem ser determinados quando os custos da calefação ou do ar condicionado são altos. De modo semelhante, nos sistemas fisiológicos, as médias e variações das variáveis reguladas podem ser ajustadas no decurso do dia, das estações e do ciclo de vida. Por exemplo, um camelo desidratado conserva a água deixando sua temperatura subir acima dos valores normais antes de começar a suar; à noite, ele deixa a temperatura cair até abaixo do valor normal, iniciando o dia com uma temperatura mais baixa, retardando, assim, o início da sudorese. O zoólogo Nicholas Mrosovsky cunhou o termo *reostase* para referir-se à ligação entre alvos e limites de regulação e os eventos cronobiológicos e do ciclo de vida.

A regulação é realizada por meio de sistemas de controle interligados com sinais eferentes fisiológicos e comportamentais (Quadro 49-1). Uma característica-chave desses sistemas de controle são os *estados motivacionais*, como fome e sede. Esses estados surgem como respostas a estímulos internos, como sinais de detectores da temperatura interna, e a estímulos externos, como a visão de um refúgio com sombra em um dia ensolarado. Os estados motivacionais influenciam a direção e o vigor do comportamento, dirigindo o animal para regiões do ambiente onde as condições promovam a manutenção de uma temperatura corporal normal e onde possam ser encontrados os recursos essenciais para a homeostase, como alimento e água. Esses estados também influenciam a frequência e o vigor de atividades não regulatórias, como exploração de ambientes e reprodução.

Neste capítulo, inicialmente é considerada a homeostase, enfocando os sistemas de controle responsáveis pela regulação do equilíbrio de fluidos e do equilíbrio energético. São estudados, então, os estados motivacionais, enfocando os circuitos de recompensa do encéfalo. Finalmente, examina-se como os estados motivacionais e os processos homeostáticos relacionados são cooptados por drogas de abuso e resultam em comportamentos de adicção.

Quadro 49-1 O que é um sistema regulado?

Um sistema regulado simples é ilustrado na Figura 49-1A. A água corre para dentro de um reservatório a partir de um tubo de fornecimento e sai do reservatório através de um dreno. Uma boia fornece informações acerca do nível da água. Uma haste une a boia a duas válvulas. Uma delas controla o influxo através do tubo de fornecimento. Essa ligação é denominada *retroalimentação negativa*, pois o aumento do nível de água diminui o fluxo através do tubo de fornecimento, e a ligação estende-se da boia de volta a um estágio a montante do sistema. A outra válvula controla o fluxo de saída através do dreno. Tal ligação é denominada *pró-ação positiva*, pois o aumento do nível de água aumenta o fluxo através do dreno, e a ligação estende-se da boia para um estágio mais à frente, a jusante, no sistema.

As ligações de retroalimentação e pró-ação entre a boia e as válvulas regulam o nível de água. Mesmo se a velocidade de fluxo no tubo de fornecimento ou no dreno for alterada, adicionando uma bomba hidráulica ou um bloqueio parcial, as válvulas compensarão, e o nível de água estará confinado a uma variação estreita. As duas válvulas são denominadas *efetoras*, pois realizam os ajustes que regulam o nível da água.

A regulação fisiológica é frequentemente realizada por meio de uma combinação de controle por retroalimentação negativa sobre a entrada e controle por pró-ação positiva sobre a saída. Por exemplo, para a manutenção do peso corporal após o consumo de uma lauta refeição, geralmente é útil tanto reduzir o consumo subsequente de alimento quanto aumentar o gasto energético.

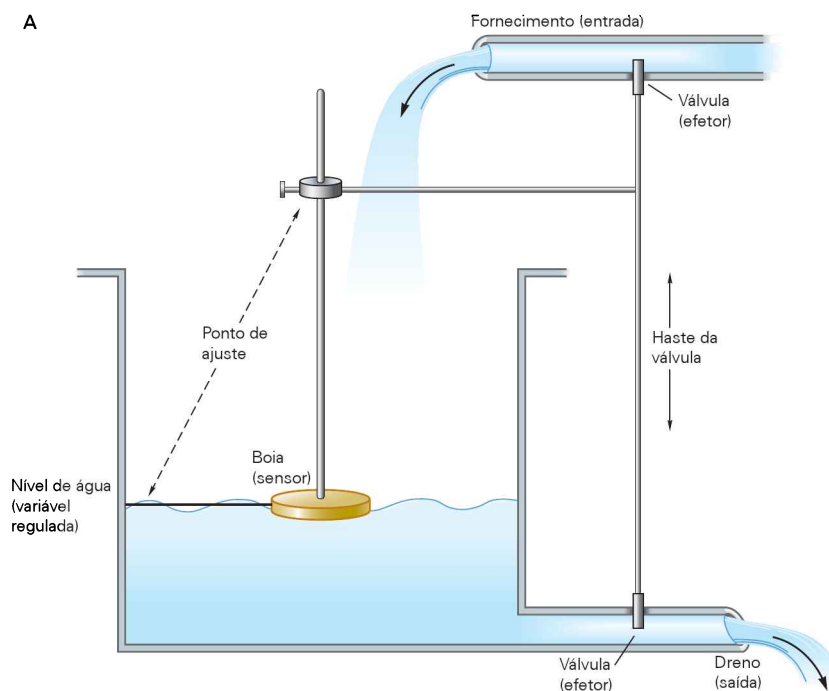



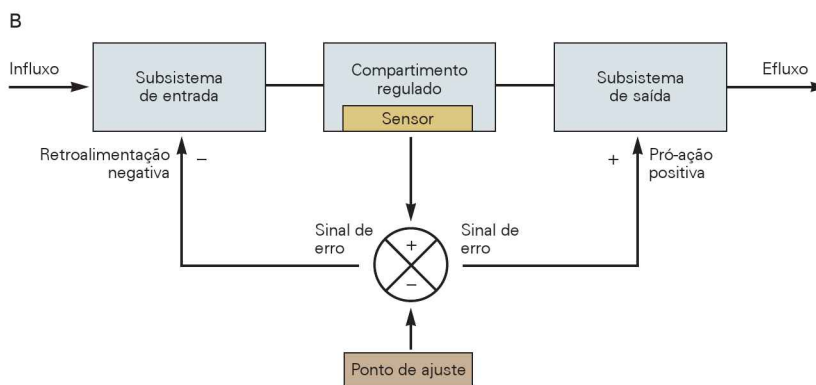
Figura 49-1A Um sistema regulado simples. Mudanças na posição da boia alteram o estado das válvulas no tubo de fornecimento e no dreno, de forma a se oporem às mudanças no nível de água. (Adaptada, com permissão, de Cabanac e Russek, 2000.)

Continua

Quadro 49-1 *Continuação*

A Figura 49-1B mostra um diagrama do controle para o sistema regulado na Figura 49-1A. A boia é denominada *sensor*, pois monitora a variável regulada, o nível da água, dentro de um *compartimento regulado*, o reservatório. O sinal de saída do sensor é comparado com um valor de referência, o *ponto de ajuste*, o nível de água determinado pela altura da haste da boia em que está ligada a haste da válvula. O movimento do nível da água afastando-se do ponto de ajuste leva os dois efetores a se oporem ao desvio, assim mantendo o nível da água próximo ao ponto de ajuste; o desvio da variável regulada em relação ao ponto de ajuste é denominado *sinal de erro*.

Alguns fisiologistas preferem o conceito de um *ponto ajustável* (ou ponto de equilíbrio) a um ponto de ajuste. Um ponto ajustável não requer comparação a uma referência fixa, nem uma incorporação fisiológica de sinais de erro. O ponto ajustável é simplesmente o valor da variável regulada no qual os subsistemas de entrada e saída estão equilibrados. Por exemplo, no sistema descrito na Figura 49-1A, o ponto ajustável é o nível de água no qual o influxo se iguala ao efluxo.

Figura 49-1B Diagrama de controle de um sistema regulado simples. (Adaptada, com permissão, de Cabanac e Russek, 2000.)

A ingestão de líquidos ocorre tanto em resposta como em antecipação à desidratação

Uma desidratação grave gera um estado motivacional extremamente poderoso que concentra pensamento e ação no sentido de buscar e consumir água, ao mesmo tempo em que atenua outras necessidades e desejos. Um animal desidratado tomará medidas drásticas para encontrar alívio contra o insistente desconforto da sede. Os comportamentos associados a esse estado firmemente focado são classificados como *de ingestão primária de líquido* e podem ser explicados como respostas a um sinal de erro (Figura 49-1B).

O sistema de controle subjacente ao comportamento de ingestão primária de líquido habilita o animal a responder a um desequilíbrio fisiológico que se tornaria ameaçador para a vida se não fosse corrigido. No entanto, é necessário um controle adicional sobre a ingestão de líquido. Se a água fosse buscada apenas quando o animal estivesse desidratado, o animal poderia descobrir-se em um ambiente pouco hospitaleiro no qual deveria procurar por água em um estado cada vez mais enfraquecido. Em vez disso, o comportamento é programado de forma a evitar uma desidratação grave. Quando as condições permitem, a água é consumida em excesso, mesmo na ausência de um sinal de erro, e os rins eliminam o excedente. Tal *comportamento de ingestão secundária de líquido* coincide frequentemente com a alimentação.

Em contrapartida ao sistema simples descrito na Figura 49-1, sistemas fisiológicos com frequência compreendem diversos subsistemas compartimentalizados, regulados separadamente. Uma variedade de sensores monitora esses compartimentos separados, e diferentes subconjuntos de efetores são organizados de modo a manter as condições constantes nesses compartimentos. O equilíbrio de fluidos fornece um exemplo desses casos. A água no organismo é distribuída entre compartimentos intra e extracelulares.

Os fluidos corporais são diferentemente regulados nos compartimentos intra e extracelulares

Fluidos intra e extracelulares devem ser separadamente regulados, pois apresentam diferentes composições. O principal cátion extracelular é o Na^+, enquanto o principal cátion intracelular é o K^+. Uma flutuação nos níveis de Na^+ é geralmente mais pronunciada que nos níveis de K^+. As flutuações nesses cátions estabelecem gradientes de osmolalidade, que movimentam a água entre os dois compartimentos.

A perda de sódio e de água a partir do compartimento extracelular em geral ocorre com eventos que levam à redução do volume vascular (hipovolemia), como hemorragia ou diarreia. Para compensar essa deficiência, tanto água quanto sódio devem ser consumidos. Assim, a ingestão primária de líquido e de sódio desempenha papéis essenciais na regulação do volume vascular. Esses comportamentos complementam os mecanismos fisiológicos e endócrinos que mantêm a pressão sanguínea ao mesmo tempo em que conservam água e sódio.

O compartimento intravascular é monitorado paralelamente por sensores endócrinos e neurais

Os sensores para hipovolemia incluem detectores de fluxo sanguíneo arterial para o rim, que enviam informação ao encéfalo através de duas vias: um mecanismo de sinalização endócrina e uma rota neural. A via neural origina-se em receptores vasculares de estiramento nos territórios de baixa pressão da circulação, no coração, grandes veias e circulação pulmonar (barorreceptores). Acredita-se que receptores viscerais que monitoram a concentração extracelular de Na^+ e a pressão sanguínea arterial também contribuam para a homeostase de fluidos.

Os circuitos no encéfalo que controlam as respostas comportamentais, fisiológicas e endócrinas à hipovolemia estão distribuídos ao longo do sistema nervoso central (SNC) e incluem tanto vias locais quanto de alça longa (Figura 49-2). Os barorreceptores projetam-se principalmente para o núcleo do trato solitário. Uma diminuição na estimulação desses receptores ativa neurônios eferentes simpáticos no tronco encefálico caudal, que mantêm tanto a pressão sanguínea quanto o débito cardíaco, aumentando a frequência cardíaca e desencadeando vasoconstrição periférica.

A diminuição dos sinais oriundos dos barorreceptores também determina, por meio de conexões entre o tronco encefálico caudal e o hipotálamo, a liberação do peptídeo vasopressina a partir da neuro-hipófise. A vasopressina aumenta a pressão sanguínea e aumenta a reabsorção de água nos rins (daí seu nome alternativo, *hormônio antidiurético*). Uma vez que os rins filtram uma grande quantidade de fluido diariamente – aproximadamente 60 vezes o volume plasmático –, ajustes na eliminação de urina têm um impacto grande e rápido sobre o volume de fluido no sistema vascular. Esse é um exemplo de controle por pró-ação (Figura 49-1B).

Enquanto a diminuição na taxa de disparos dos barorreceptores cardiopulmonares pode estimular a ingestão primária de líquido, o território de alta pressão da circulação exerce uma influência oposta. O núcleo do trato solitário recebe sinais oriundos de detectores periféricos da pressão sanguínea arterial. À medida que a pressão sanguínea arterial aumenta (p. ex., em uma *hiper*volemia), projeções noradrenérgicas desse núcleo para a área pré-óptica medial, um pequeno núcleo na linha média no prosencéfalo basal, reduzem a ingestão de líquido. Esse é um exemplo de controle por retroalimentação negativa (Figura 49-1B).

O mecanismo de sinalização endócrina que monitora o fluxo sanguíneo arterial funciona em paralelo com a via neural. A redução no fluxo sanguíneo arterial para os rins durante a hipovolemia causa a liberação da protease renina para a circulação. O substrato dessa protease é o pró-hormônio circulante angiotensinogênio, que é clivado pela renina, produzindo um decapeptídeo, a angiotensina I. Por sua vez, a enzima conversora da angiotensina transforma a angiotensina I em angiotensina II, seu derivado octapeptídeo ativo. O potente efeito vasoconstritor da angiotensina II ajuda a manter a pressão sanguínea, ante a redução do volume vascular. A angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona do córtex da suprarrenal. Esse hormônio aumenta a reabsorção de Na^+ no rim, enquanto favorece a excreção de K^+; esses efeitos complementares desviam o fluido do espaçoso compartimento intracelular para o depletado compartimento intravascular.

Hormônios peptídicos como a angiotensina II não cruzam livremente a barreira hematencefálica. O encéfalo, contudo, é capaz de monitorar a circulação diretamente por meio de estruturas especializadas densamente vascularizadas, os órgãos circunventriculares, que não possuem uma barreira hematencefálica normal e, assim, possibilitam o acesso de peptídeos circulantes a receptores nos neurônios centrais. Em dois desses órgãos circunventriculares, o órgão subfornicial e o órgão vascular da lâmina terminal, a angiotensina II atua como um poderoso estímulo para o comportamento de beber e a liberação de vasopressina.

Neurônios no órgão subfornicial projetam-se para a área pré-óptica medial e para o núcleo paraventricular do hipotálamo, onde liberam angiotensina II. A injeção de angiotensina II nesses dois núcleos determina forte comportamento de ingestão de líquido, enquanto a interrupção dos sinais oriundos do órgão subfornicial bloqueia a resposta de ingestão de líquido à angiotensina II circulante. Assim, a angiotensina II atua inicialmente como um hormônio (no órgão subfornicial) e, então, como um neurotransmissor (na área pré-óptica medial e no núcleo paraventricular do hipotálamo).

O compartimento intracelular é monitorado por osmorreceptores

Um aumento na osmolalidade extracelular remove água das células, causando sua retração. Mudanças no volume celular são monitoradas por neurônios especializados, denominados *osmorreceptores*, que traduzem a retração ou expansão celular em mudanças no potencial de membrana.

Uma população de neurônios sensoriais osmorreceptivos centrais no órgão vascular da lâmina terminal projeta-se para células neuroendócrinas nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, determinando a liberação de vasopressina de modo a diminuir a excreção de urina (Figura 49-2). Projeções adicionais desses neurônios sensoriais primários para a área pré-óptica medial levam sinais que estimulam o comportamento de beber em resposta à desidratação celular. Esses últimos sinais são retransmitidos ao núcleo paraventricular do hipotálamo, onde convergem com sinais do sistema que regula o compartimento intravascular.

Sistemas motivacionais antecipam o surgimento e o desaparecimento de sinais de erro

Alterações na ingestão ou no gasto não são imediatamente registradas nos sistemas fisiológicos. Por exemplo, a água engolida por um animal que está sofrendo desidratação celular deve ser absorvida do intestino e distribuída antes que os osmorreceptores no encéfalo possam detectar um retorno à homeostase. Se o consumo continuasse até o sinal de erro desaparecer, o sistema ultrapassaria seu alvo. Desperdício e instabilidade são evitados pelo encerramento da ingestão de líquido bem antes da osmolalidade plasmática ser restaurada.

Desse modo, o sistema regulador atua como se antecipasse a reidratação celular, que, por fim, ocorreria após a ingestão de líquido, talvez utilizando informação fornecida por osmorreceptores periféricos ou receptores de Na^+ viscerais. Tal controle antecipatório é uma característica comum dos sistemas motivacionais. Por exemplo, aves migratórias e baleias ganham quantidades prodigiosas de

Figura 49-2 Componentes do circuito neural que controla o equilíbrio de fluidos. O circuito é mostrado em uma secção sagital estilizada de encéfalo de rato. Informações de barorreceptores no sistema circulatório e de receptores sensoriais na boca, na garganta e nas vísceras são transmitidas ao núcleo do trato solitário e a estruturas vizinhas no tronco encefálico caudal via nervos glossofaríngeo (IX) e vago (X) (**lado direito**). O hormônio angiotensina II (**ANG II**) fornece ao encéfalo uma sinalização adicional referente à baixa volemia (**lado esquerdo**). A angiotensina II circulante é percebida por receptores no órgão subfornicial (**OSF**); neurônios no OSF projetam para e liberam angiotensina II da área pré-óptica medial (**MePO**), núcleo paraventricular do hipotálamo (**PVN**), órgão vascular da lâmina terminal (**OVLT**) e área hipotalâmica lateral adjacente (**LHA**). Pressão arterial alta é detectada por barorreceptores que se projetam ao tronco encefálico caudal; quando a pressão arterial é muito alta, a ingestão de líquidos é suprimida por uma aferência inibitória do núcleo do trato solitário para a área pré-óptica medial. A osmolalidade do sangue é percebida por receptores no OVLT e próximos a ele, que se projeta para a área pré-óptica medial e o núcleo paraventricular do hipotálamo. Esse último núcleo está posicionado de forma a integrar sinais de entrada referentes tanto ao volume sanguíneo quanto à osmolalidade, e acredita-se que desempenhe um papel na determinação do comportamento de beber. Células neurossecretoras nesse núcleo (e no núcleo supraóptico) determinam a liberação de vasopressina a partir do lobo neural (**LN**) da hipófise, diminuindo, assim, a eliminação de urina. Aferências para o núcleo paraventricular originárias do núcleo supraquiasmático (**SCN**) trazem o sistema regulador de fluidos para a influência do relógio interno dia/noite (ver Capítulo 51). (Adaptada, com permissão, de Swanson, 2000.)

peso antes de iniciarem suas jornadas. De forma distinta do sistema regulador simples mostrado no Quadro 49-1, as entradas e saídas dos subsistemas dos sistemas motivacionais podem ser ajustadas em antecipação ao surgimento ou desaparecimento de sinais de erro.

As reservas de energia são reguladas com precisão

Indivíduos em dieta precisam de poucos argumentos para serem convencidos de que os depósitos de energia são regulados a longo prazo, pois eles aprenderam o quão difícil é manter o peso após perdê-lo penosamente. Se uma pessoa é gordinha quando jovem, normalmente continua assim. Ou seja, a adiposidade em relação ao normal para a idade tende a permanecer estável ao longo da vida. Pesquisas recentes acerca dos mecanismos neurais, endócrinos e autônomos que controlam a ingestão de alimento e o gasto energético começam a revelar como os depósitos de energia são regulados tão precisamente.

Leptina e insulina contribuem para o equilíbrio energético a longo prazo

A gordura constitui o depósito de energia a longo prazo do organismo, e o encéfalo monitora seu estado. Experimentos elegantes em camundongos foram os primeiros a demonstrar o envolvimento de um sinal humoral. Os sistemas circulatórios de dois camundongos foram unidos cirurgicamente (parabiose). Um camundongo normal foi assim pareado com um mutante homozigoto recessivo, carregando uma mutação de um gene denominado *obesidade* (*ob*), que produz obesidade mórbida e hipotermia. A união cirúrgica normalizou o peso corporal e a temperatura do animal mutante. O camundongo *ob/ob* é deficiente em um sinal circulatório originário dos depósitos de energia, que efetua um controle por retroalimentação sobre a ingestão de alimento e um controle por pró-ação sobre o gasto de energia; o camundongo normal a ele pareado supre esse sinal, corrigindo as deficiências.

Camundongos mutantes homozigotos para o gene *diabetes* (*db*) também são obesos. A união do sistema circulatório desses camundongos a um camundongo normal ou a um camundongo *ob/ob* não apenas não foi eficaz em corrigir o diabetes e a hiperglicemia, como também causou definhamento e morte do camundongo normal ou *ob/ob* a ele ligado. Diferentemente do camundongo *ob/ob*, o camundongo *db/db* produz o sinal circulatório, mas é deficiente em um receptor funcional. Esse sinal está aumentado em camundongos obesos *db/db*, diminuindo, assim, a ingestão de alimento e aumentando o gasto de energia de seu infeliz parceiro cirurgicamente unido.

Cerca de 25 anos após os primeiros estudos de parabiose, o sinal circulante, o receptor mutado e seus genes foram identificados. O sinal circulante foi identificado por Jeffrey

Friedman e colaboradores como um hormônio peptídico denominado leptina. Esse peptídeo é produzido principalmente por adipócitos brancos (células armazenadoras de gordura) em quantidades que se correlacionam positivamente com os níveis de gordura armazenada. A leptina é transportada através da barreira hematencefálica e atua no encéfalo e na periferia, em receptores que são membros da superfamília de receptores de citocinas.

Em indivíduos com peso normal, a leptina reduz a ingestão de alimento, ao mesmo tempo em que aumenta o gasto energético, a lipólise e a termogênese. A maioria dos humanos obesos tem altos níveis de leptina, sugerindo que se tornaram insensíveis a esse hormônio-chave. Os raros humanos que apresentam deficiência de leptina devido a uma mutação no gene *ob* são morbidamente obesos e hipotérmicos. O peso corporal e a temperatura de tais indivíduos podem ser normalizados pela administração de leptina exógena.

Os níveis do hormônio pancreático insulina também se correlacionam positivamente com a massa de gordura. Como a leptina, a insulina reduz a ingestão de alimento e aumenta a termogênese. Durante o jejum, os níveis de leptina e de insulina diminuem antes que ocorra a redução dos depósitos de gordura, de modo que estes são rapidamente repostos uma vez que a realimentação ocorra.

Leptina e insulina circulantes ligam-se a receptores em duas populações de neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo medial. Essas duas populações têm respostas opostas a esses dois hormônios, leptina e insulina, e influências opostas sobre o balanço energético.

Uma população de neurônios do arqueado secreta duas moléculas sinalizadoras anabólicas (sinais que promovem o armazenamento de energia): o neuropeptídeo Y e o peptídeo relacionado ao gene cutia. A segunda população secreta duas moléculas sinalizadoras catabólicas (sinais que promovem a utilização dos depósitos de energia): o hormônio α estimulador de melanócitos e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (Figura 49-3B).

O antagonismo entre sinais anabólicos e catabólicos originários no núcleo arqueado é demonstrado pela ação do peptídeo relacionado ao gene cutia. Essa molécula é um antagonista endógeno dos receptores de melanocortina MC3 e MC4. O agonista endógeno para esses receptores é o hormônio α estimulador de melanócitos, liberado de neurônios do núcleo arqueado quando o organismo está em estado catabólico. O peptídeo relacionado ao gene cutia bloqueia a capacidade do hormônio de reduzir a ingestão de alimento, aumentar o gasto energético e reduzir os depósitos de gordura. A injeção de neuropeptídeo Y no hipotálamo dispara o comportamento alimentar e promove a lipogênese, ao mesmo tempo em que reduz o gasto energético. Desse modo, a liberação de qualquer desses peptídeos produz efeitos anabólicos por retroalimentação e efeitos que promovem o ganho de peso por pró-ação, ao mesmo tempo em que suprimem a sinalização da via catabólica antagonista.

Projeções do núcleo arqueado para as regiões paraventricular e lateral do hipotálamo retransmitem os sinais transmitidos pela leptina e pela insulina circulantes (Figura 49-3C). Neurônios nessas áreas têm sido implicados, há muito tempo, no balanço energético. Por exemplo, lesões bilaterais do núcleo paraventricular causam aumento na ingestão de alimento e no peso corporal, enquanto lesões no hipotálamo lateral produzem efeitos opostos. Neuropeptídeos que diminuem a ingestão de alimento ou aumentam o gasto energético são liberados por diferentes subgrupos de neurônios no núcleo paraventricular. Neuropeptídeos que aumentam a ingestão de alimento são encontrados em outros subgrupos de neurônios nas regiões lateral e perifornicial do hipotálamo.

Assim como ocorre para o balanço de fluidos, os circuitos neurais responsáveis pelo balanço energético estão amplamente distribuídos. Esses circuitos incluem componentes importantes no complexo dorsal do vago no tronco encefálico caudal, além dos grupos celulares hipotalâmicos descritos anteriormente.

Sinais interagem para controlar a ingestão de alimento a curto e a longo prazo

O trato gastrintestinal desempenha um papel no controle a curto prazo do comportamento alimentar. Dois dos hormônios gastrintestinais que informam o encéfalo acerca do estado do intestino são a colecistocinina e a grelina (Figura 49-3A). A colecistocinina é secretada pelo intestino durante as refeições. Ela promove o término da refeição, diminuindo o esvaziamento gástrico e estimulando aferências vagais para circuitos da porção inferior do tronco encefálico envolvidos na padronização de refeições.

A grelina está implicada na iniciação e não no término das refeições. Em contrapartida à colecistocinina, a liberação de grelina pelo estômago apresenta um pico antes de uma refeição, quando o estômago ainda está vazio. Receptores para a grelina são encontrados em numerosos sítios encefálicos; o comportamento alimentar é aumentado pela administração de grelina diretamente nos núcleos arqueado e paraventricular do hipotálamo e no complexo dorsal do vago.

Para alterar a ingestão de alimento, sinais como leptina e insulina, que refletem o estado dos depósitos de energia a longo prazo, devem interagir com sinais a curto prazo, que determinam a composição e o padrão das refeições. Essas interações ocorrem em muitos níveis. Por exemplo, a leptina promove a liberação de colecistocinina a partir do duodeno; leptina e grelina exercem influências opostas sobre neurônios do arqueado que liberam neuropeptídeo Y e o peptídeo relacionado ao gene cutia. Leptina, grelina e insulina, as três interagem com a proteína-quinase ativada por 5′-monofosfato de adenosina (AMPK, do inglês *AMP-activated protein kinase*), um sensor molecular do estado energético a curto prazo. Para fornecer combustível a processos fisiológicos vitais, as células devem manter uma alta razão entre trifosfato de adenosina (ATP) e 5′-monofosfato de adenosina (AMP); a AMPK é ativada quando essa razão cai abaixo de um limiar crítico. A ativação da AMPK estimula o catabolismo, ao mesmo tempo em que suprime o anabolismo, de modo a restaurar a razão ATP/AMP. Nos neurônios hipotalâmicos implicados no equilíbrio energético, leptina, insulina e níveis elevados de glicose são capazes de inibir a atividade da AMPK, enquanto o jejum e a grelina a ativam.

Estados motivacionais influenciam o comportamento direcionado a um objetivo

Até este ponto, foram revisados componentes fisiológicos, neuroendócrinos e neuroanatômicos dos sistemas de controle da homeostase de fluidos e energia. Será considerada, agora, outra característica dos sistemas de controle homeostáticos: os estados motivacionais que governam os comportamentos que fornecem os elementos necessários, como alimento e água.

Uma chita que se refugia do sol do meio-dia à sombra de uma árvore vê um antílope distante com aparente indiferença. Em contrapartida, a visão de um antílope, quando ocorre no final da tarde, provoca orientação imediata e comportamento de aproximação silenciosa. O estímulo é o mesmo, mas as respostas comportamentais são muito diferentes. O que mudou durante o intervalo que separa essas duas visões foi o estado motivacional do animal.

Tanto estímulos internos quanto externos contribuem para os estados motivacionais

Os estados motivacionais influenciam a atenção, a seleção de objetivos, o ato de envidar esforço na busca por tais objetivos e a resposta a estímulos. O psicólogo Dalbir Bindra propôs que os estados motivacionais surgem da interação entre sinais internos e externos.

Sinais de entrada internos incluem sinais de erro fisiológicos e o relógio circadiano. Por exemplo, a frequência e a duração da busca por alimento variam com a hora do dia, a última vez em que a chita alimentou-se e se ela está ou não em fase de lactação. Sinais externos incluem *estímulos de incentivo*, que se originam do objetivo do estado motivacional. Por exemplo, quando uma chita desidratada encontra uma fonte de água durante a busca por antílopes, a visão da água pode servir como um estímulo de incentivo, deslocando o equilíbrio entre fome e sede e levando o animal a interromper sua busca por alimento para poder beber.

Existe retroalimentação positiva entre estímulos de incentivo e estados motivacionais; quanto mais o animal interage com o estímulo, mais forte o estado motivacional que promove contato adicional. Essa relação de retroalimentação positiva ajuda a assegurar que sequências comportamentais complexas sejam completadas. Por exemplo, a chita deve aproximar-se sorrateiramente da presa, caçar, atacar a matar o antílope e, então, remover a carcaça para um refúgio antes de começar a alimentar-se.

Os estados motivacionais atendem a necessidades regulatórias e não regulatórias

Os comportamentos de alimentar-se, de beber e de termorregulação e seus estados motivacionais subjacentes surgem em resposta ou em antecipação a um desequilíbrio fisiológico. Em contrapartida, alguns estados motivacionais, como a excitação sexual, servem a imperativos biológicos diferentes da homeostase. Funcionalmente, esses estados não regulatórios assemelham-se àqueles que surgem de sinais de erro fisiológicos. Por exemplo, alguns comportamentos influenciados pelos estados motivacionais não regulatórios podem ser respostas compensatórias à privação, como quando um mamífero que foi confinado mostra maior motivação à exploração do ambiente após ser liberado de seu cativeiro.

Os circuitos de recompensa no encéfalo podem fornecer uma lógica comum para a seleção de objetivos

Comportamentos direcionados a objetivos englobam riscos, custos e benefícios. Afastar-se do rebanho pode oferecer a um antílope melhores oportunidades de buscar alimento, mas há o risco de tornar-se um alvo mais fácil para uma chita que está à espreita. Atacar esse antílope aventureiro oferece à chita a promessa de uma refeição, mas com o risco de grande desgaste de recursos hidrominerais e de energia, caso o antílope consiga escapar. Assim sendo, os mecanismos neurais responsáveis pela seleção de objetivos devem pesar antecipadamente os riscos, os custos e os be-

Figura 49-3 **(Página ao lado) Mecanismos neurais e endócrinos do equilíbrio energético.**

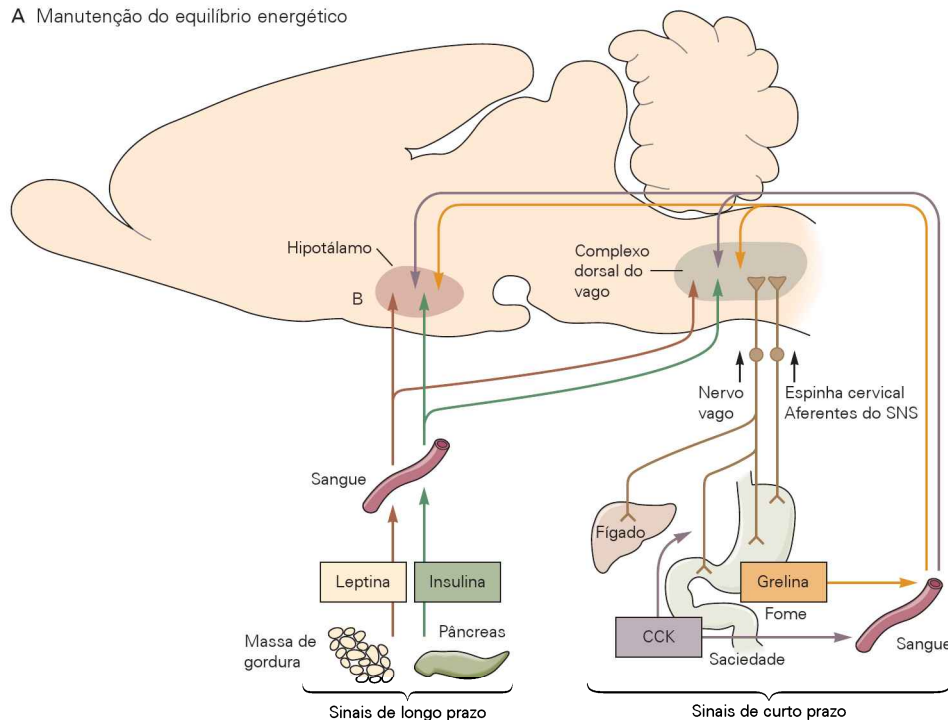
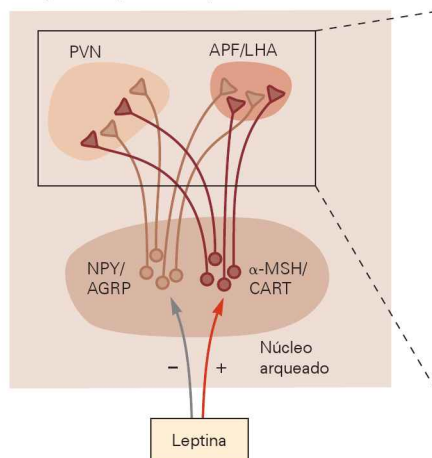
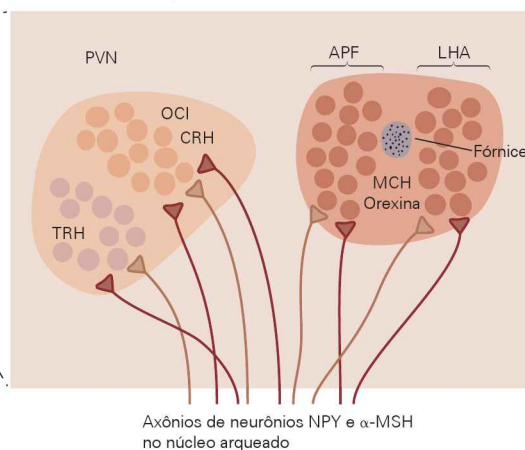
A. Manutenção a curto e longo prazo do equilíbrio energético.
Sinais de curto prazo. Durante as refeições, a colecistocinina (CCK) liberada pelo intestino estimula fibras sensoriais do nervo vago, promovendo saciedade; a CCK é também secretada na corrente sanguínea. Fibras sensoriais do vago, junto com fibras simpáticas do intestino e informações orossensoriais, convergem para o complexo dorsal do vago, um conjunto de estruturas no tronco encefálico caudal que inclui o núcleo do trato solitário, a área postrema e o núcleo motor dorsal do nervo vago. Pouco antes do horário da refeição, a liberação de grelina pelo estômago atinge um pico, fornecendo um sinal que chega do sangue para os neurônios no encéfalo. Enquanto a CCK promove a saciedade, a grelina promove o comportamento alimentar.
Sinais de longo prazo. Leptina e insulina estão entre os sinais humorais que informam o encéfalo acerca do estado dos depósitos de gordura. A leptina é produzida em células que armazenam gordura, enquanto a insulina é produzida pelo pâncreas. Ambos os hormônios são percebidos por receptores no núcleo arqueado do hipotálamo, assim como por receptores no complexo dorsal do vago. Leptina e insulina reduzem a ingestão de alimento e aumentam o gasto energético.

B. A leptina apresenta influências opostas em duas populações de neurônios no arqueado. Ela inibe células que liberam neuropeptídeo Y (**NPY**) e peptídeo relacionado ao gene cutia (**AGRP**), mas estimula células que liberam o hormônio α estimulador de melanócitos (α-**MSH**) e o transcrito regulado por anfetamina e cocaína (**CART**). A ativação de neurônios do arqueado que liberam NPY e AGRP aumenta a ingestão de alimento e os depósitos de gordura, ao mesmo tempo em que diminui o gasto energético. A ativação de neurônios do arqueado que liberam α-MSH e CART diminui a ingestão de alimento e as reservas de gordura, ao mesmo tempo em que aumenta o gasto energético.

C. Os neurônios do arqueado mostrados na parte B projetam-se a múltiplas regiões do hipotálamo. O núcleo paraventricular (**PVN**) é uma zona de convergência para muitos sinais envolvidos no equilíbrio energético (e de fluidos). Neurônios nesse núcleo sintetizam diversos peptídeos que diminuem a ingestão de alimento, incluindo o hormônio liberador de corticotrofina (**CRH**), o hormônio liberador de tireotrofina (**TRH**) e a ocitocina (**OCI**). A área perifornicial (**APF**) e a área lateral do hipotálamo (**LHA**) contêm neurônios que sintetizam orexinas e o hormônio concentrador de melanina (**MCH**), peptídeos que estimulam a ingestão de alimento. (Adaptada, com permissão, de Schwartz et al., 2000.)

nefícios dos comportamentos mais prováveis para atingir um determinado objetivo.

Muitos estudos desses mecanismos neurais têm utilizado a estimulação elétrica do encéfalo como um objetivo. Ratos e outros vertebrados, de peixes dourados a humanos, são capazes de trabalhar pela estimulação elétrica de certas regiões encefálicas. A avidez e a persistência desse comportamento de autoestimulação são notáveis. Por exemplo, ratos cruzarão grades elétricas, correrão morro acima saltando barreiras ou pressionarão alavancas por horas sem fim com a finalidade de disparar a estimulação elétrica. O fenômeno que leva o animal a trabalhar pela estimulação é denominado *recompensa por estimulação encefálica.*

Recompensas são objetos, estímulos ou atividades que têm valor positivo. Recompensas podem estimular um animal a mudar de um comportamento para outro ou a resistir a interrupções de uma ação em andamento. Por exemplo, um rato que encontra uma semente enquanto faz o reconhecimento de um ambiente pode cessar a exploração para comer o alimento ou carregá-lo a um lugar seguro; enquanto mordiscando a semente, o rato resistirá ao esforço de outro rato para roubar o alimento de suas patas. Se as sementes são encontradas apenas em certa localização e em determinado tempo, o rato irá para tal lugar quando se aproximar o momento em que aparecerá a esperada recompensa. Muitos dos trabalhos atuais nas neurociências são direcionados a compreender os mecanismos neurais que medeiam a recompensa, como eles determinam o comportamento de modo a satisfazer necessidades fisiológicas e desafios e oportunidades surgidos no ambiente, e como eles podem ser desviados no caso de patologias comportamentais, como a adicção a drogas de abuso.

Embora a estimulação elétrica seja um objetivo artificial, ela pode mimetizar algumas das propriedades recompensadoras de objetos que são metas naturais. Por exemplo, a estimulação recompensadora do feixe medial do prosencéfalo pode competir com, somar-se a ou substituir estímulos hedônicos como soluções de sacarose. A efetividade da recompensa produzida pela estimulação de determinadas regiões do hipotálamo lateral é aumentada por perda de peso e diminuída por leptina, sugerindo que o circuito neural responsável pelo efeito recompensador desempenhe um papel no equilíbrio energético.

Os circuitos que medeiam a sensação de recompensa obtida pela estimulação encefálica estão amplamente distribuídos. Efeitos recompensadores podem ser produzidos pela estimulação elétrica de regiões em todos os níveis do encéfalo, do bulbo olfatório ao núcleo do trato solitário. Locais especialmente efetivos situam-se ao longo do curso do feixe prosencefálico medial e ao longo dos feixes de fibras longitudinalmente orientadas que cruzam próximo à linha média do tronco encefálico. A estimulação de ambas as vias ativa transinapticamente neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral do mesencéfalo; esses neurônios projetam-se para o *nucleus accumbens* (principal componente do estriado ventral), a porção ventromedial da cabeça do núcleo caudado (no estriado dorsal), o prosencéfalo basal e regiões do córtex pré-frontal (Figura 49-4).

Os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo são ativados por estímulos incentivadores e têm um papel essencial nas recompensas relacionadas à estimulação encefálica. A busca dessa recompensa é reforçada por aumento da transmissão sináptica dopaminérgica e enfraquecida pela redução dessa transmissão. Os neurônios dopaminérgicos recebem sinais excitatórios de células colinérgicas nos núcleos tegmentar laterodorsal e pedunculopontino do rombencéfalo. A estimulação do feixe prosencefálico medial e do tronco encefálico caudal ativa esses neurônios colinérgicos. Por sua vez, o bloqueio dos sinais colinérgicos para os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo reduz os efeitos recompensadores da estimulação elétrica.

Camundongos em jejum que recebem apenas breve acesso diário a alimento deixarão de comer para pressionar uma alavanca que lhes permita receber uma estimulação elétrica encefálica. Tal busca inconsequente de um objetivo artificial em detrimento de uma necessidade biológica é um dos muitos paralelos entre a autoestimulação e o abuso de drogas. Evidências mais diretas vêm do fato de que o animal trabalhará ainda com mais empenho para se autoestimular quando receber uma droga como cocaína, anfetamina, heroína ou nicotina. Como esses resultados sugerem, os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo envolvidos nos efeitos recompensadores da estimulação encefálica também desempenham um papel crucial nos efeitos recompensadores de drogas.

O abuso de drogas e a adicção são comportamentos direcionados a objetivos

Antes que os humanos começassem a cultivar a terra, a espécie buscava coletar plantas seguras e nutritivas. Entre as muitas plantas que foram experimentadas, um pequeno número produzia mudanças na percepção, no humor, na cognição e no grau de alerta. Dessas, um subconjunto ainda menor – papoulas produtoras de ópio, coca, tabaco, cânhamo e produtos de matéria vegetal fermentada – continha substâncias que provocavam forte sensação de recompensa, embora não tivessem qualquer valor nutricional. Os humanos aprenderam a purificar essas substâncias e, posteriormente, a sintetizar compostos relacionados para utilizá-los terapeuticamente.

Por exemplo, a morfina, purificada a partir da papoula produtora de ópio, foi modificada quimicamente na tentativa de produzir compostos com maior especificidade para a analgesia. Entre esses, estava a diacetilmorfina, ou heroína, que foi, por engano, comercializada como um tratamento

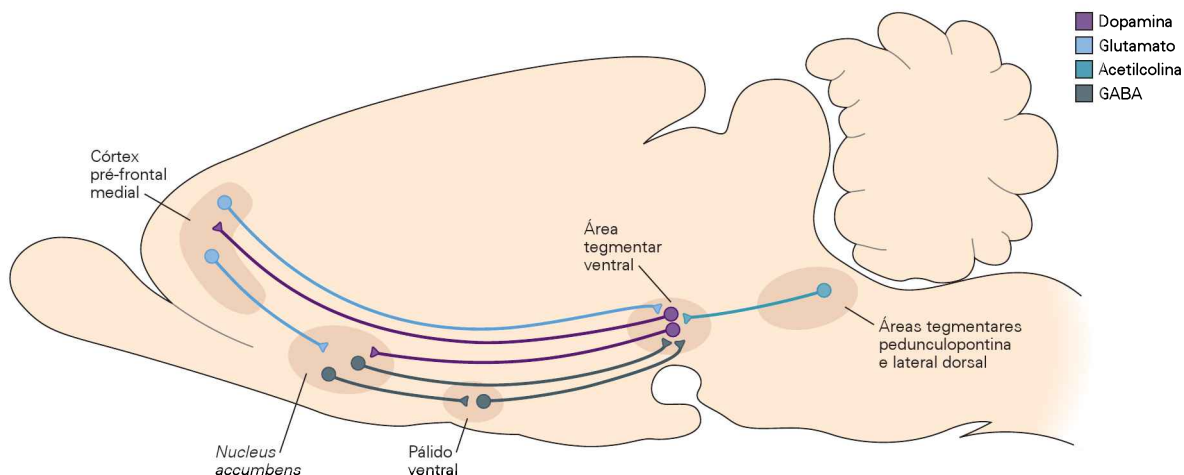



Figura 49-4 Vias neurais e estruturas implicadas na recompensa. As vias dopaminérgicas da área tegmentar ventral para o *nucleus accumbens*, córtex pré-frontal medial e outras estruturas do prosencéfalo são um componente central do circuito de recompensa. Os neurônios na área tegmentar ventral são regulados por neurônios colinérgicos no tronco encefálico, por neurônios GABAérgicos (ácido γ-aminobutírico) inibitórios no *nucleus accumbens* e no pálido ventral, e por neurônios glutamatérgicos excitatórios no córtex pré-frontal.

que não provocava dependência para dor e resfriados. Outras drogas, como anfetaminas e sedativos hipnóticos, são compostos completamente sintéticos, desenvolvidos para uma variedade de indicações médicas.

Drogas capazes de causar adicção incluem algumas com usos médicos aprovados (p. ex., morfina, anfetaminas e benzodiazepínicos), algumas que são legais embora não tenham utilidade na medicina (p. ex., álcool e tabaco) e algumas que são ilegais em muitos países (p. ex., maconha). O termo *abuso de drogas* refere-se à utilização fora da supervisão médica e de modo potencialmene danoso ou ilegal. As drogas causadoras de adicção listadas na Tabela 49-1 produzem sensação de recompensa; desse modo, os indivíduos buscam sua utilização e as usam repetidamente. E aqui se situa o principal perigo dessas drogas. Quando usadas repetidamente, elas iniciam alterações moleculares no encéfalo, as quais promovem o contínuo uso da droga, comportamento que se torna cada vez mais difícil de controlar. Indivíduos que utilizam regularmente essas drogas prejudicam sua saúde e sua capacidade funcional.

Em pessoas vulneráveis, como resultado de fatores de risco genéticos e não genéticos, o uso de drogas pode progredir para a *adicção*, que é definida como o uso compulsivo da droga, a despeito de consequências significativamente negativas. Um indivíduo adicto perde o controle sobre o uso da droga – a obtenção e o uso da droga passam a dominar todos os seus outros objetivos na vida. A adicção tende a persistir apesar das tentativas de limitar o uso da droga e apesar das sérias consequências negativas para o indivíduo, para sua família e para a sociedade.

Talvez o aspecto mais desafiador e frustante da adicção seja sua persistência. Não é apenas difícil interromper o uso da droga que causou adicção, mas mesmo quando uma pessoa obteve sucesso em parar de usar a droga, o risco de recaída permanece alto por muitos anos e, em alguns casos, por toda a vida. Mesmo após longos períodos de abstinência, a exposição a situações que recordam (dicas) o uso da droga, como a parafernália utilizada ou pessoas ou lugares associados ao uso prévio da droga, podem disparar intenso anseio pela droga e a recaída em seu uso. Recaídas iniciadas por dicas podem ocorrer mesmo em indivíduos que resolveram firmemente nunca usar tais drogas novamente, ilustrando que a adicção prejudica o controle voluntário do comportamento.

Em laboratório, dicas associadas ao uso da droga determinam anseio pela droga, que se correlaciona com respostas fisiológicas; por exemplo, ativação do sistema nervoso simpático. O imageamento funcional do encéfalo tem revelado que respostas a dicas condicionadas a drogas ativam regiões mediais do córtex pré-frontal; a amígdala, uma estrutura que se acredita desempenhar um papel na consolidação de associações estímulo-recompensa com carga emocional (ver Capítulos 48 e 66); e o *nucleus accumbens*, um componente do circuito de recompensa encefálico (Figura 49-5).

Drogas que causam adicção recrutam os circuitos de recompensa do encéfalo

Como discutido, as projeções dopaminérgicas da área tegmentar ventral para o *nucleus accumbens* e outras estruturas prosencefálicas (Figura 49-4) são um componente central dos circuitos de recompensa. Os principais tipos de receptores dopaminérgicos no estriado dorsal e no *nucleus accumbens* são os receptores D_1 e D_2, acoplados a proteínas G. Os receptores D_1 predominam no córtex pré-frontal. Um transportador de dopamina, localizado nos neurônios pré-sinápticos, interrompe as ações da dopamina liberada na sinapse, bombeando-a de volta para dentro do terminal pré-sináptico (Figura 49-6).

Tanto estudos farmacológicos quanto análises de lesões em animais confirmam a importância das vias dopaminérgicas para a sensação de recompensa no encéfalo. Estudos comportamentais das propriedades recompensadoras de drogas, utilizando paradigmas como a preferência condicionada de lugar ou a autoadministração de dro-

Tabela 49-1 Principais classes de drogas capazes de causar adicção

Classe	Fonte	Alvo molecular	Exemplos
Opioides	Papoula do ópio	Receptor opioide μ (agonista)	Morfina, metadona, oxicodona, heroína
Sedativos hipnóticos	Sintéticos	Receptor $GABA_A$ (agonista)	Barbitúricos, benzodiazepínicos
Estimulantes psicomotores	Folha da coca Sintéticos	Transportador da dopamina (antagonista)	Cocaína Anfetaminas
Drogas semelhantes à fenilciclidina	Sintéticos	Receptor glutamatérgico do tipo NMDA (antagonista)	Fenilciclidina (PCP, "pó de anjo" ou "poeira da lua")
Canabinoides	*Cannabis*	Receptores canabinoides CB1 (agonista)	Maconha
Nicotina	Tabaco	Receptor colinérgico nicotínico (agonista)	Tabaco
Álcool etílico	Fermentação	Receptor $GABA_A$ (agonista), Receptor glutamatérgico do tipo NMDA (antagonista) e múltiplos outros alvos	Várias bebidas

GABA, ácido γ-aminobutírico; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.
Nota: A cafeína pode produzir moderada dependência física, mas não resulta em uso compulsivo. Algumas drogas de abuso ilegais podem ser prejudiciais, mas em geral sem produzir adicção; elas incluem os alucinógenos dietilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina, psilocibina e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), popularmente conhecida como *ecstasy*.

A Autorrelato de fissura

B Mudanças na taxa metabólica

1 Córtex pré-frontal dorsolateral

2 Lobo temporal medial

C

Participante com alto índice de fissura

Participante com baixo índice de fissura

Dicas neutras Dicas relacionadas à cocaína

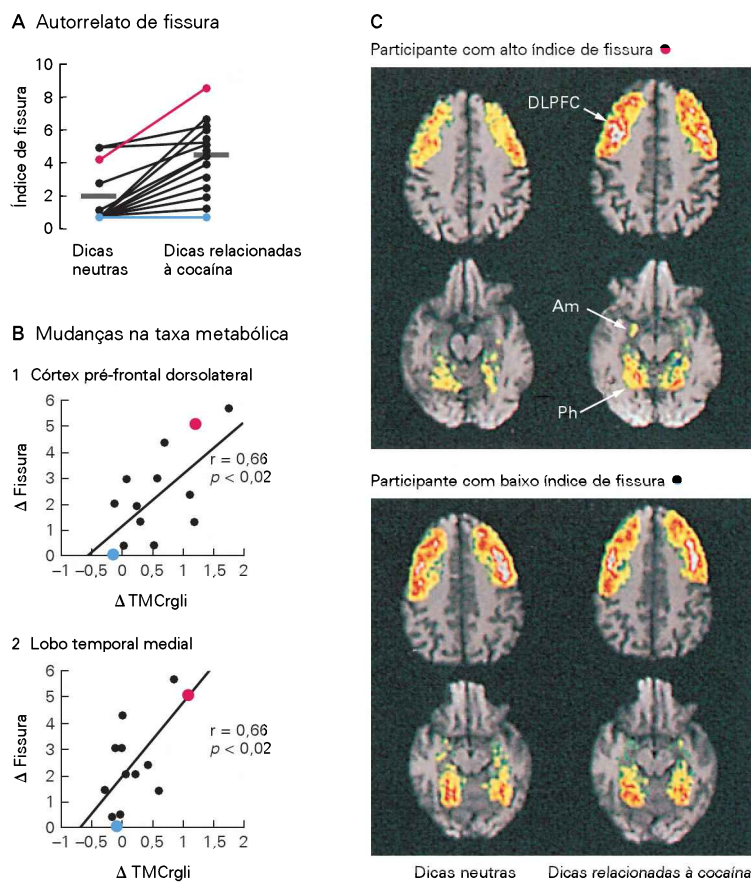



Figura 49-5 Imageamento utilizando PET revela correlatos neurais de fissura por cocaína induzida por dicas.

A. Foram mostradas aos participantes dicas neutras ou relacionadas à cocaína e lhes foi perguntado "Você sente fissura ou necessidade de utilizar cocaína?" A média de respostas positivas (**barras horizontais**) é significativamente maior quando os participantes são expostos a dicas relacionadas à cocaína em relação aos estímulos neutros, embora a magnitude das respostas varie consideravelmente entre indivíduos. Dois participantes, indicados pelos pontos cor-de-rosa e azuis, representam níveis de fissura alto e baixo, respectivamente.

B. Mudanças autorrelatadas no grau de fissura correlacionam-se com mudanças na taxa metabólica no córtex pré-frontal dorsolateral e no lobo temporal medial durante a exposição a dicas relacionadas à cocaína. A taxa metabólica é medida como taxa metabólica cerebral regional para a glicose (**TMCrgli**). As ordenadas representam a diferença entre as médias das respostas à questão "Você sente fissura ou necessidade de utilizar cocaína?" em sessões separadas, com dicas neutras e relacionadas à cocaína. (Cada sessão durava 30 minutos e, em cada sessão, a questão era formulada três vezes.) As abcissas representam a diferença na taxa metabólica entre as duas sessões (atividade na sessão usando dicas relacionadas à cocaína menos atividade com dicas neutras).

C. Quando os participantes relatam uma fissura por cocaína, a atividade metabólica aumenta no córtex pré-frontal dorsolateral (**DLPFC**) e em duas estruturas do lobo temporal medial, a amígdala (**Am**) e o giro para-hipocampal (**Ph**). Imagens por PET pseudocoloridas da atividade metabólica estão alinhadas espacialmente com imagens obtidas por ressonância magnética estrutural de alta resolução. A taxa metabólica aumentou marcantemente na amígdala e no giro para-hipocampal em um participante que relatou um grande aumento na fissura durante a apresentação de dicas relacionadas à cocaína (**pontos cor-de-rosa** nas partes A e B). Esse efeito não é evidenciado no participante que não relatou aumento na fissura quando exposto a dicas relacionadas à cocaína (**pontos azuis** nas partes A e B). A atividade metabólica fora do córtex pré-frontal dorsolateral e do lobo temporal medial não é mostrada. (Adaptada, com permissão, de Grant et al., 1996.)

gas (Quadro 49-2), observaram que drogas que bloqueiam receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 diminuem as propriedades de incentivo de recompensas naturais e de drogas. Conclusões similares foram obtidas em estudos que utilizam outras abordagens para perturbar experimentalmente as vias dopaminérgicas.

Mudanças nos níveis extracelulares de dopamina dentro do *nucleus accumbens* e em outras estruturas encefálicas podem ser medidas *in vivo* utilizando um cateter de microdiálise. Embora esse método não possa medir a dopamina dentro de sinapses individuais, ele pode fornecer estimativas quantitativas que, acredita-se, correlacionam-se com a liberação sináptica de dopamina. Esse método demonstra que todas as drogas causadoras de adicção aumentam os níveis extracelulares de dopamina no *nucleus accumbens*. Drogas psicotrópicas que não produzem liberação significativa de dopamina no *nucleus accumbens* não causam adicção.

Há uma importante consideração a se fazer em relação àquilo que é frequentemente denominado a hipótese dopaminérgica da recompensa. Algumas drogas, como os opioides, também têm receptores em vias da recompensa que são paralelas ou a jusante (mais adiante na via) às sinap-

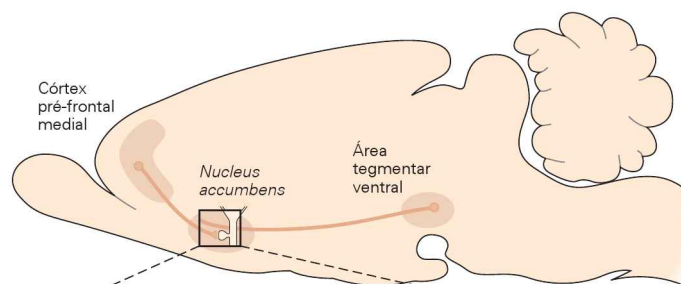
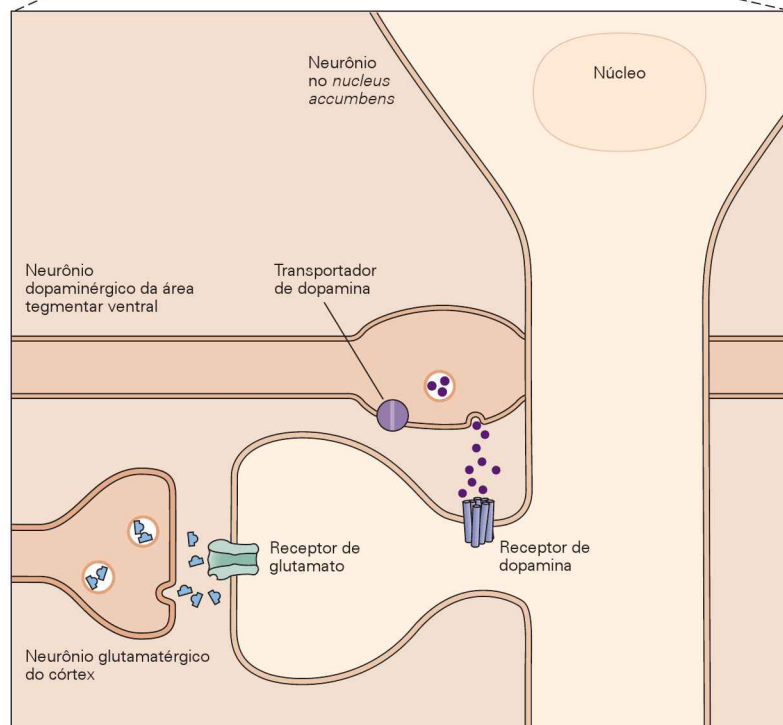



Figura 49-6 Dopamina e glutamato interagem nos espinhos sinápticos de neurônios no *nucleus accumbens*. Neurônios glutamatérgicos que transmitem informação sensório-motora do córtex cerebral e neurônios dopaminérgicos que transmitem informação relacionada à recompensa da área tegmentar ventral formam conexões com os mesmos neurônios espinhosos médios no estriado dorsal e no *nucleus accumbens*. Os neurônios glutamatérgicos estabelecem sinapses excitatórias nas cabeças dos espinhos dendríticos, e os neurônios dopaminérgicos estabelecem conexões de passagem nos pescoços dos espinhos.

Quadro 49-2 Modelos animais de adicção a drogas

Modelos animais têm desempenhado um papel importante para a compreensão de como drogas capazes de causar adicção produzem sensação de recompensa. Dois modelos mais comumente utilizados em pesquisa são a preferência condicionada de lugar e a autoadministração.

Preferência condicionada de lugar

Animais aprendem a associar um determinado ambiente com a exposição passiva a drogas; por exemplo, um roedor pode passar mais tempo no lado de uma caixa onde recebe cocaína do que no lado em que ele recebe salina. Em experimentos utilizando esse paradigma, os animais aprendem a associar uma dica neutra, como as características de um lado de uma caixa, com uma recompensa. Acredita-se que esse paradigma demonstre os fortes efeitos condicionados a dicas de drogas que causam adicção e que forneça uma medida indireta da sensação de recompensa induzida pela droga.

Autoadministração de drogas

Os efeitos de reforço de uma droga podem ser demonstrados em experimentos nos quais um comportamento específico leva à administração da droga. Por exemplo, pode-se ensinar para um animal que ele receberá uma injeção de uma droga cada vez que pressionar uma determinada alavanca em sua gaiola. A droga atua como um reforço se ela aumentar a ocorrência do comportamento (o pressionar a alavanca) que leva à administração da droga.

Nesse paradigma, a quantidade de trabalho que um animal executa para ter acesso a uma certa quantidade de droga indica o grau de reforço da droga. O grau com o qual diferentes drogas reforçam o comportamento em animais correlaciona-se bastante com a tendência de cada droga de reforçar o comportamento de sua busca em humanos. Animais de laboratório expostos à cocaína facilmente aprendem os comportamentos necessários à autoadministração dessa droga, e alguns deles deixarão de lado necessidades, como alimento e água, ou trabalharão excessivamente, mesmo a ponto de morrerem, para terem acesso à cocaína.

ses dopaminérgicas. Assim sendo, os opioides produzem a sensação de recompensa por meio de mecanismos tanto dependentes quanto independentes da dopamina. Camundongos geneticamente modificados de modo a não terem dopamina não parecem encontrar recompensa na cocaína, mas parecem encontrar significativa recompensa residual utilizando morfina.

Embora a capacidade de aumentar a dopamina sináptica seja uma propriedade compartilhada por todas as drogas capazes de causar adicção, elas o fazem por diferentes mecanismos. Psicoestimulantes, que incluem a cocaína e as anfetaminas, atuam nos terminais pré-sinápticos de neurônios dopaminérgicos e o fazem por meio de duas formas diferentes. A cocaína liga-se ao transportador de dopamina na membrana dos terminais pré-sinápticos de modo a bloquear esse transportador, fazendo a dopamina extracelular se acumular, alcançando níveis elevados após sua liberação. As anfetaminas entram nos terminais pré-sinápticos de neurônios dopaminérgicos através do transportador de dopamina. Uma vez no citoplasma, causam o transporte reverso da dopamina para fora das vesículas de armazenamento, via transportador vesicular, e para fora do neurônio para a sinapse, via transportador de membrana. Assim, a ação da cocaína depende da liberação vesicular normal da dopamina pelos neurônios da área tegmentar ventral, diferentemente da ação das anfetaminas.

Cocaína e anfetamina apresentam ações análogas sobre os transportadores de noradrenalina e de serotonina, causando também aumentos nos níveis extracelulares desses neurotransmissores. Contudo, bloqueios farmacológicos e lesões experimentais demonstram que a dopamina, e não esses outros neurotransmissores, desempenha o papel-chave nas propriedades de recompensa dessas drogas.

Os efeitos dos opioides sobre a recompensa são mais complexos do que aqueles dos psicoestimulantes, pois os opioides utilizam tanto mecanismos dependentes quanto independentes de dopamina. Há três classes de receptores opioides, μ, δ e κ, e um receptor estruturalmente relacionado, o ORL-1. Opioides semelhantes à morfina, incluindo a heroína (que é metabolizada produzindo morfina), a metadona e a oxicodona, ligam-se com maior afinidade a receptores μ. Os receptores μ são encontrados em diversas regiões do encéfalo e da medula espinal, onde têm diferentes funções. No tronco encefálico e na medula espinal, eles desempenham um papel crítico na modulação da informação da dor (Capítulo 24). Em outras regiões do tronco encefálico, desempenham um papel no controle da respiração, razão pela qual uma superdosagem de opioides pode causar parada respiratória.

Os receptores μ também são encontrados em todo o circuito de recompensa do encéfalo. Na área tegmentar ventral, são encontrados em interneurônios GABAérgicos, os quais inibem tonicamente os neurônios dopaminérgicos que se projetam para o *nucleus accumbens* e para o córtex pré-frontal. A ligação de opioides a esses receptores μ inibe os interneurônios, resultando na desinibição dos neurônios dopaminérgicos e na liberação de dopamina. Uma vez que os receptores μ também estão expressos em neurônios do *nucleus accumbens*, os opioides também podem exercer efeitos de recompensa independentemente dos sinais de entrada dopaminérgicos.

A microdiálise demonstra que nicotina, álcool etílico, tetra-hidrocanabinol e fenilciclidina causam liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. Além desse efeito em comum – aumento da dopamina sináptica no *nucleus accumbens* – a cada família de drogas causadoras de adicção tem propriedades únicas, baseadas nos receptores com os quais interage (Tabela 49-1). Por exemplo, tanto a morfina quanto cocaína causam sensação de recompensa e adicção, mas os opioides semelhantes à morfina causam sedação e analgesia, enquanto a cocaína estimula o estado de alerta.

Drogas que causam adicção alteram o funcionamento do sistema nervoso a longo prazo

Além dos efeitos de curto prazo sobre a sensação de recompensa e outros efeitos farmacológicos agudos, drogas causadoras de adicção podem produzir alteração de longo prazo sobre o funcionamento do sistema nervoso. O uso repetido de drogas causadoras de adicção pode produzir tolerância, dependência, síndrome de abstinência e sensibilização em diferentes graus, além da adicção. Em humanos, tolerância, dependência e síndrome de abstinência podem contribuir para alterações do comportamento. As consequências comportamentais da sensibilização, um fenômeno bem estabelecido em modelos animais, são menos claras no caso de humanos que fazem uso de drogas. Nenhum desses estados é equivalente à adicção, que é definida como o uso compulsivo de uma droga, apesar das consequências significativamente negativas.

A *tolerância* refere-se à diminuição dos efeitos de uma droga após a ingestão repetida de uma dose constante da droga ou, alternativamente, à necessidade de aumentar a dose para produzir um efeito constante. Por exemplo, a quantidade de álcool necessário para o indivíduo se embebedar aumenta com o uso regular. A tolerância resulta da resposta homeostática das células à estimulação excessiva com a droga – adaptações celulares e moleculares alteram a fisiologia normal para contrabalançar os efeitos da droga. Um mecanismo da tolerância é a *farmacocinética*, na qual a indução de enzimas do metabolismo hepático aumenta a velocidade de depuração metabólica de uma droga. A adaptação farmacocinética quase não desempenha papel algum na tolerância para drogas causadoras de adicção, com exceção do álcool. Um segundo mecanismo é a *farmacodinâmica*: a ação de uma droga dentro do encéfalo que produz habituação*.

A *dependência* é inferida quando ocorrem sintomas de abstinência após o uso da droga ser descontinuado. Enquanto a tolerância resulta de mecanismos homeostáticos, aqueles associados com a dependência alteram o estado fisiológico basal das células e dos circuitos. Enquanto o uso da droga continua, essa fisiologia alterada é mascarada e os sintomas não ocorrem. Quando o uso da droga cessa, o estado fisiológico anormal é desmascarado, resultando nos sintomas de abstinência.

Quando os efeitos se tornam mais fortes com o uso repetido da droga, diz-se que eles sofrem *sensibilização*. Por exemplo, a atividade locomotora produzida pela ad-

* N. de T. A tolerância farmacodinâmica envolve alterações no local de ação da substância, como, por exemplo, a dessensibilização de receptores.

ministração de cocaína ou de anfetamina aumenta com o uso repetido da droga. Em geral, é mais provável que os efeitos estimulantes de uma droga aumentem (sensibilização), enquanto os efeitos depressores tendem a diminuir (tolerância).

Os mecanismos pelos quais os opioides produzem tolerância, dependência e síndrome de abstinência têm sido elucidados em estudos do comportamento de neurônios no *locus ceruleus*, o principal núcleo noradrenérgico no encéfalo. A administração aguda de opioides a ratos ou camundongos diminui a taxa basal de disparos dos neurônios do *locus ceruleus*, pois receptores opioides μ ativam um canal de K^+ que reduz a taxa de disparos. Com o tempo, no entanto, os neurônios desenvolvem tolerância; sua taxa de disparos torna-se mais normal à medida que os receptores μ tornam-se parcialmente desacoplados da ativação do canal.

A administração crônica de opioides também produz dependência, a qual prepara as condições para a síndrome de abstinência. Após a administração crônica de opioides, o bloqueio de receptores μ pelo antagonista de receptores opioides naloxona produz uma drástica síndrome de abstinência. (Isso é observado em ratos de laboratório, que exibem tais sintomas de abstinência na forma de agitação, como um "cachorro molhado", assim como em humanos dependentes de opioides que recebem naloxona para reverter uma parada respiratória.) Um mecanismo que contribui para a dependência é o reforço da condutância de Na^+ em neurônios do *locus ceruleus;* essa adaptação pode atuar equilibrando o efluxo de K^+ produzido pela estimulação de receptores μ. O relativo excesso de influxo de Na^+ após a inibição pela naloxona do efluxo de K^+ mediado por receptores μ torna os neurônios hiperexcitáveis. Isso resulta em uma salva de disparos, que se correlaciona com os comportamentos de abstinência.

Historicamente, acreditava-se que a dependência e a síndrome física da abstinência eram sintomas cardinais da adicção. Sabe-se agora que ambos não são necessários nem suficientes. Primeiro, algumas drogas, como a cocaína e as anfetaminas, que facilmente levam a uso compulsivo, "fora do controle", podem produzir pouca ou nenhuma dependência e não produzem uma síndrome física de abstinência. Mais importante, o risco de recaída para drogas que podem produzir abstinência física, como opioides e álcool, pode persistir por anos após o uso da droga ter cessado e os sintomas de abstinência terem desaparecido.

Se dependência e abstinência fossem os mecanismos centrais da adicção, poder-se-ia tratar pessoas adictas com sucesso, mantendo-os isolados até que o período da síndrome de abstinência houvesse passado. Infelizmente, esse não é o caso, pois estresse ou dicas relacionadas às drogas podem facilmente causar recaídas. Com base no importante papel das dicas associadas às drogas para a busca de drogas e a recaída, alguns investigadores clínicos têm enfatizado a necessidade de considerar os mecanismos neurais do aprendizado associativo como central para a adicção.

A dopamina pode atuar como um sinal de aprendizado

Anteriormente, considerava-se a função da dopamina como relacionada com a transmissão de "sinais hedônicos" no encéfalo e diretamente responsável, nos humanos, pelo prazer subjetivo. A partir desse ponto de vista, a adicção refletiria a escolha habitual de um prazer de curta duração, a despeito de inúmeros problemas de longa duração. O princípio hedônico, no entanto, não pode explicar facilmente a persistência do uso de drogas por adicctos à medida que as consequências negativas se acumulam.

De fato, os efeitos da dopamina mostraram ser bem mais complexos do que se acreditava a princípio. A dopamina pode ser liberada por estímulos estressantes, assim como por estímulos recompensadores. Além disso, roedores que não têm dopamina – ratos nos quais a dopamina não mais é produzida devido a lesões com 6-hidroxidopamina e camundongos geneticamente modificados de modo a não produzirem dopamina – continuam a mostrar respostas hedônicas à sacarose.

Wolfram Schultz e colaboradores descobriram que neurônios dopaminérgicos apresentam um padrão complexo e desafiador de respostas a recompensas durante o aprendizado. Em um experimento, Schultz treinou macacos para esperar um suco a intervalos fixos de tempo após um estímulo (dica) visual ou auditivo. Antes que os animais aprendessem o significado das dicas, o surgimento do suco era inesperado e produzia um aumento transitório acima dos níveis basais nos disparos de neurônios dopaminérgicos. À medida que os macacos aprendiam que certas dicas prediziam o suco, o padrão temporal dos disparos mudava. Os neurônios não mais disparavam em resposta à apresentação do suco – a recompensa –, e sim mais cedo, em resposta ao estímulo visual ou auditivo que predizia a recompensa. Se uma dica era apresentada, mas a recompensa não era oferecida, os disparos diminuíam no momento em que a recompensa deveria ter sido apresentada. Em contrapartida, se uma recompensa excedia a expectativa ou era inesperada, por aparecer sem uma dica que a indicasse, os disparos aumentavam (Figura 49-7).

Essas observações sugerem que a liberação de dopamina no prosencéfalo funciona não como um sinal de prazer, mas como um sinal de *previsão-erro*. Uma salva de dopamina significaria uma recompensa ou um estímulo relacionado à recompensa que não fora predito; pausas ou diminuições nos disparos significariam que a recompensa prevista era menor que o esperado, ou ausente. Se uma recompensa fosse exatamente aquilo que era esperado com base nas dicas ambientais, os neurônios dopaminérgicos manteriam sua taxa tônica de disparos (linha de base). Acredita-se que alterações na liberação de dopamina modifiquem respostas futuras a estímulos, de modo a maximizar a probabilidade de obter recompensas e minimizar tentativas infrutíferas. Para recompensas naturais, como o suco doce consumido pelos macacos no experimento de Schultz, uma vez que as dicas ambientais para uma recompensa sejam aprendidas, os disparos dos neurônios dopaminérgicos retornam para os níveis basais. Schultz interpretou esse achado como significando que, enquanto nada mudar no ambiente, nada mais há a aprender e, portanto, não há a necessidade de mudar respostas comportamentais.

Drogas capazes de causar adicção diferem de recompensas naturais pelo fato de causarem liberação de dopamina nos circuitos de recompensa independentemente da

Neurônio dopaminérgico do mesencéfalo

Recompensa inesperada

(sem CS) R

Recompensa previsível

CS R

Recompensa prevista, mas que não ocorre

0 1 2s
CS (sem R)

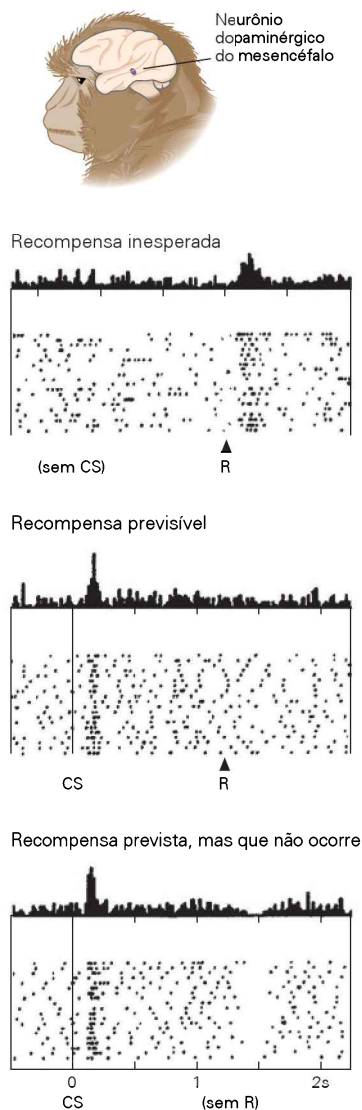



Figura 49-7 Neurônios dopaminérgicos relatam um erro na predição da recompensa. Os gráficos mostram taxas de disparo registradas em neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo em macacos acordados e ativos. **Parte superior:** Uma gota de um líquido doce é dada, sem aviso prévio, a um macaco. A inesperada recompensa (**R**) determina uma resposta nos neurônios. A recompensa pode, assim, ser interpretada como um erro positivo na previsibilidade da recompensa. **Parte do meio:** O macaco foi treinado de modo que um estímulo condicionado (**CS**) prevê uma recompensa. Nesse registro, a recompensa ocorre de acordo com o previsto e não determina uma resposta nos neurônios, pois não há erro na previsibilidade da recompensa. Os neurônios são ativados logo que surge o estímulo que prevê a recompensa, mas não pela recompensa em si. **Parte inferior:** Um estímulo condicionado prevê uma recompensa que não aparece. Os neurônios dopaminérgicos mostram uma redução nos disparos no momento em que a recompensa deveria ter ocorrido. (Reproduzida, com permissão, de Schultz et al., 1997.)

frequência com que sejam consumidas. A dopamina é liberada mesmo quando as drogas não produzem prazer subjetivo. Para o encéfalo, o consumo de drogas aditivas sempre sinalizaria, então, "melhor que o esperado", de modo a continuar a influenciar o comportamento, maximizando a busca e o uso da droga. Se essa ideia for correta, ela poderia explicar por que a busca por uma droga e seu consumo tornam-se compulsivos e por que a vida de um indivíduo adicto passa a ter como foco o consumo da droga, à custa de todos os seus outros objetivos.

Esses experimentos, combinados com a importância das dicas na promoção do uso de drogas, sugeriram que o aprendizado e a memória podem ter um papel central na adicção. Por exemplo, a busca pela droga é frequentemente iniciada por dicas relacionadas à droga – pessoas, parafernália, sensações corporais e cheiros associados com o uso prévio da droga. Tais dicas devem, naturalmente, ser armazenadas na memória e associadas com comportamentos específicos. É interessante observar que a dopamina tem sido implicada na formação das memórias de longo prazo nos circuitos hipocampais e do córtex cerebral (Capítulos 66 e 67).

Essas considerações levaram à ideia de que, quando um indivíduo utiliza drogas de abuso, a liberação de dopamina reforça as memórias associativas que unem dicas relacionadas com a droga à ânsia e à busca pela droga. O circuito de recompensa do encéfalo, que normalmente reforça a busca por objetivos com valores de sobrevivência positivos, é usurpado pelos objetivos relacionados à droga.

Se processos de memória associativa dependentes de dopamina estão envolvidos na patogênese da adicção, quais mecanismos celulares e moleculares poderiam estar envolvidos? A alteração de longo prazo na função sináptica é uma propriedade fundamental dos circuitos neuronais envolvidos no aprendizado. Os mecanismos fisiológicos melhor caracterizados de tais mudanças a longo prazo no encéfalo de mamíferos são a potenciação de longa duração e a depressão de longa duração (Capítulos 66 e 67). Acredita-se que tais mecanismos sejam a base de muitos diferentes tipos de aprendizado e memória. De fato, o uso de drogas pode levar a alterações sinápticas similares à potenciação e à depressão de longo prazo no estriado e no *nucleus accumbens*, assim como nos próprios neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo.

A ativação de vias dopaminérgicas também se assemelha ao aprendizado pelo fato de que essas vias são capazes de iniciar várias alterações na expressão gênica. Relacionar essas alterações com as mudanças determinadas pelo aprendizado nas conexões sinápticas e nas funções dos circuitos continua a ser um importante desafio. Por exemplo, a ação da dopamina nos receptores D_1 leva à ativação de um fator de transcrição denominado proteína ligadora do elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB, do inglês *cyclic AMP response element binding protein*). O CREB tem sido implicado em diversos processos de memória em várias espécies, incluindo a mosca *Drosophila*, a lesma marinha *Aplysia* e os camundongos (Figura 49-8, e ver Capítulos 66 e 67). No estriado dorsal e no *nucleus accumbens*, psicoestimulantes produzem fosforilação do CREB via ativação de receptores D_1 e do segundo mensageiro AMP cíclico. Isso leva à ativação da proteína-quinase dependente de AMPc, que então fosforila o CREB, ativando-o. Um grande número de genes regulados pelo CREB são, então, induzidos por dopamina e por psicoestimulantes.

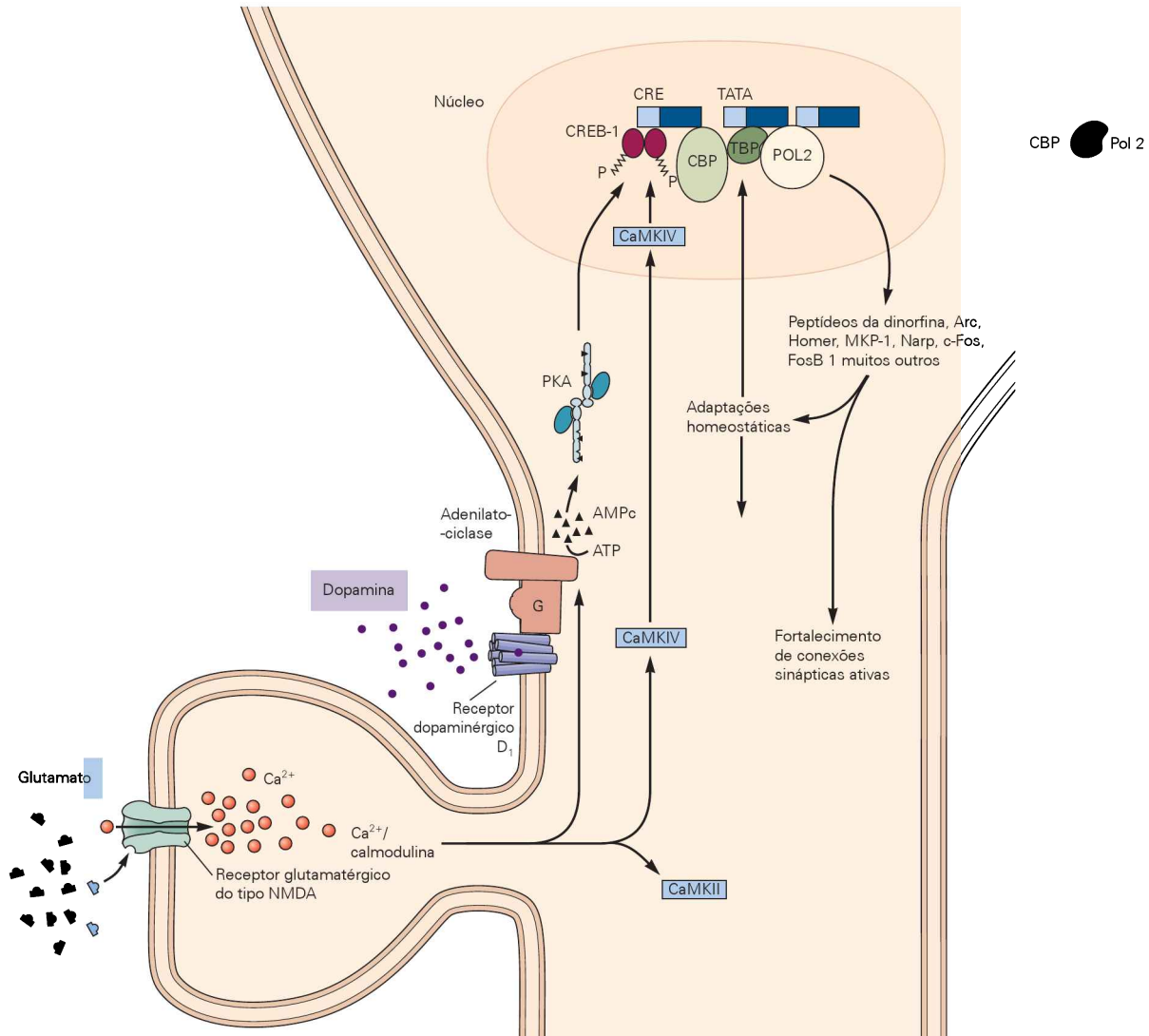



Figura 49-8 Vias de sinalização intracelular ativadas por dopamina e por glutamato. Receptores glutamatérgicos do tipo NMDA permitem a entrada de Ca^{2+}, que se liga à calmodulina. O complexo Ca^{2+}/calmodulina ativa duas proteínas-quinase dependentes de Ca^{2+}/calmodulina, CaMKII no citoplasma e CaMKIV no núcleo da célula. Receptores dopaminérgicos D_1 ativam uma proteína G estimulatória que, por sua vez, ativa a adenilato-ciclase, produzindo monofosfato de adenosina cíclico (**AMPc**). A subunidade catalítica da proteína-quinase dependente de AMPc (proteína-quinase A, ou **PKA**) pode entrar no núcleo. Neste diagrama, PKA e CaMKIV fosforilam a proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (**CREB**) de modo a ativá-la. A CREB recruta a proteína ligadora da CREB (**CBP**, do inglês *CREB-binding protein*), ativando, assim, a transcrição dependente de RNA-polimerase II de muitos genes, originando proteínas que podem alterar a função celular. Arc e Homer estão localizadas em regiões sinápticas; Fos e FosB são fatores de transcrição; e dinorfina origina uma família de peptídeos opioides endógenos. Acredita-se que essas proteínas contribuam para respostas homeostáticas ao excesso de estimulação por dopamina e para o remodelamento de sinapses associadas com a formação da memória. (**NMDA**, *N*-metil-D-aspartato; **POL 2**, RNA-polimerase 2; **TBP**, proteína ligadora de TATA.)

Visão geral

A capacidade das células, órgãos e organismos de sobreviverem e funcionarem em face de condições variáveis, como alterações na temperatura ou na disponibilidade de nutrientes, depende de mecanismos que mantenham um meio interno relativamente constante. Circuitos encefálicos complexos orquestram os processos fisiológicos que redistribuem e transformam os recursos internos, como água, eletrólitos e depósitos de energia, corrigindo e antecipando desvios da homeostase. Fortemente integrados a esses circuitos estão sistemas neurais que medeiam comportamentos que buscam recursos vitais a partir do ambiente e ajudam a conservar suprimentos escassos ou gastar o excedente.

Os estados motivacionais ajustam o vigor e a incidência desses comportamentos de acordo com necessidades biológicas, tanto aquelas derivadas de imperativos regulatórios, como a manutenção do volume sanguíneo, quanto aquelas derivadas de imperativos não regulatórios, como a reprodução. A força de um estado motivacional depende não apenas das condições internas, mas também de estímulos de incentivo externos, como alimento ou odores do estro.

A escolha entre estímulos de incentivo que competem entre si requer verificação dos benefícios atuais e previstos de cada incentivo, uma tarefa atribuída aos circuitos de recompensa do encéfalo. A ativação desses circuitos cria resistência à interrupção de ações em andamento e promove comportamentos que antecipam ou buscam recompensas.

As projeções dopaminérgicas da área tegmentar ventral para o *nucleus accumbens* influenciam poderosamente o comportamento direcionado a objetivos. Todas as drogas causadoras de adicção aumentam a transmissão sináptica dopaminérgica nessa via, um efeito que pode mimetizar e, por fim, sobrepujar a influência de estímulos naturais e estados motivacionais. A dopamina facilita mecanismos celulares e moleculares de aprendizado e memória. Em indivíduos vulneráveis, dicas associadas a drogas podem ser transformadas em poderosos estímulos de incentivo. Desse modo, situações que recordam o uso prévio de drogas podem precipitar recaídas no comportamento de busca da droga, apesar das consequências desastrosas que um retorno a esse uso possa trazer. Tal estado de adicção não é facilmente abolido, e uma recaída continua a ser um sério risco, mesmo após muitos anos de abstinência.

Peter B. Shizgal
Steven E. Hyman

Leituras selecionadas

Berridge K, Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Res Rev 28:309–369.

Cabanac M, Russek M. 2000. Regulated biological systems. J Biol Sys 8:141–149.

Dagher A, Robbins TW. 2009. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. Neuron 61:503–501.

Di Chiara G. 1998. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. J Psychopharmacol 12:54–67.

Fitzsimons JT. 1998. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. Physiol Rev 78:583–686.

Grill HJ, Kaplan JM. 2002. The neuroanatomical axis for control of energy balance. Neuroendocrinol 23:2–40.

Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Annu Rev Neurosci 29:565–598.

Johnson AK, Thunhorst RL. 1997. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration. Front Neuroendocrinol 18:292–353.

Kelley AE, Berridge KC. 2002. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. J Neurosci 22:3306–3311.

Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. 2004. Computational roles for dopamine in behavioural control. Nature 31:760–767.

O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ. 1998. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? J Psychopharmacol 12:15–22.

Robinson TE, Berridge KC. 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. Addiction 95:S91–117. Suppl 2.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. 2000. Central nervous system control of food intake. Nature 404:661–671.

Shizgal P. 1997. Neural basis of utility estimation. Curr Opin Neurobiol 7:198–208.

Stricker EM, Sved AF. 2000. Thirst. Nutrition 16:821–826.

Watts A, Swanson L. 2004. Anatomy of motivation. In: H. Pashler and R. Gallistel (eds). *Stevens' Handbook of Experimental Psychology.* Vol 3 *Learning, Motivation, and Emotion*, 3rd ed. New York: Wiley.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425–432.

Referências

Ahima RS, Flier JS. 2000. Leptin. Annu Rev Physiol 62:413–437.

Aghajanian GK. 1978. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature 276:186–188.

Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. 2006. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. J Neurosci 26:11052–11060.

Bernard C. [1878] 1974. Lectures on the phenomena of life common to animals and plants. [Lecons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux.] Springfield, Illinois: Thomas Publishing.

Bindra D. 1968. Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. Psych Rev 75:1–22.

Bourque CW, Oliet SH. 1997. Osmoreceptors in the central nervous system. Annu Rev Physiol 59:601–619.

Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Nurke JD, Goodman JM, et al. 1997. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. Neuron 19:591–611.

Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. 2001. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron 30:619–639.

Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.

Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. 1999. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psych 156:11–18.

Coleman DL. 1973. Effects of parabiosis of obese mice with diabetes and normal mice. Diabetologia 9:294–298.

Craig W. 1917. Appetites and aversions as constituents of instincts. Proc Natl Acad Sci U S A 3:685–688.

Davis JD, Wirtshafter D. 1978. Set points or settling points for body weight? A reply to Mrosovsky and Powley. Behav Biol 24:405–411.

Everitt BJ, Robbins TW. 2005. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nature Neurosci 8:1481–89.

Fulton S, Woodside B, Shizgal P. 2000. Modulation of brain reward circuitry by leptin. Science 287:125–128.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606–612.

Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne V, Liu X, Contoreggi C, Phillips R, Margolin A. 1996. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine cravings. Proc Natl Acad Sci U S A 93:12040–12045.

Heinrichs SC, Richard D. 1999. The role of corticotropin-releasing factor and urocortin in the modulation of ingestive behavior. Neuropeptides 33:350–359.

Hernandez G, Breton Y, Conover K. Shizgal, P. 2010. At what stage of neural processing does cocaine act to boost pursuit of rewards? PLoS ONE 5: e15081.

Huang YY, Kandel ER. 1995. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. Proc Natl Acad Sci U S A 92:2446–2450.

Jequier E, Tappy L. 1999. Regulation of body weight in humans. Physiol Rev 79:451–480.

Johnson SW, North RA. 1992. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. J Neurosci 12:483–488.

Keesey RE, Hirvonen MD. 1997. Body weight set-points: determination and adjustment. J Nutr 127:1875S–1883S.

Kelz MB, Chen J, Carleson, WA Jr, Whisler K, Gilden L, Beckmann AM, Steffen C, et al. 1999. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. Nature 401:272–276.

Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC, Prescott CA. 2000. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. Arch Gen Psychiatry 57:261–269.

Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn, CK et al. 2001. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. Arch Gen Psychiatry 58:334–341.

Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA. 2001. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. Alcohol Clin Exp Res 25:136–144.

Markou A, Koob GF. 1991. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. Neuropsychopharmacology 4:17–26.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Foulet H, Preisig MA, Fenton B, Shang H et al. 1998. Familial transmission of substance use disorders. Arch Gen Psychiatry 55:973–979.

Mrosovsky N. 1990. *Rheostasis: The Physiology of Change*. New York: Oxford Univ. Press.

Mrosovsky N, Powley TL. 1977. Set points for body weight and fat. Behav Biol 20:205–223.

O'Brien CP, Childress AR, McLellan T, Ehrman R. 1990. Integrating systemic cue exposure with standard treatment in recovering drug dependent patients. Addict Behav 15:355–365.

Olds J, Milner PM. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psych 47:419–427.

Piazza PV, Le Moal ML. 1996. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. Annu Rev Pharmacol Toxicol 36:359–378.

Robinson TE, Kolb B. 1997. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. J Neurosci 17:8491–8497.

Schultz W, Dayan P, Montague PR. 1997. A neural substrate of prediction and reward. Science 275:1593–1599.

Schwartz GJ, Moran TH. 1996. Sub-diaphragmatic vagal afferent integration of meal-related gastrointestinal signals. Neurosci Biobehav Rev 20:47–56.

Shizgal P, Murray B. 1989. Neuronal basis of intracranial self-stimulation. In: JM Liebman, SJ Cooper (eds). *The Neuropharmacological Basis of Reward*, pp. 106–163. New York: Oxford Univ. Press.

Shizgal P, Fulton S, Woodside B. 2001. Brain reward circuitry and the regulation of energy balance. Int J Obes Relat Metab Disord 25:S17-S21. Suppl 5.

Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger, CR. 1996. Replication of the Stockholm Adoption Study of Alcoholism Confirmatory Cross--Fostering Analysis. Arch Gen Psychiatry 53:681–687.

Swanson LW. 2000. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. Brain Res 886(1–2):113–164.

Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg H, True W, Lin N, Meyer JM, Toomey R, Faraone SV, Eaves L. 1996. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. Am J Med Genet 67:473–477.

Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. 2001. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. Annu Rev Neurosci 24:429–458.

Wirtshafter D, Davis JD. 1977. Set points, settling points, and the control of body weight. Physiol Behav 19:75–78.

Wise RA. 1996. Addictive drugs and brain stimulation reward. Annu Rev Neurosci 19:319–340.

Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. 2000. Food intake and the regulation of body weight. Annu Rev Psychol 51:255–277.

Yeomans JS, Mathur A, Tampakeras M. 1993. Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. Behav Neurosci 107:1077–1087.

Yeomans JS, Takeuchi J, Baptista M, Flynn D, Lepik K, Nobrega J, Fulton J, Ralph MR. 2000. Brain-stimulation reward thresholds raised by an antisense oligonucleotide for the M5 muscarinic receptor infused near dopamine cells. J Neurosci 20:8861–8867.

50

Crises epilépticas e epilepsia

A classificação das crises epilépticas e epilepsias é importante para a patogênese e o tratamento

Crises epilépticas são perturbações temporárias da função encefálica

Epilepsia é uma condição crônica de crises epilépticas recorrentes

O eletrencefalograma representa o comportamento coletivo dos neurônios corticais

As crises parciais originam-se em um pequeno grupo de neurônios conhecido como foco epileptogênico

Os neurônios no foco epileptogênico têm atividade característica

A falta da inibição circundante leva à sincronização

O alastramento das crises focais envolve os circuitos corticais normais

Crises generalizadas primárias são conduzidas por circuitos talamocorticais

A localização do foco da crise é crucial para o tratamento cirúrgico da epilepsia

Crises prolongadas podem causar dano encefálico

Crises convulsivas repetidas são uma emergência médica

A excitotoxicidade é a base do dano encefálico relacionado às crises

Os fatores que levam ao desenvolvimento da epilepsia são mistérios a serem revelados

Entre as causas genéticas da epilepsia estão as mutações em canais iônicos

Epilepsia envolvendo crises focais pode ser uma resposta mal-adaptada a um dano

Visão geral

ATÉ RECENTEMENTE, A FUNÇÃO e a organização do córtex cerebral humano – a estrutura do encéfalo com funções perceptiva, motora e cognitiva – driblavam médicos e neurocientistas. No passado, as análises das funções encefálicas eram baseadas em grande parte nas observações de comportamentos causados por dano encefálico devido a trauma ou acidentes vasculares encefálicos (AVEs). Esses experimentos naturais forneceram as primeiras evidências de que regiões distintas do encéfalo apresentam funções específicas (ver Capítulo 1).

Observações de pacientes com crises epilépticas e epilepsia foram igualmente importantes no estudo da função encefálica, porque as consequências comportamentais desses distúrbios variam conforme a região do encéfalo de onde as crises* se originam. *Crises epilépticas* são alterações da função encefálica resultante de atividade neuronal anormal e excessiva; epilepsia é a condição crônica caracterizada por *crises epilépticas* recorrentes. Durante séculos, a compreensão da origem neurológica das crises foi confundida pelos comportamentos dramáticos e às vezes bizarros associados a elas. A epilepsia foi amplamente associada a possessão de maus espíritos, enquanto as crises epilépticas eram consideradas reflexos do oráculo, de premonições ou de poderes criativos especiais.

Os gregos no tempo de Hipócrates (cerca de 400 a.C.) sabiam que ferimentos em um lado da cabeça poderiam causar crises no lado contralateral do corpo. Naquela época, o diagnóstico de epilepsia era provavelmente muito mais amplo do que nos tempos contemporâneos. Outros casos de perda de consciência episódica, como síncope, histeria e crises psicogênicas foram quase certamente classificadas como epilepsia. Além disso, relatos históricos descrevem crises convulsivas generalizadas envolvendo ambos os hemisférios cerebrais. Então, é muito provável que crises focais envolvendo uma área limitada do encéfalo tenham sido diagnosticadas de forma errônea ou, ainda, nunca diagnosticadas. Ainda hoje pode ser difícil para os médicos distinguir entre perda episódica de consciência e vários tipos de crises. Entretanto, como a capacidade de tratar ou até curar epilepsias continua melhorando, essas diferenças diagnósticas têm sido de significativa importância.

* N. de T. Os termos "crises epilépticas" e "crises" são utilizados alternadamente neste capítulo.

As modernas análises neurobiológicas da epilepsia começaram com os trabalhos de John Hughlings Jackson, em Londres, na década de 1860. Jackson notou que as crises não eram necessariamente acompanhadas de perda de consciência, mas poderiam ser associadas a sintomas localizados, como abalos musculares (movimentos clônicos) de um membro superior. Sua observação foi o primeiro reconhecimento formal do que atualmente se chama de *crises focais* (ou *parciais*). Jackson também observou pacientes cujas crises começavam com sintomas neurológicos locais e progrediam para convulsões com perda da consciência.*

Outro avanço inicial que ajudou a terapia moderna foi o primeiro tratamento cirúrgico para epilepsia, em 1886, por Victor Horsley. Ele realizou a remoção do córtex cerebral adjacente a uma depressão do escalpo por uma fratura e curou um paciente com crises motoras focais. O tratamento cirúrgico moderno para a epilepsia vem do trabalho de Wilder Penfield e Herbert Jasper, em Montreal, no início da década de 1950. Inovações médicas incluem o uso de fenobarbital pela primeira vez como anticonvulsivante em 1912, por Alfred Hauptmann, o desenvolvimento do eletrencefalograma, por Hans Berger, em 1929, e a descoberta das propriedades antiepilépticas da fenitoína por Houston Merritt e Tracey Putnann, em 1937.

Assim como em muitas doenças crônicas, as características fisiológicas das crises não são as únicas considerações que se deve ter quanto ao cuidado e ao tratamento de pacientes com epilepsia. Fatores psicossociais também são extremamente importantes. O diagnóstico de epilepsia traz consequências que podem afetar todos os aspectos da vida diária, incluindo oportunidades educacionais, de emprego e de dirigir. Embora muitas das limitações impostas aos pacientes com epilepsia sejam apropriadas – muitos concordam que esses pacientes não deveriam ser pilotos de avião –, o diagnóstico de epilepsia pode ter efeitos negativos inapropriados nas oportunidades educacionais e de emprego desses pacientes. Para melhorar essa situação, os médicos têm o dever de educar a si e ao público.

A classificação das crises epilépticas e epilepsias é importante para a patogênese e o tratamento

Nem todas as crises epilépticas são iguais. Portanto, para o entendimento da patologia das crises, devem-se levar em conta suas características clínicas. As crises e a condição crônica de crises recorrentes (epilepsia) são comuns. Com base em estudos epidemiológicos feitos nos Estados Unidos, sabe-se que em torno de 3% de todos os indivíduos que vivem até os 80 anos têm o diagnóstico de epilepsia. A maior incidência ocorre em crianças e em idosos.

* N. de T. No texto original, essa progressão foi denominada "marcha jacksoniana". Na verdade, a marcha jacksoniana refere-se à progressão da crise focal motora somática de uma parte para outra do mesmo lado do corpo sem acometimento da consciência. O padrão dessa marcha é determinado pela relação da representação dos membros no giro pré-central; por exemplo, clonias que começam na mão e progridem para o membro superior e para o membro inferior do mesmo lado.

Em muitos aspectos, as crises epilépticas representam um protótipo de um distúrbio neurológico em que os sintomas incluem ambas as manifestações positivas e negativas sensoriais ou motoras. Exemplos de sinais positivos que podem ocorrer durante as crises são a percepção de raios luminosos ou movimentos clônicos no membro superior. Sinais negativos, como prejuízo da consciência e da autopercepção ou mesmo cegueira transitória ou paralisia, refletem um prejuízo da função normal do encéfalo. Esses exemplos ressaltam uma característica geral das crises: os sinais e sintomas dependem da localização e da extensão das regiões do encéfalo que são afetadas. Finalmente, as manifestações das crises resultam em parte da atividade em um tecido com propriedades celulares e rede neuronal normais. Essa última é particularmente importante no alastramento de uma crise focal ou parcial além de seus limites originais. As crises literalmente "sequestram" as funções normais do encéfalo.

Crises epilépticas são perturbações temporárias da função encefálica

As crises epilépticas podem ser classificadas conceitualmente em duas categorias: focais (ou parcial) e generalizadas (Tabela 50-1). Embora os detalhes da classificação das crises estejam sob contínua discussão, essa simples dicotomia tem se mostrado extremamente útil para os médicos, porque as medicações antiepilépticas com frequência agem preferencialmente em um ou outro tipo de crise. Os termos "focal" e "parcial" são utilizados alternadamente neste capítulo.

Crises focais se originam em um pequeno grupo de neurônios (foco epileptogênico) e, portanto, os sintomas dependem da localização do foco no encéfalo. Crises focais eram anteriormente classificadas como parcial simples, quando não há comprometimento da consciência, ou complexa, quando existe alteração da consciência. Uma crise focal típica pode começar como movimentos clônicos na mão direita que progridem para todo o membro superior direito. Essa crise pode ser chamada de *crise focal motora*. Se a crise focal progride mais, o paciente pode perder a consciência, cair, estender as extremidades de forma rígida (fase tônica) e, então, ter clonias de todas as extremidades (fase clônica). Nesse caso, é uma crise focal com generalização secundária.

Tabela 50-1 Classificação das crises segundo a International League Against Epilepsy (ILAE)

Crises generalizadas
Tônico-clônicas (em qualquer combinação)
Ausência (incluindo típica, atípica e ausência com características especiais)
Mioclônicas
Clônicas
Tônicas
Atônicas
Crises focais (anteriormente chamadas de parciais simples e parciais complexas)
Desconhecidas

Reproduzida, com permissão, de Berg et al., 2010.

Uma crise focal pode ser iniciada frequentemente com sintomas chamados de *auras**. As auras comuns incluem sensações anormais como medo, impressão de que algo sobe e desce no abdome, ou mesmo um odor específico. A aura é causada por atividade elétrica originada do foco epileptogênico e, portanto, representa a primeira manifestação de uma crise focal. O período logo após a crise e antes que o paciente recupere suas funções neurológicas normais é chamado de *período pós-ictal*.

As *crises generalizadas* constituem a segunda principal categoria. Elas iniciam sem aura ou qualquer outra manifestação de crise focal e envolvem ambos os hemisférios desde o início. Elas são chamadas de *crises generalizadas primárias* para evitar a confusão com crises que começam focais e então se generalizam secundariamente. As crises generalizadas primárias podem ser subdivididas em convulsivas e não convulsivas, dependendo se a crise é ou não associada a movimentos tônico-clônicos.**

O protótipo da crise generalizada não convulsiva é a *crise de ausência típica* em crianças (antigamente chamada de pequeno mal). Essas crises começam abruptamente, costumam durar menos de 10 segundos, são associadas a cessação de toda a atividade motora, perda da consciência, porém sem perda da postura. Os pacientes parecem estar em transe, mas os episódios são tão breves que podem passar despercebidos por um observador casual. Diferentemente das crises focais, não existe aura no início e nem confusão mental após a crise (o período pós-ictal). Os pacientes podem apresentar manifestações motoras leves, como piscar dos olhos, mas não caem, nem têm movimentos tônico-clônicos. Crises de ausência típica apresentam características muito distintas no eletrencefalograma (EEG).

Outros tipos de crises generalizadas podem envolver somente movimentos anormais (mioclônicos, clônicos ou tônicos) ou perda súbita do tônus motor (crise atônica). A crise convulsiva tônico-clônica generalizada*** era antigamente chamada de grande mal. Esse tipo de crise começa abruptamente, com frequência o paciente emite um som como gemido ou choro, porque a contração tônica do diafragma e do tórax força a expiração. Durante a fase tônica, o paciente pode cair com uma postura rígida e a mandíbula cerrada, perde o controle esfincteriano e torna-se cianótico. A fase tônica dura cerca de 30 segundos antes de evoluir para movimentos clônicos das extremidades, durando de 1 a 2 minutos. Essa fase ativa é seguida por um período pós-ictal, durante o qual o paciente fica sonolento e pode queixar-se de dor de cabeça e dor muscular.

Clinicamente, pode ser difícil distinguir uma crise tônico-clônica generalizada primária de uma crise com uma aura breve que evolui para uma crise tônico-clônica secundariamente generalizada. Essa distinção não é meramente acadêmica, ela pode ser vital para a escolha do tratamento apropriado e também para determinar a causa das crises.

Epilepsia é uma condição crônica de crises epilépticas recorrentes

Crises recorrentes constituem o critério mínimo para o diagnóstico de epilepsia. Uma regra muito citada na prática médica enfatiza este ponto: "Uma única crise não faz epilepsia". Vários fatores que contribuem para o padrão clínico das crises recorrentes – a etiologia, a idade de início ou a história familiar – não são considerados no esquema da classificação de crises na Tabela 50-1. A classificação inicial das epilepsias evoluiu, no início, principalmente com base na observação clínica mais do que no preciso conhecimento celular, molecular e genético desse distúrbio. Os fatores que influenciam os tipos e a gravidade das crises são às vezes reconhecidos como padrões de sintomas, chamados de *síndromes epilépticas*.

Em 1989, de acordo com a classificação da International League Against Epilepsy (ILAE), as principais variáveis foram: se uma anormalidade encefálica focal poderia ou não ser identificada (relacionada à localização *versus* epilepsias generalizadas) e se uma causa poderia ou não ser identificada (sintomática *versus* idiopática). A maioria das epilepsias iniciadas na vida adulta pode ser classificada como sintomática relacionada à localização do foco. Essa categoria inclui causas como trauma, AVE, tumores e infecções. Entretanto, muitos pacientes apresentam epilepsias com início na vida adulta sem uma causa claramente definida. Portanto, apesar da utilidade desse esquema de classificação, muitos tipos de epilepsia não se enquadram nessas categorias. Em 2010, a ILAE recomendou que se focasse nas causas envolvidas na epilepsia com base em três variáveis amplas – genética, estrutural/metabólica e desconhecida – bem como uma lista de síndromes eletroclínicas. Espera-se que essas classificações sejam refinadas à medida que o conhecimento das causas de epilepsias aumente.

O eletrencefalograma representa o comportamento coletivo dos neurônios corticais

Uma vez que os neurônios são células excitáveis, não é surpreendente que as crises resultem tanto direta como indiretamente de alterações na excitabilidade de um único neurônio ou de um grupo deles. Esse ponto de vista foi dominante nos estudos iniciais sobre as crises epilépticas. Registros da atividade elétrica encefálica podem ser realizados com eletrodos intra ou extracelulares. Os eletrodos extracelulares registram potenciais de ação de neurônios próximos e podem detectar a atividade sincronizada de um conjunto de células, chamada de *potencial de campo*.

---

* N. de T. No texto original, auras são sintomas que frequentemente precedem o início de uma crise focal. Na verdade, as auras são os sintomas da crise focal propriamente dita.

** N. de T. Segundo o texto original, as crises generalizadas primárias podem ser subdivididas em convulsivas e não convulsivas, dependendo se a crise é associada a movimentos tônicos ou clônicos. Na verdade, são consideradas crises convulsivas as que apresentam movimentos tônico-clônicos, e não tônicos ou clônicos. Crise convulsiva generalizada quer dizer crise tônico-clônica generalizada.

*** N. de T. É importante notar que essa é a classificação das crises epilépticas, e não das epilepsias ou síndromes epilépticas; por essa razão, não se leva em consideração a etiologia, a idade de início ou a história familiar.

Em uma baixa resolução temporal de registro extracelular (centenas de milissegundos a segundos), os potenciais de campo podem aparecer como alterações transitórias únicas chamadas de *espigas* ou *picos*. Essas espigas refletem os potenciais de ação de muitos neurônios e não devem ser confundidas com o potencial de ação de um único neurônio, o qual tem uma duração de apenas 1 a 2 milissegundos. O EEG, portanto, representa um conjunto de potenciais de campo registrados por múltiplos eletrodos na superfície do escalpo (Figura 50-1).

Como a atividade elétrica se origina em neurônios no tecido cerebral subjacente, a forma registrada pelos eletrodos de superfície depende da orientação e da distância da fonte de atividade elétrica em relação ao eletrodo de registro. O sinal do EEG é inevitavelmente distorcido pela filtragem e atenuação causadas pelas camadas de tecido e

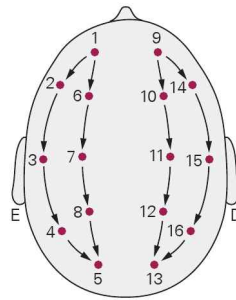
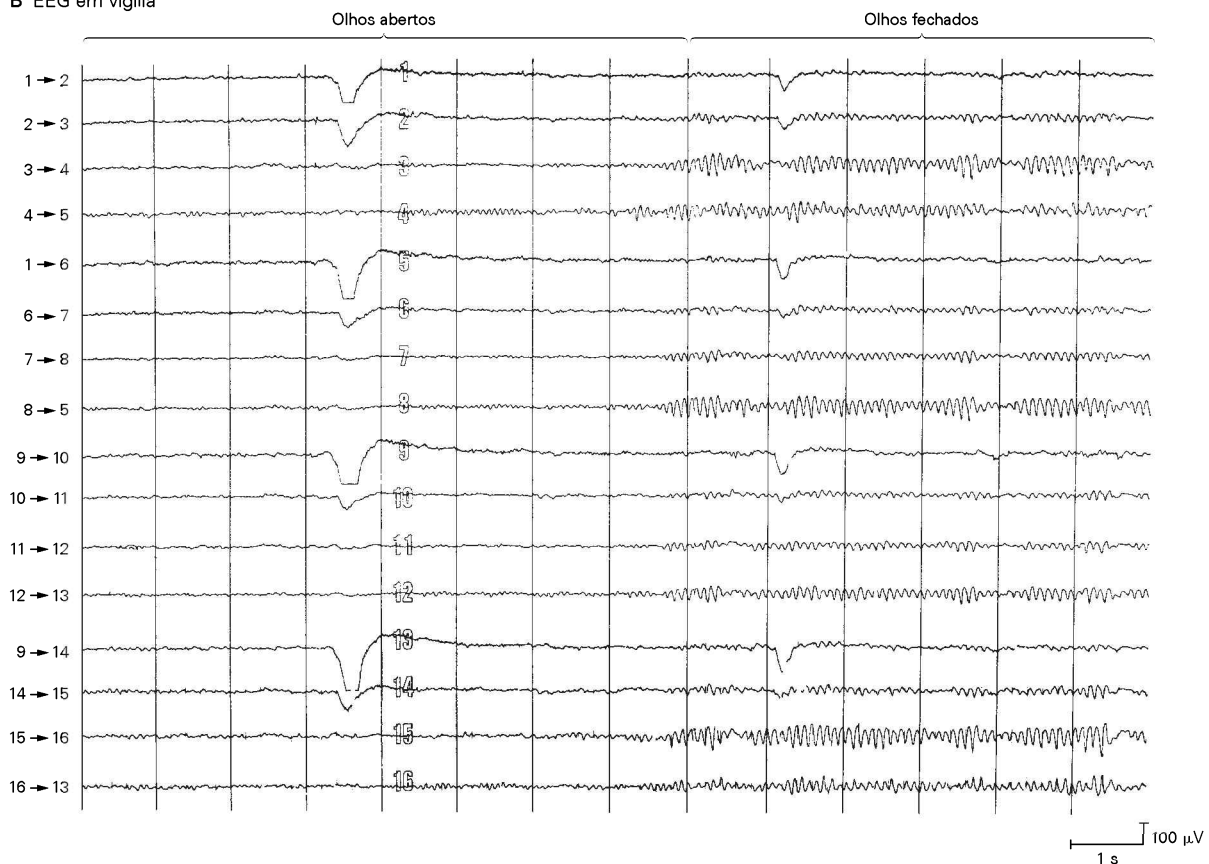



Figura 50-1 O eletrencefalograma (EEG) normal de um indivíduo em vigília.

A. Esquema-padrão de colocação (ou montagem) dos eletrodos na superfície do escalpo. A resposta elétrica de cada traçado reflete a atividade entre dois eletrodos.

B. No início, o EEG mostra uma atividade lenta de baixa voltagem (cerca de 20 µV) na superfície do escalpo. As linhas verticais estão colocadas a um intervalo de 1 segundo. Durante os primeiros 8 segundos, o sujeito está relaxado e com os olhos abertos; depois foi pedido a ele que fechasse os olhos. Com os olhos fechados, uma atividade de alta amplitude (8-10 Hz) se desenvolve na região occipital (traçados 3, 4, 8, 12, 15, 16). Esse é o ritmo alfa normal característico do estado de vigília relaxado. Artefatos lentos de alta amplitude ocorrem aos 3,5 segundos, quando os olhos piscam, e aos 9 segundos, quando os olhos se fecham.

osso que agem da mesma forma que resistores e capacitores em um circuito elétrico. Então, a amplitude dos sinais do EEG (medida em microvolts) é muito menor do que as alterações de voltagem em um único neurônio (medida em milivolts). A atividade de alta frequência de uma única célula, como os potenciais de ação, é filtrada pelo sinal de EEG, o qual reflete principalmente alterações de voltagem mais lentas através da membrana celular, como os potenciais sinápticos.

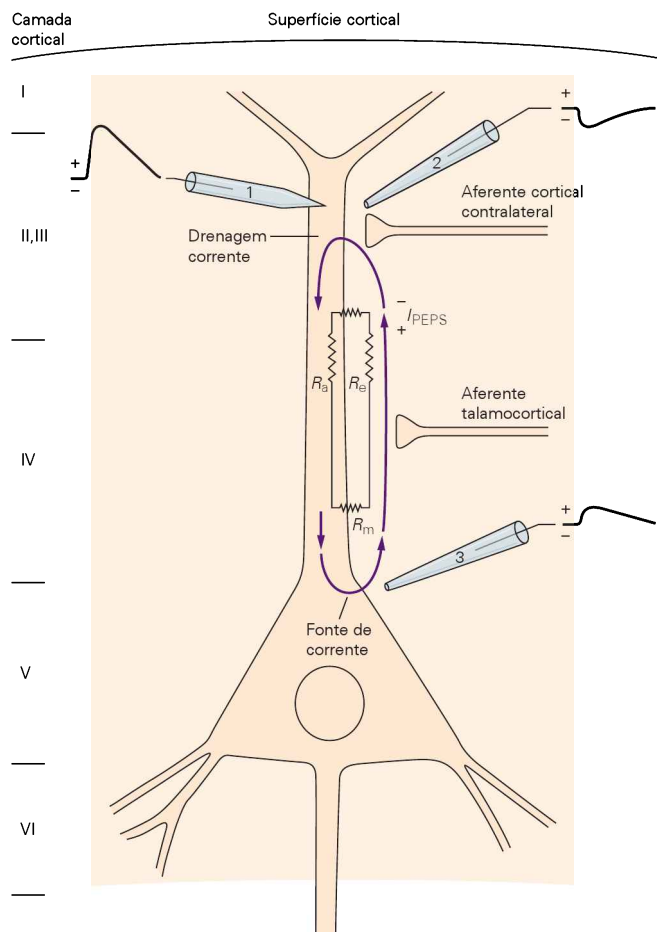
Embora o sinal de EEG seja uma medida da corrente extracelular causada pela soma da atividade elétrica de muitos neurônios, nem todas as células contribuem igualmente para o EEG. O EEG reflete predominantemente a atividade dos neurônios corticais próximos ao eletrodo de registro. Portanto, estruturas profundas, como o hipocampo, o tálamo e o tronco encefálico, não contribuem diretamente para o EEG de superfície. A contribuição de células nervosas individuais ao EEG é discutida no Quadro 50-1.

Quadro 50-1 Contribuição de neurônios individuais para o eletrencefalograma

A contribuição da atividade de um único neurônio ao eletrencefalograma (EEG) pode ser compreendida pelo exame de um circuito cortical simplificado e alguns princípios elétricos básicos. Os neurônios piramidais são as principais células de projeção no córtex (ver Capítulo 2). Os dendritos apicais dessas células, que são orientados perpendicularmente à superfície celular, recebem uma variedade de aferências sinápticas. Então, a atividade sináptica nas células piramidais é a principal fonte de atividade no EEG.

Para entender a contribuição de um único neurônio ao EEG, considere o fluxo de carga produzido por um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) no dendrito apical do neurônio piramidal cortical (Figura 50-2). Cargas positivas entram no dendrito no sítio de geração do PEPS, criando o que comumente se chama de drenagem de corrente (*current sink*). Ela deve então completar a alça fluindo dentro do dendrito e dali para fora através da membrana em outros sítios, criando uma fonte de corrente.

O sinal de voltagem criado pela corrente sináptica é previsto de forma aproximada pela lei de Ohm ($V = IR$, em que V é a voltagem, I é a corrente, e R é a resistência). Como a resistência da membrana (R_m) é muito maior do

Figura 50-2 O padrão do fluxo de corrente elétrica para um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) iniciado no dendrito apical de um neurônio piramidal no córtex cerebral. A atividade é detectada por três eletrodos: um eletrodo intracelular inserido no dendrito apical (**1**), um eletrodo extracelular posicionado perto do local de geração do PEPS na camada II do córtex (**2**) e um eletrodo extracelular perto do corpo celular na camada V (**3**). No local de origem do PEPS (drenagem de corrente), cargas positivas fluem através da membrana celular (I_{PEPS}) para dentro do citoplasma, ao longo do citoplasma do dendrito, e completam uma alça saindo através da membrana perto do corpo celular (fonte de corrente). Os potenciais registrados pelos eletrodos extracelulares no local de drenagem de corrente e no de fonte de corrente apresentam polaridades opostas; os potenciais registrados pelo eletrodo intracelular apresentam a mesma polaridade independentemente do local de registro. R_m, R_a e R_e são as resistências da membrana, do citoplasma e do meio extracelular, respectivamente.

O EEG de superfície mostra padrões de atividade – caracterizados por frequência e amplitude da atividade elétrica – que se correlacionam com vários estágios de sono e vigília (ver Capítulo 51) e com processos fisiopatológicos, como crises epilépticas. O EEG humano normal apresenta atividade na faixa de 1 a 30 Hz, com amplitudes variando de 20 a 100 μV. As frequências foram divididas em vários grupos: alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), delta (0,5-4 Hz) e teta (4-7 Hz).

As ondas alfa de amplitude moderada são típicas do estado de vigília relaxado e são mais proeminentes nas regiões parietais e occipitais. Durante atividade mental intensa, as ondas beta de baixa amplitude são mais proeminentes nas áreas frontais e em outras regiões. Quando se pede a um indivíduo, durante o estado relaxado, que abra os olhos, ocorre a chamada dessincronização do EEG com redução da atividade alfa e aumento da atividade beta (Figura 50-1B). As ondas teta e delta são normais durante a sonolência e no

que a da solução salina do meio extracelular (R_e), a voltagem registrada através da membrana com o eletrodo intracelular (V_m) também é maior do que a voltagem registrada no eletrodo extracelular posicionado perto da drenagem de corrente (V_e).

No sítio de geração de um PEPS, o eletrodo extracelular detecta as alterações de voltagem, causadas pelas cargas fluindo para longe do eletrodo indo para dentro do citoplasma, como uma voltagem de deflexão negativa. Entretanto, um eletrodo extracelular perto da fonte de corrente registra um sinal de polaridade positiva (comparem-se os eletrodos 2 e 3 na Figura 50-2). A situação é o inverso se o sítio de PEPS ocorrer no segmento basal dos dendritos apicais.

No córtex cerebral, os axônios excitatórios do hemisfério contralateral terminam principalmente nos dendritos das camadas II e III, enquanto os axônios talamocorticais terminam na camada IV (Figura 50-3). Como resultado, a atividade medida pelo eletrodo de EEG de superfície terá polaridades opostas para estas duas aferências mesmo que o evento elétrico básico, a despolarização da membrana, seja o mesmo.

De forma semelhante, a origem ou a polaridade dos eventos sinápticos corticais não podem ser determinadas com precisão somente por meio dos eletrodos de EEG de superfície. Tanto os PEPS nas camadas superficiais como os potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPS) nas camadas profundas aparecem como potenciais com deflexão para cima (negativa), enquanto os PEPS nas camadas profundas e os PIPS nas camadas superficiais apresentam potenciais com deflexão para baixo (positiva) (Figura 50-3).

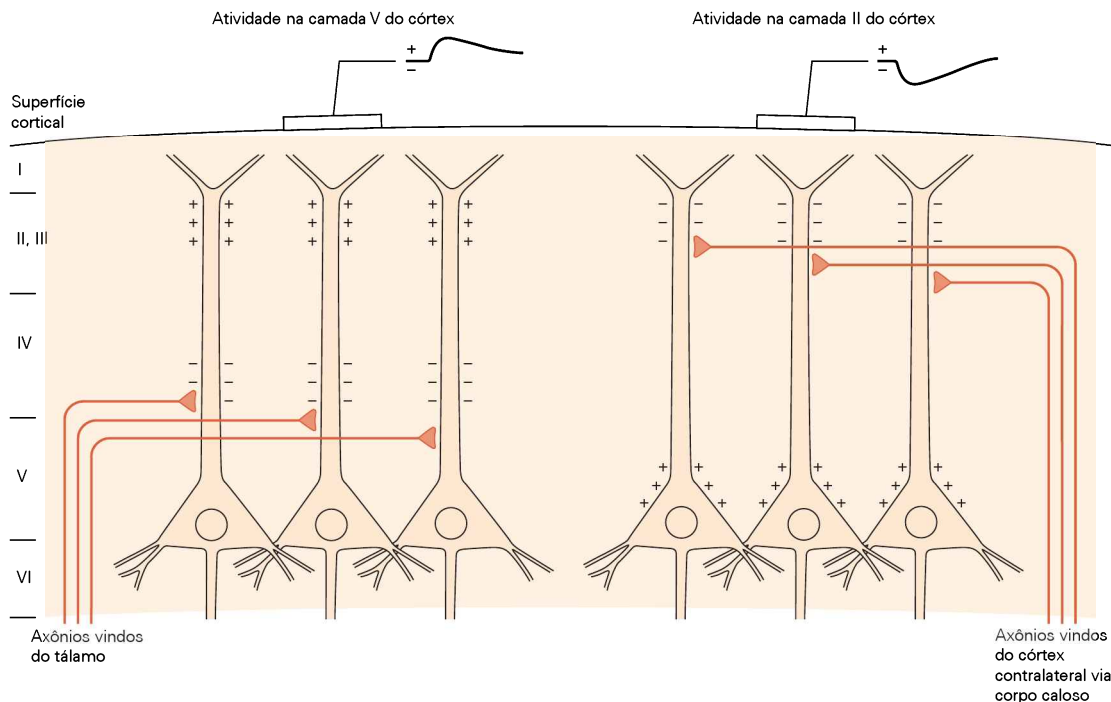



Figure 50-3 Registros de eletrencefalograma (EEG) de superfície não indicam com precisão a polaridade dos eventos sinápticos. A polaridade do EEG de superfície depende da localização da atividade sináptica no córtex. Um sinal excitatório talamocortical na camada V causa uma voltagem com deflexão para baixo (positiva) no eletrodo de EEG de superfície, porque o eletrodo está próximo do local de fonte da corrente. Em contrapartida, um sinal excitatório do hemisfério contralateral na camada II causa voltagem com deflexão para cima (negativa) porque o eletrodo está próximo de drenagem de corrente.

início da fase de sono de ondas lentas; se presentes durante a vigília, sinalizam a presença de disfunção cerebral.

À medida que conjuntos de neurônios ficam sincronizados, quando um indivíduo relaxa ou fica sonolento, o somatório de correntes aumenta e pode ser visto como alterações abruptas na atividade de base do EEG. Tal atividade *paroxística* pode ser normal; por exemplo, episódios de atividade de alta amplitude (1-2 s, 7-15 Hz) que ocorrem durante o sono (fusos do sono). Entretanto, ondas agudas ou espigas (pontas) no EEG também podem fornecer uma informação da localização do foco das crises em pacientes com epilepsia (Figura 50-4).

As crises parciais originam-se em um pequeno grupo de neurônios conhecido como foco epileptogênico

Apesar da variedade clínica das crises, informações importantes sobre a geração da atividade epileptógena pode ser amplamente compreendida pela comparação dos padrões eletrográficos de crises focal e generalizada primária. A característica que define uma crise focal (e uma secundariamente generalizada) é a atividade elétrica anormal originando-se de um *foco epileptogênico*. Esse não é nada menos do que um pequeno grupo de neurônios, cerca de 1.000, com aumento da excitabilidade e com a capacidade de ocasionalmente difundir essa atividade às regiões vizinhas, causando, assim, a crise.

O aumento da excitabilidade (atividade epileptiforme) pode resultar de muitos fatores diferentes, como alteração das propriedades celulares ou alterações das conexões sinápticas causadas por uma cicatriz local, coágulo sanguíneo ou tumor. Um foco discreto no córtex motor primário pode causar contrações dos dedos ou clonias de um membro (chamada de crise parcial simples), enquanto um foco epileptogênico no sistema límbico está frequentemente associado com comportamentos incomuns ou alteração da consciência (chamada de crise parcial complexa).

O desenrolar de uma crise focal pode ser arbitrariamente dividido em quatro fases: (1) *período interictal* entre as crises, seguido de (2) sincronização da atividade no foco epileptogênico (Figura 50-4), (3) alastramento das crises e, finalmente, (4) generalização secundária. As fases 2 a 4 representam a *fase ictal* da crise. Diferentes fatores contribuem para cada fase.

Muito do que se sabe sobre os eventos elétricos que ocorrem durante as crises provêm de estudos em modelos animais de crises focais. Uma crise pode ser induzida em um animal por estimulação elétrica ou por injeção aguda de um agente convulsivante. Essa estratégia junto com o desenvolvimento de preparações de fatias cerebrais *in vitro* (Quadro 50-2) forneceu bases para um melhor entendimento dos eventos elétricos do foco epileptogênico durante uma crise e durante o período interictal.

Os neurônios no foco epileptogênico têm atividade característica

Como a atividade elétrica de um neurônio ou de um grupo de neurônios leva a crises epilépticas? Cada neurônio no foco epileptogênico exibe uma resposta elétrica estereoti-

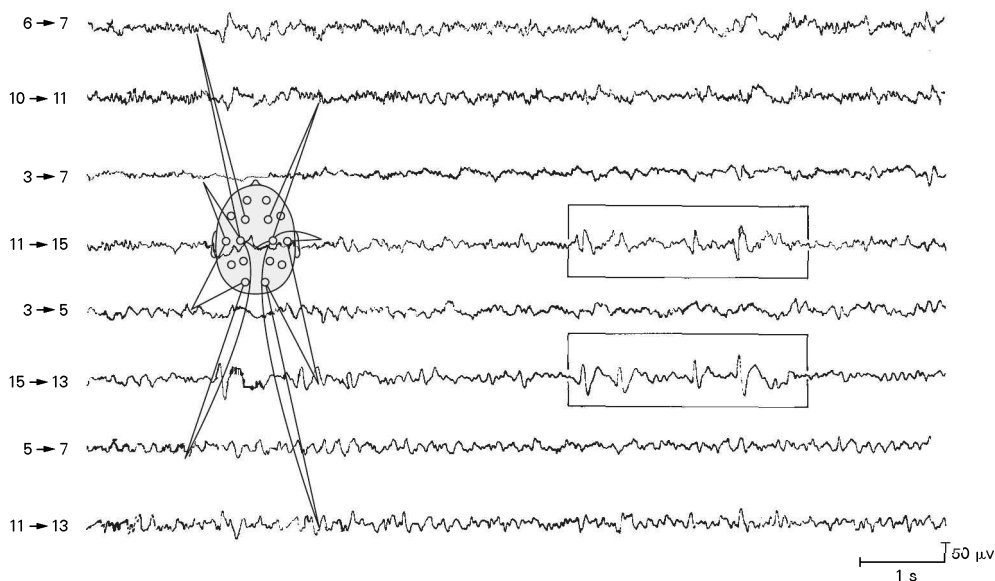



Figura 50-4 O EEG pode fornecer pistas sobre a localização do foco epileptogênico. Cada traçado representa a atividade elétrica entre pares de eletrodos no escalpo, como indicado no mapa dos eletrodos. Por exemplo, os pares de eletrodos 11-15 e 15-13 medem atividade da área temporal direita. No registro de EEG mostrado aqui, de um paciente com epilepsia, ondas agudas ocorrem na área temporal direita (registros dentro dos retângulos). Tal atividade paroxística surge subitamente e desfaz o padrão basal normal do EEG. A anormalidade local pode indicar que o foco epileptogênico neste paciente está no lobo temporal direito. Devido ao paciente não apresentar crises clínicas durante o registro, estas são pontas interictais (ver Figura 50-7). (Adaptada, com permissão, de Lothman e Collins, 1990.)

Quadro 50-2 Preparação de fatias de encéfalo de mamíferos

A capacidade de registrar atividade elétrica em fatias de tecido revolucionou o estudo das propriedades eletrofisiológicas dos neurônios dos mamíferos. Fatias encefálicas, com 70 a 400 μm de espessura, são preparadas pela rápida remoção do encéfalo, imergindo-o em uma solução salina gelada e posteriormente seccionando-o com um tipo especial de micrótomo. Esta técnica preserva a circuitaria básica dos neurônios na fatia. A fatia é colocada na câmara de registro (Figura 50-5), onde é perfundida por uma solução salina oxigenada.

Existem duas vantagens principais em se registrar neurônios em fatias de tecido. Primeira, podem ser realizados registros eletrofisiológicos mais estáveis porque não há pulsação mecânica resultante da respiração ou do bombeamento de sangue. Isso permite registros de processos neuronais muito finos, como os dendritos.

Segundo, o tecido pode ser visualizado pelo microscópio. Quando o microscópio é equipado com óptica especial, como a óptica de contraste de interferência diferencial Nomarski, pode-se realmente ver neurônios vivos não marcados. A observação direta dos neurônios permite que eles sejam identificados por sua morfologia ou por marcação genética de uma molécula específica ou tipo celular com proteína fluorescente verde (Figura 50-6). A observação direta também facilita a realização do registro por fixação de membrana (*patch clamp*) de neurônios individuais.

Registros de fatias encefálicas têm sido utilizados para investigar vários aspectos de função dos neurônios de mamíferos. Por meio do uso das técnicas com fatias de tecido, abordagens de biologia celular e molecular podem ser aplicadas a praticamente qualquer parte do encéfalo de mamíferos. Informações obtidas de registros feitos em fatias encefálicas têm fornecido conhecimentos importantes sobre plasticidade sináptica, mecanismos de epilepsia e ação de fármacos e drogas no sistema nervoso central.

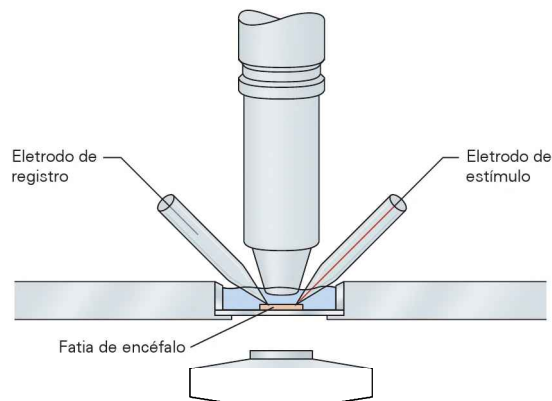
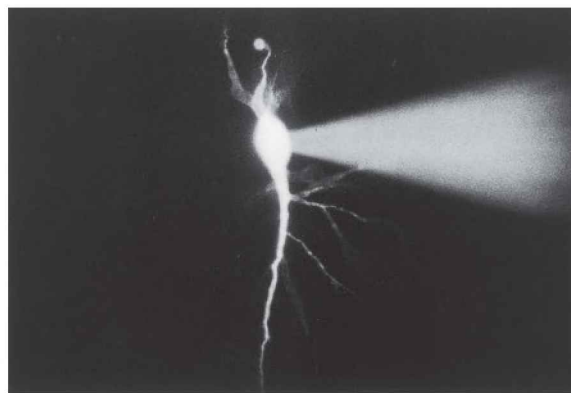



Figura 50-5 Configuração para registro de neurônios em fatia de encéfalo. A fatia é colocada numa câmara acoplada a uma plataforma X-Y de um microscópio. Uma objetiva de imersão em água permite a visualização da fatia em alta resolução através da solução salina. Dessa forma, eletrodos de estímulo e de registro podem ser colocados no tecido de forma separada. (Adaptada, com permissão, de Konnerth, 1990.)

Figura 50-6 Fotografia de fatia hipocampal de rato. (Reproduzida, com permissão, de A. Konnerth.)

A. Esta imagem de microscópio óptico mostra a camada de células piramidais na região CA1 do hipocampo. O contraste é aumentado utilizando óptica de contraste de interferência diferencial (Nomarski).

B. Uma única célula piramidal foi preenchida com um corante fluorescente amarelo de Lúcifer pela pipeta colocada diretamente no corpo celular. O grande dendrito apical projeta-se para baixo na fotografia e os dendritos basais para cima.

pada e sincronizada chamada de *despolarização paroxística súbita*, uma despolarização longa (50-200 ms) e de alta amplitude (20-40 mV) do neurônio que ocorre subitamente e desencadeia uma salva de potenciais de ação no seu pico (Figura 50-7B). Essa despolarização paroxística é seguida de uma pós-hiperpolarização.

A despolarização paroxística e a pós-hiperpolarização são formadas pelas propriedades intrínsecas da membrana do neurônio (p. ex., canais de Na^+, K^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem) e por aferências sinápticas de neurônios excitatórios e inibitórios (sobretudo glutamatérgicos e GABAérgicos, respectivamente). A fase despolarizante resulta principalmente da ativação dos receptores de glutamato do tipo AMPA e NMDA (Figura

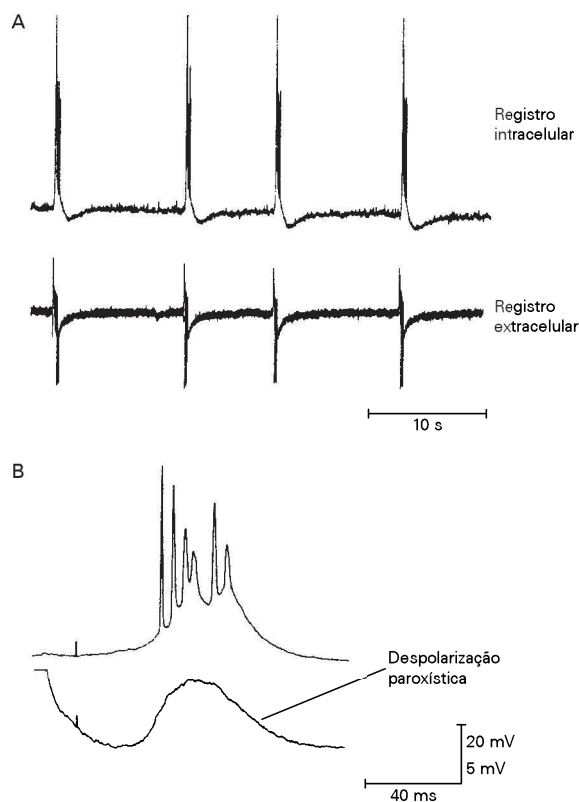



Figura 50-7 Pontas (espigas) interictais registradas no EEG resultam de descargas sincronizadas de um grupo de neurônios hipocampais. (Adaptada, com permissão, de Wong, Miles, e Traub, 1984.)

A. Disparo rítmico é evidente no registro intracelular de uma célula piramidal em fatia de hipocampo. Um registro extracelular da mesma fatia mostra a descarga sincronizada de muitos neurônios. Esse tipo de atividade sincronizada é a base fundamental das pontas interictais no EEG.

B. A fatia de hipocampo foi perfundida com bicuculina, que bloqueia a inibição mediada pelos receptores $GABA_A$ nas células piramidais e aumenta a ocorrência de atividade epileptiforme. Um registro intracelular da fatia mostra vários potenciais de ação em uma célula (**traçado superior**). No experimento seguinte (**traçado inferior**), uma corrente hiperpolarizante foi injetada para evitar que a célula disparasse potencial de ação, revelando a grande despolarização paroxística súbita que produz os disparos súbitos e prolongados dos neurônios em um foco epileptogênico.

50-8A), bem como dos canais de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem). Os receptores NMDA são particularmente adaptados a aumentar a excitabilidade, porque a despolarização desloca o Mg^{2+} que bloqueia o canal. Uma vez desbloqueado, a corrente excitatória que flui através do canal aumenta, aumentando assim a despolarização e permitindo a entrada extra de íons Ca^{2+} no neurônio (ver Capítulo 10).

A resposta normal do neurônio piramidal cortical à aferência excitatória consiste em um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), seguido de um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) (causado pelo circuito básico mostrado na Figura 50-8B). Essa despolarização paroxística súbita pode ser considerada como um aumento massivo dos componentes sinápticos despolarizantes e hiperpolarizantes. A pós-hiperpolarização é causada por vários tipos de canais de K^+, bem como por condutância de Cl^- e por condutância de K^+ mediadas pelo receptor de GABA (receptores ionotrópicos $GABA_A$, e metabotrópicos $GABA_B$, respectivamente) (Figura 50-8A). O Ca^{2+} entra através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e os receptores NMDA desencadeiam a abertura de canais ativados por cálcio, particularmente canais de K^+. A pós-hiperpolarização limita a duração da despolarização paroxística; seu desaparecimento gradual é um fator importante no início da crise focal, como será discutido posteriormente.

Portanto, não é surpreendente que muitos convulsivantes agem aumentando a excitação ou bloqueando a inibição. Inversamente, fármacos antiepilépticos agem bloqueando a excitação ou aumentando a inibição. Por exemplo, os benzodiazepínicos diazepam e lorazepam aumentam a inibição mediada por $GABA_A$ e são utilizados no tratamento de emergência de crises repetitivas prolongadas. Os fármacos antiepilépticos comumente utilizados fenitoína e carbamazepina causam redução da abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, necessários para o potencial de ação. As capacidades desses medicamentos em bloquear os canais de Na^+ são aumentadas pela atividade repetitiva associada às crises.

A falta da inibição circundante leva à sincronização

Contanto que a atividade elétrica anormal fique restrita a um pequeno grupo de neurônios, não haverá manifestação clínica. A sincronização dos neurônios no foco epileptogênico é dependente não somente das propriedades intrínsecas de cada célula, mas também das conexões entre os neurônios. Durante o período interictal, a atividade anormal é confinada ao foco epileptogênico por efeitos inibitórios da região excitada no tecido adjacente. Essa *inibição adjacente* é particularmente dependente das aferências e da retroalimentação inibitórias pelos interneurônios GABAérgicos inibitórios (Figura 50-9A).

Durante o desenvolvimento de uma crise focal, essa inibição adjacente é superada, e a pós-hiperpolarização nos neurônios do foco original gradualmente desaparece. Por consequência, a crise começa a se alastrar para longe do foco de origem e uma salva de alta frequência quase contínua de potenciais de ação é gerada (Figura 5-10).

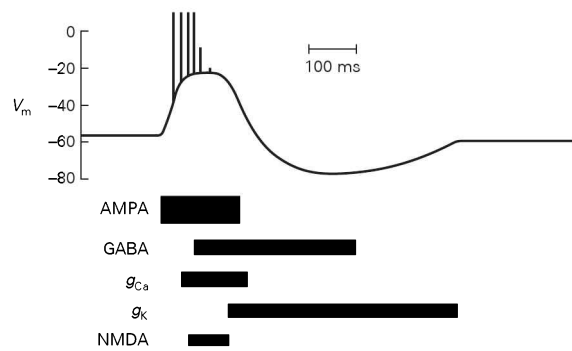
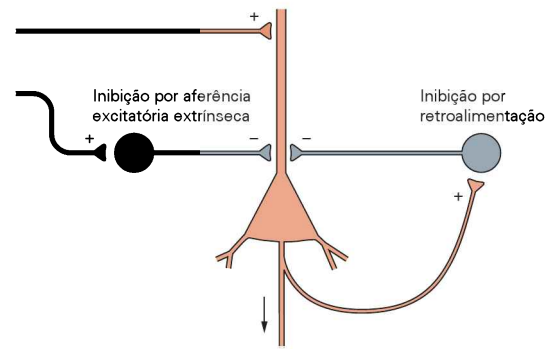



Figura 50-8 As condutâncias responsáveis pela despolarização paroxística súbita de um neurônio em um foco epileptogênico.

A. A despolarização paroxística é muito dependente dos receptores de glutamato tipo AMPA e NMDA. A eficácia dos receptores NMDA é aumentada pela abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (g_{Ca}). Após a despolarização, a célula é hiperpolarizada pela ativação dos receptores GABA (GABA$_A$ ionotrópico e GABA$_B$ metabotrópico), bem como pelos canais de K^+ dependentes de voltagem e ativados por cálcio (g_K). (**AMPA**, α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato; **GABA**, ácido γ-aminobutírico; **NMDA**, *N*-metil-D-aspartato.) (Adaptada, com permissão, de Lothman 1993a.)

B. Uma versão simplificada das aferências a um neurônio piramidal cortical. Os terminais em **cor de laranja** são excitatórios, enquanto os em **cinza** são inibitórios. Ramificações recorrentes do axônio ativam neurônios inibitórios, causando uma retroalimentação inibitória do neurônio piramidal. Aferência excitatória extrínseca pode também ativar a inibição.

Figura 50-9 A organização espacial e temporal do foco epileptogênico depende da ação recíproca entre excitação e inibição dos neurônios no foco.

A. Neste foco epileptogênico hipotético no neocórtex, a célula piramidal *a* mostra as típicas propriedades elétricas dos neurônios no foco (ver parte B). A atividade da célula *a* ativa outra célula piramidal (*b*), e, quando muitas dessas células disparam sincronicamente, uma ponta (espiga) é registrada no EEG. Entretanto, a célula *a* também ativa interneurônios inibitórios GABAérgicos (**cinza**). Esses interneurônios podem reduzir a atividade das células *a* e *b* por retroalimentação inibitória, limitando assim o foco epileptogênico temporalmente, bem como prevenindo os disparos das células fora do foco, representadas aqui pela célula *c*. Esse último fenômeno cria um *ambiente circundante inibitório* que contém parcialmente o foco epileptogênico. Quando fatores extrínsecos ou intrínsecos alteram este equilíbrio entre excitação e inibição, o ambiente circundante inibitório começa a se desfazer e a atividade epileptógena se alastra. (Reproduzida, com permissão, de Lothman e Collins, 1990.)

B. Conexões sinápticas e os padrões de atividade das células *a, b,* e *c*. As células *a* e *b* dentro do foco epileptogênico sofrem despolarização paroxística súbita (ver Figura 50-7B). Entretanto, a célula *c* na região inibitória circundante ao foco epileptogênico é hiperpolarizada devido às aferências dos interneurônios inibitórios GABAérgicos.

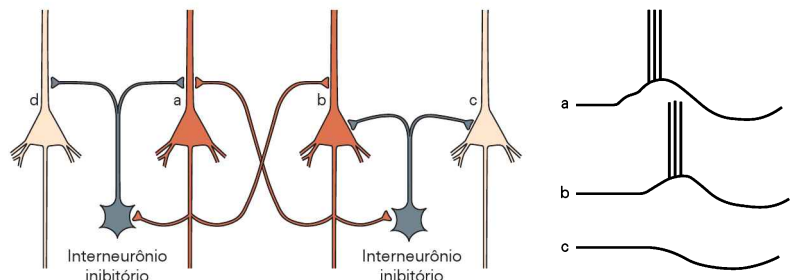
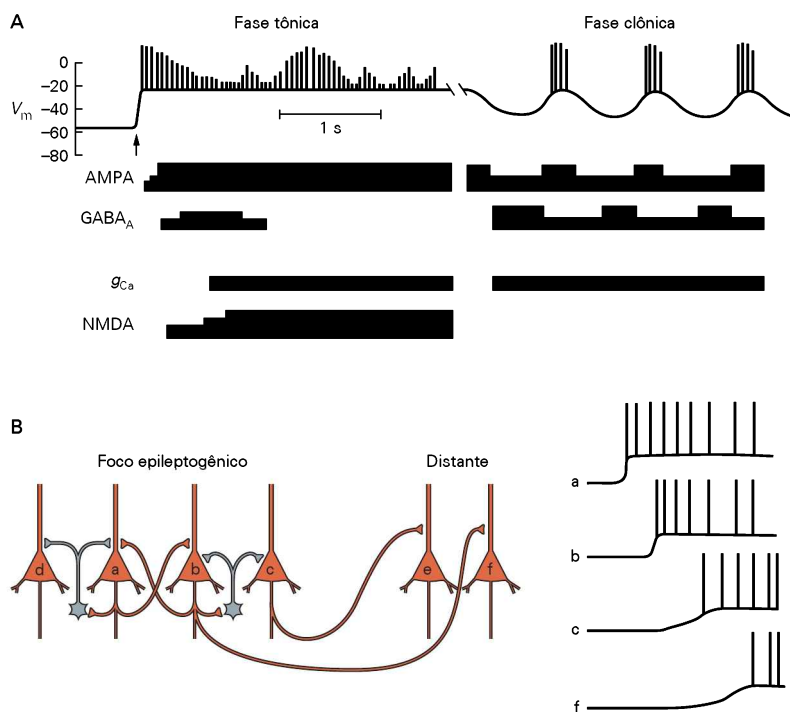



Figura 50-10 Uma crise focal começa com a perda da hiperpolarização pós-potencial e da inibição circundante. (Adaptada, com permissão, de Lothman, 1993a.)

A. No início de uma crise (**seta**), os neurônios no foco epileptogênico despolarizam na primeira fase da despolarização paroxística. Entretanto, diferente do período interictal, a despolarização persiste por segundos ou minutos. Há uma falha na inibição mediada pelo GABA, enquanto a atividade excitatória dos receptores de glutamato do tipo AMPA e NMDA fica funcionalmente aumentada. Essa atividade corresponde à fase tônica de uma crise tônico-clônica generalizada secundária. Enquanto a inibição mediada pelo GABA retorna gradualmente, os neurônios no foco epileptogênico entram na fase clônica, um período de oscilação.

B. À medida que a inibição circundante mediada por interneurônios GABAérgicos desaparece, os neurônios no foco epileptogênico tornam-se sincronicamente excitados e disparam salvas de potenciais de ação para neurônios distantes, alastrando, assim, a atividade anormal originada no foco. Comparar o padrão de atividade nas células *a* a *c* aqui com aquelas durante o período interictal na Figura 50-9B.

Um fator importante no alastramento do foco epileptogênico parece ser que o intenso disparo de potenciais de ação dos neurônios piramidais resulta em uma diminuição relativa na transmissão sináptica dos interneurônios GABAérgicos inibitórios. Essa diminuição pode resultar de uma alteração na liberação de GABA (mecanismo pré-sináptico), uma alteração no gradiente de cloreto responsável pelo fluxo de íons mediado pelo receptor $GABA_A$, ou uma alteração na atividade do receptor de GABA (mecanismo pós-sináptico). Outros fatores que podem contribuir para a perda da inibição adjacente incluem alterações na morfologia dos dendritos, na densidade dos receptores ou canais, ou na quantidade de íons K^+ acumulados no meio extracelular. Os disparos prolongados também transmitem potenciais de ação para locais distantes no encéfalo, que, por sua vez, podem originar salvas de potenciais de ação em neurônios que se projetam retrogradamente aos neurônios do foco epileptogênico (retropropagação). Conexões recíprocas entre o neocórtex e o tálamo podem ser particularmente importantes nesse aspecto.

Apesar do entendimento desse mecanismo, ainda não se sabe o que leva à ocorrência de crise em um determinado momento. A incapacidade de prever quando uma crise ocorrerá é talvez o aspecto mais debilitante em epilepsia. Alguns pacientes adaptam seu estilo de vida para evitar circunstâncias que podem aumentar a probabilidade da ocorrência de crises, como privação de sono e estresse. Porém, em muitos indivíduos, as crises não seguem um padrão previsível. Em poucos pacientes, estímulos sensoriais, como luzes intermitentes, podem provocar crises, sugerindo que a excitação repetitiva de alguns circuitos causa alteração na excitabilidade que é dependente da frequência dos disparos neuronais.

Tanto a atividade do receptor NMDA de glutamato como a inibição GABAérgica apresentam alterações na sensibilidade que dependem da frequência do disparo do neurônio pré-sináptico, proporcionando um possível mecanismo celular para a alteração da rede de excitabilidade. Em uma escala de tempo mais longa, os ritmos circadianos e os padrões hormonais também podem influenciar a probabilidade de ocorrerem crises epilépticas, como visto em pacientes que apresentam crises somente durante o sono (epilepsia noturna) ou durante o período menstrual (epilepsia catamenial). Novos dispositivos para a monitoração contínua do foco epileptogênico ou próximo a ele podem ajudar os médicos a prever o início da geração da crise. Tais abordagens oferecem a possibilidade de uma intervenção terapêutica aguda, como a estimulação cortical direta para prevenir as crises. O modesto sucesso do implante de estimuladores no nervo vago em epilepsia refratária a outros tratamentos é um exemplo de tal abordagem.

O alastramento das crises focais envolve os circuitos corticais normais

Se a atividade no foco epileptogênico é suficientemente intensa, a atividade elétrica começa a se alastrar a outras regiões encefálicas. A atividade que se alastra a partir do foco epileptogênico geralmente segue as mesmas vias axonais da atividade cortical normal. Por exemplo, os neurônios nos córtices motor e sensorial primários são organizados funcionalmente em colunas verticais que percorrem desde a superfície pial até a substância branca subjacente (ver Capítulo 15). A maior aferência ao córtex sensorial vem do tálamo e termina na camada IV, enquanto as células eferentes estão na camada V. Vias talamocorticais recíprocas conectam o tálamo e o córtex. As conexões intracorticais

ocorrem via fibras curtas em forma de U entre os sulcos adjacentes e via corpo caloso, a maior conexão entre os hemisférios cerebrais. Essas vias talamocorticais, subcorticais e inter-hemisféricas podem se envolver no alastramento da crise.

A atividade da crise focal pode se alastrar a partir do foco epileptogênico para outras áreas do mesmo hemisfério, ou através do corpo caloso para o hemisfério contralateral (Figura 50-11A). Quando ambos os hemisférios são envolvidos, a crise torna-se secundariamente generalizada. Nesse momento, o paciente costuma ter perda da consciência. O alastramento de uma crise focal comumente ocorre em poucos segundos, mas pode também levar alguns minutos.

Quando a crise focal começa a se alastrar, o paciente pode apresentar alguns sintomas de alerta (aura), que são sintomas da crise focal propriamente dita. Se a crise se alastra lentamente pelo córtex, pode ocasionar progressão dos sintomas clínicos – marcha jacksoniana no caso de envolvimento do córtex motor ipsilateral. Crises focais que progridem rapidamente para generalização secundária fornecem pouco ou nenhum alerta. A rápida generalização secundária é mais provável quando a crise começa no neocórtex do que quando começa no sistema límbico (particularmente no hipocampo e na amígdala).

Uma questão interessante e ainda sem resposta é o que termina uma crise. A única conclusão definitiva até o momento é que o término não é causado por exaustão metabólica. Durante os 30 segundos iniciais de uma crise secundariamente generalizada típica tônico-clônica, os neurônios das áreas envolvidas sofrem prolongada despolarização e continuamente disparam potenciais de ação (causados pela perda da hiperpolarização pós-potencial que normalmente segue a despolarização paroxística). Enquanto a crise evolui, os neurônios começam a repolarizar e a hiperpolarização pós-potencial reaparece. Os ciclos de despolarização e repolarização correspondem à fase clônica da crise (Figura 50-10A).

A crise é com frequência seguida de um período de diminuição da atividade elétrica, o período pós-ictal, que pode ser acompanhado por confusão, sonolência, e mesmo déficits neurológicos focais, como hemiparesia (paralisia de Todd). O exame neurológico no período pós-ictal pode trazer informações sobre a localização do foco epileptogênico.

Figura 50-11 As crises se propagam por diversas vias. (Reproduzida, com permissão, de Lothman 1993b.)

A. Crises focais podem se alastrar localmente a partir do foco via fibras intra-hemisféricas (**1**) e mais remotamente ao córtex homotópico contralateral (**2**) e centros subcorticais (**3**). A generalização secundária da atividade de uma crise focal se alastra aos centros subcorticais via projeções ao tálamo (**4**). As amplas interconexões talamocorticais contribuem então para a rápida ativação de ambos os hemisférios.

B. Crises generalizadas primárias, como a crise de ausência típica, alastram-se principalmente através das interconexões entre o tálamo e o córtex.

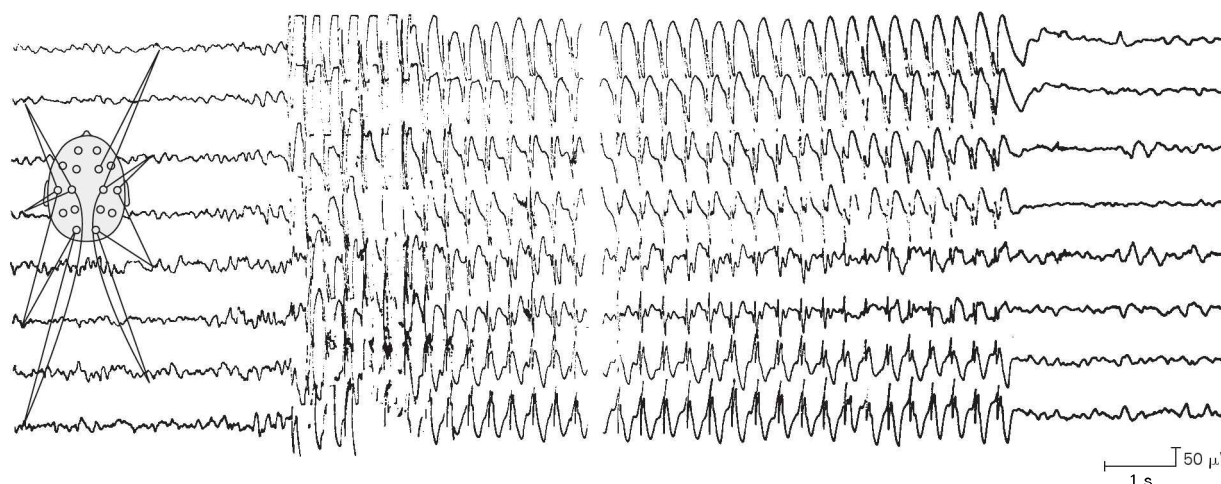
Crises generalizadas primárias são conduzidas por circuitos talamocorticais

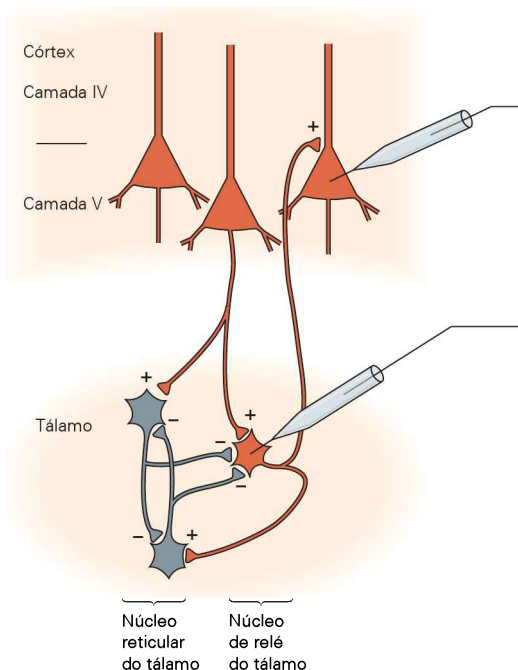
Diferente da crise focal, a crise generalizada primária altera a atividade elétrica normal dos dois hemisférios corticais simultaneamente (Figura 50-11B). Crises generalizadas e as epilepsias associadas variam quanto às manifestações e etiologias. Embora os mecanismos celulares das crises generalizadas primárias difiram em vários aspectos em relação às crises focais, pode ser difícil distinguir uma crise generalizada primária de uma crise focal que rapidamente generaliza.

O tipo de crise generalizada primária mais estudado é a crise de ausência típica (antigamente chamada de pequeno mal), cujo padrão característico de EEG (padrão de ponta-onda a 3 Hz na Figura 50-12A) foi identificado pela primeira vez por Hans Berger, em 1933. F.A. Gibbs reconheceu a relação deste padrão de EEG com as crises de ausência típica (ele descreveu adequadamente o padrão como *dart and dome* – dardo e cúpula) e atribuiu o mecanismo a uma alteração cortical generalizada. As distintas características clínicas das crises de ausência típica são claramente correlacionadas com a atividade no EEG.

A crise de ausência típica começa repentinamente, dura de 10 a 30 segundos e produz perda da consciência e poucas manifestações motoras, como piscar de olhos ou movimentos labiais. Diferentemente das crises secundárias

A Atividade de ponta e onda em crise de ausência típica

50 μV
1 s

B Projeções talamocorticais

Córtex
Camada IV
Camada V
Tálamo
Núcleo reticular do tálamo
Núcleo de relé do tálamo

C Sincronia da atividade neuronal em crise generalizada primária (ponta-onda)

V_m
0
−20
−40
−60
−80
Neurônio cortical

V_m
1 s
Neurônio talâmico
Corrente de Ca^{2+} tipo T
g_K
AMPA
GABA

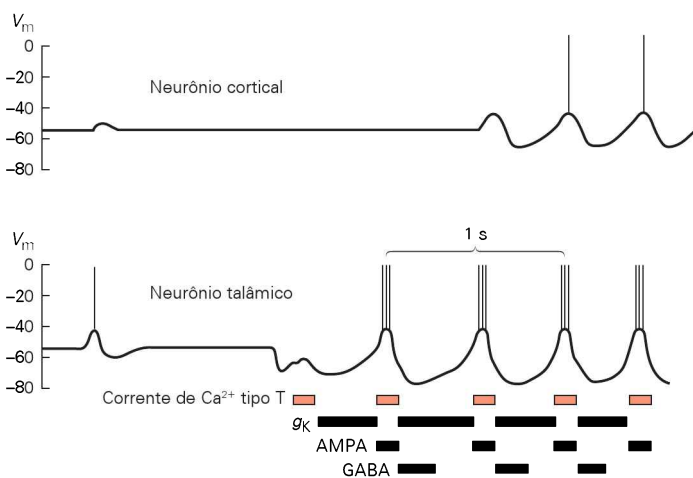



Figura 50-12 A geração das crises generalizadas primárias

A. Este EEG de um paciente de 12 anos de idade com crises de ausência típica (antigamente chamada de pequeno mal) mostra o início súbito das pontas (espigas) síncronas e ondas a uma frequência de 3 por segundo com duração aproximada de 14 segundos. A manifestação clínica dessa crise foi olhar fixo com ocasionais piscar dos olhos. Diferentemente da crise focal, não há um aumento de amplitude da atividade no início da crise, e a atividade elétrica retorna abruptamente ao nível de base normal após a crise. A descontinuidade vista no traçado é resultante da remoção de um período de registro de 3 segundos. (Reproduzida, com permissão, de Lothman e Collins, 1990.)

B. As conexões talamocorticais que participam na geração dos fusos de sono (ver Capítulo 51) parecem ser essenciais na geração das crises generalizadas primárias. Células piramidais no córtex são reciprocamente conectadas por sinapses excitatórias com os neurônios de relé do tálamo. Interneurônios GABAérgicos no núcleo reticular do tálamo são excitados por células piramidais no córtex e pelos neurônios de relé do tálamo, e inibidos por células de relé talâmicas. Os interneurônios são também reciprocamente conectados.

C. A atividade neuronal dos neurônios corticais e talâmicos torna-se sincronizada durante a crise generalizada primária. A despolarização é dependente das condutâncias do receptor de glutamato do tipo AMPA e dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem do tipo T. A repolarização é causada pela inibição mediada por GABA, bem como pelas condutâncias dos canais de K^+ dependentes de voltagem e ativados por cálcio (g_K). (Reproduzida, com permissão, de Lothman, 1993a.)

generalizadas, as crises generalizadas primárias do tipo ausência não apresentam aura e nem sintomas pós-ictais*. O padrão de EEG de ponta-onda pode ser visto simultaneamente em todas as áreas cerebrais e é imediatamente precedido e seguido por uma atividade de base normal. Breves períodos (1-5 s) de atividade no EEG de 3 Hz sem sintomas clínicos aparentes são comuns em pacientes com crises de ausência na infância.

Em contrapartida à hipótese de Gibbs de hiperexcitabilidade cortical difusa, Penfield e Jasper notaram que o EEG em crises de ausência típica é semelhante à atividade rítmica no EEG durante o sono, chamada de fuso de sono (ver Figura 51-1). Eles propuseram a hipótese "centrencefálica", na qual a generalização rápida foi atribuída à atividade rítmica dos agregados neuronais na parte superior do tronco encefálico ou no tálamo que se projetam difusamente ao córtex.

Pesquisas em modelos animais de crises generalizadas e recentes estudos genéticos de epilepsias generalizadas sugerem que elementos de ambas as hipóteses estão corretos. Gatos que receberam penicilina, um fraco antagonista $GABA_A$, por via parenteral, apresentaram um comportamento de indiferença associado a um padrão de EEG com ondas lentas sincrônicas bilaterais (modelo de epilepsia generalizada induzida por penicilina). Durante tal crise, células talâmicas e corticais tornam-se sincronizadas por meio das mesmas interconexões recíprocas talamocorticais que contribuem para os fusos de sono normais durante o sono NREM**.

Tais crises poderiam, em teoria, representar uma forma de hiperexcitabilidade difusa no córtex. Registros individuais de neurônios corticais mostram um aumento na frequência de disparos durante uma salva de potenciais de ação despolarizante que, por sua vez, produz uma potente retroalimentação GABAérgica inibitória que hiperpolariza a célula por aproximadamente 200 ms após cada salva de potenciais de ação (Figura 50-12C). Essa despolarização seguida de inibição difere fundamentalmente da despolarização paroxística das crises focais onde a inibição GABAérgica é preservada. Na crise de ausência típica, a soma da atividade da salva de potenciais de ação produz a espiga (ponta), enquanto a soma da inibição produz a onda do padrão de EEG de ponta-onda.

* N. de T. Segundo o texto original, diferente das crises focais, as crises generalizadas primárias não são precedidas por aura e nem seguidas de sintomas pós-ictais. Na verdade, as crises focais não são precedidas por aura, a aura é uma crise focal *per se*. Portanto, a melhor forma de descrever é "as crises generalizadas primárias não apresentam aura" em vez de "não são precedidas por aura". Além disso, as crises generalizadas primárias podem sim ter sintomas pós-ictais, como, por exemplo, as crises tônico-clônicas generalizadas. No caso das crises de ausência típica, estas sim, cursam sem sintomas pós-ictais.

** N. de T. De acordo com o texto original "...interconexões recíprocas talamocorticais que contribuem para os fusos de sono normais durante o sono de ondas lentas." Na verdade, de acordo com a classificação revisada da American Academy of Sleep Medicine, o sono de ondas lentas é o estágio mais profundo do sono não REM (NREM), em que os fusos de sono não costumam estar presentes. Os fusos de sono são característicos do segundo estágio do sono NREM e não são chamados de sono de ondas lentas.

Quais as propriedades das células e das redes celulares que facilitam essa atividade síncrona e generalizada? Uma pista inicial para esta pergunta surgiu dos estudos dos disparos em salva intrínsecos dos neurônios de relé do tálamo. Henrik Jahnsen e Rodolfo Llinas descobriram que esses neurônios expressam fortemente o canal de Ca^{2+} dependente de voltagem do tipo T, que é inativado no potencial de repouso da membrana, mas torna-se disponível para ativação quando a célula é hiperpolarizada. A despolarização subsequente então transitoriamente abre o canal de Ca^{2+} (por isso chamado tipo T), e o influxo de Ca^{2+} gera potenciais em ponta de Ca^{2+} de baixo limiar (*low-threshold Ca^{2+} spikes*). Consistente com a hipótese de que os canais tipo T contribuem para as crises de ausência, certos agentes antiepilépticos que bloqueiam as crises de ausência, como a etossuximida e o ácido valproico, também bloqueiam os canais tipo T. Os canais tipo T são codificados por três genes relacionados (*Cav3.1-Cav3.3*), sendo o *Cav3.1* o tipo predominante no tálamo.

O circuito do tálamo parece ser ideal para a geração de crises generalizadas primárias. O padrão de atividade do neurônio talâmico durante os fusos de sono sugere uma interação recíproca entre os neurônios de relé do tálamo e os interneurônios GABAérgicos do núcleo reticular do tálamo e do núcleo perigeniculado (Figura 50-12B). Estudos de secções de tálamo feitos por David McCormick e colaboradores indicam que os interneurônios hiperpolarizam os neurônios de relé, removendo assim a inativação dos canais de Ca^{2+} tipo T. Essa ação leva a uma resposta oscilatória: os canais de Ca^{2+} tipo T conduzem disparos rebote nos neurônios de relé, que estimulam os interneurônios GABAérgicos e levam a outro ciclo de disparos rebote. Os neurônios de relé também excitam os neurônios corticais, manifestando-se no EEG como os fusos de sono (ver Capítulo 51). Ambos, os canais de Ca^{2+} tipo T e os receptores $GABA_B$, apresentam um papel importante na geração dessa atividade que se assemelha às crises de ausência em humanos.

Mutações nos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem produziram vários modelos de epilepsia generalizada em camundongos, incluindo os chamados camundongos *totterer*. Estudos realizados nestes mutantes por Jeffrey Noebels e colaboradores revelaram que os animais desenvolvem crises generalizadas primárias quando chegam à adolescência. O EEG desses animais mostra descarga de ponta-onda e crises que são caracterizadas por comportamento imóvel, semelhante às crises de ausência típica.

A localização do foco da crise é crucial para o tratamento cirúrgico da epilepsia

Os estudos pioneiros do neurocirurgião Wilder Penfield em Montreal, no início da década de 1950, mostraram que a remoção do lobo temporal em certos pacientes com crises focais de origem hipocampal poderia reduzir ou curar esta epilepsia. À medida que o tratamento cirúrgico para as crises focais de difícil controle (chamadas de intratáveis ou refratárias) tornou-se comum, ficou claro que o resultado cirúrgico está diretamente relacionado com a ressecção adequada. Então, a localização precisa do foco epileptogênico é essencial.

O mapeamento elétrico do foco epileptogênico originalmente se baseava no EEG de superfície, o qual, como visto, é direcionado para conjuntos específicos de neurônios no córtex imediatamente adjacente ao escalpo. Entretanto, as crises intratáveis frequentemente começam em estruturas profundas que mostram pouca ou nenhuma anormalidade no EEG de superfície no início da crise. Portanto, o EEG de superfície apresenta limitações em definir a localização do foco epileptogênico.

O desenvolvimento de imagem por ressonância magnética (RM) fez o mapeamento anatômico não invasivo do foco epileptogênico melhorar muito. Hoje, essa técnica é rotina na avaliação do foco epileptogênico em epilepsia do lobo temporal e na identificação desse foco em outras localizações. O mapeamento anatômico do foco epileptogênico por RM mostra que muitos pacientes com crises intratáveis do lobo temporal apresentam atrofia e perda celular nas porções mesiais da formação hipocampal. Existe uma drástica perda neuronal no hipocampo (esclerose temporal mesial), alterações na morfologia dos dendritos das células sobreviventes e brotamento colateral de alguns axônios. A resolução anatômica da RM fornece uma avaliação não invasiva e quantitativa do tamanho do hipocampo em pacientes com epilepsia. A perda do volume do hipocampo em um ou outro lado do cérebro geralmente se correlaciona muito bem com a localização do foco epileptogênico no hipocampo determinado por critérios de registros elétricos.

Pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com frequência apresentam alteração unilateral, o que leva à atrofia do hipocampo em um lado. Isso aparece em imagem do encéfalo como uma dilatação aparente do corno temporal do ventrículo lateral (Quadro 50-3). Entretanto, em muitos pacientes, as anormalidades não podem ser detectadas por meio de RM anatômica; portanto, vários métodos de imageamento funcional têm sido também utilizados.

O mapeamento metabólico aproveita as alterações do metabolismo cerebral e do fluxo sanguíneo que ocorre no foco epileptogênico durante os períodos ictal e interictal. A atividade elétrica associada com a crise estabelece uma grande demanda metabólica no tecido cerebral. Durante a crise focal, há um aumento aproximado de três vezes no consumo de glicose e oxigênio. Entre as crises, o foco epileptogênico frequentemente mostra diminuição do metabolismo. Apesar do aumento das demandas metabólicas, o encéfalo é capaz de manter os níveis normais de trifosfafo de adenosina (ATP) durante a crise focal. Inversamente, a interrupção transitória da respiração durante uma crise generalizada tônico-clônica (convulsiva) causa a diminuição dos níveis de oxigênio no sangue. Isso resulta em uma queda da concentração de ATP e em um aumento no metabolismo anaeróbio indicado pelo aumento dos níveis de lactato. Esse déficit de oxigênio é rapidamente restabelecido no período pós-ictal, e não ocorrem danos permanentes no tecido encefálico devido a uma única crise generalizada.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) de pacientes com crises focais originadas no lobo temporal mesial frequentemente mostra hipometabolismo interictal, com alterações metabólicas estendendo-se ao lobo temporal lateral, tálamo ipsilateral, núcleos da base e córtex frontal. A PET utilizando análogos não hidrolisáveis de glicose é particularmente útil em identificar o foco epileptogênico em pacientes com RM normal e em alguns casos de epilepsia precoce na infância.

Infelizmente, por razões desconhecidas, a PET é menos precisa em localizar o foco epileptogênico em áreas extratemporais como o lobo frontal. Uma limitação adicional é o custo da PET e a meia-vida curta dos isótopos (é necessário um cíclotron nas proximidades). A PET pode ser utilizada também para avaliar as alterações funcionais do transporte e das ligações dos neurotransmissores a seus receptores, relacionadas com a atividade epileptógena.

Uma técnica relacionada que mede o fluxo cerebral, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, de *single photon emission computed tomography*), tem sido utilizada com mais frequência do que a PET. A SPECT não tem a mesma resolução que a PET, mas pode ser realizada no departamento de medicina nuclear de muitos grandes hospitais. A injeção dos radioisótopos e a imagem da SPECT durante a crise (SPECT ictal) mostram um padrão de hipermetabolismo, seguido por hipometabolismo no foco epileptogênico e no tecido adjacente. O uso de magnetoencefalografia e RM funcional pode oferecer vantagens adicionais no mapeamento do foco epileptogênico.

Com a seleção rigorosa dos pacientes para a cirurgia de epilepsia, a taxa de cura para crises que se originam no lobo temporal pode chegar a 80%. Pacientes com fatores complicadores (i.e., focos múltiplos) apresentam menores taxas de sucesso. Entretanto, mesmo entre esses pacientes, o número ou a gravidade das crises diminui. Pacientes que ficaram *curados* das crises podem ainda apresentar problemas cognitivos como perda da memória e problemas sociais como adaptação a uma vida mais independente e oportunidades de trabalho limitadas. Esses fatores enfatizam a necessidade de tratamentos o mais cedo possível na vida.

Crises prolongadas podem causar dano encefálico

Crises convulsivas repetidas são uma emergência médica

Como mencionado anteriormente, o tecido encefálico pode compensar o estresse metabólico de uma crise focal ou o decréscimo transitório da distribuição de oxigênio durante uma única crise generalizada. Na crise generalizada, a estimulação do hipotálamo leva à ativação massiva da resposta ao estresse pelo sistema nervoso simpático. O aumento da pressão sanguínea sistêmica e da glicemia inicialmente compensa o aumento da demanda metabólica, mas esse mecanismo homeostático enfraquece durante as crises prolongadas, principalmente as crises que são convulsivas. Os distúrbios sistêmicos metabólicos resultantes, incluindo hipoxia, hipotensão, hipoglicemia e acidemia, levam à redução nos fosfatos de alta energia (ATP e fosfocreatina) no encéfalo e, portanto, isso pode ser devastador para o tecido encefálico.

Complicações sistêmicas como arritmias cardíacas, edema pulmonar, hipertermia e rabdomiólise podem também ocorrer. Crises generalizadas repetitivas sem recuperação total da consciência entre as crises, o estado epilépti-

Quadro 50-3 Tratamento cirúrgico para a epilepsia do lobo temporal

Paciente do sexo feminino, com 27 anos, teve episódios de diminuição nos níveis de consciência começando aos 19 anos de idade. Primeiro, ela ficava com o olhar vago e parecia confusa durante os episódios. Posteriormente, ela passou a apresentar uma aura de sensação de medo. Esse medo era seguido de alteração na consciência, olhar parado, distonia do membro superior esquerdo e gritos que duravam de 14 a 20 segundos (Figura 50-13).

Essas crises foram diagnosticadas como crises parciais complexas. As crises ocorriam várias vezes por semana, apesar do tratamento com vários fármacos antiepilépticos. Ela era incapaz de trabalhar ou dirigir devido à frequência das crises. Ela tinha história pregressa de meningite aos 6 meses de idade, e durante a infância apresentava breves episódios de alteração de percepção descritos como "desligamento".

Com base na evolução resumida nas Figuras 50-14 e 50-15, a amígdala e o hipocampo à direita foram ressecados (amigdaloipocampectomia). A paciente ficou livre de crises após a operação e retornou ao emprego sem problemas.

A B C

Figura 50-13 A paciente é mostrada lendo tranquila no período que precede a crise (**A**), durante o período quando ela relata a sensação de medo (**B**) e durante o período quando há alteração da consciência e gritos (**C**). (Reproduzida, com permissão, de Dr. Martin Salinsky.)

B C

1→2
2→3
3→4
4→5
1→6
6→7
7→8
8→5
9→10
10→11
11→12
12→13
9→14
14→15
15→16
16→13

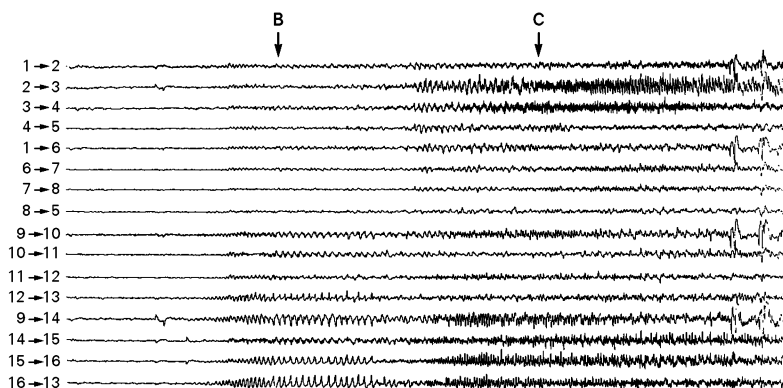
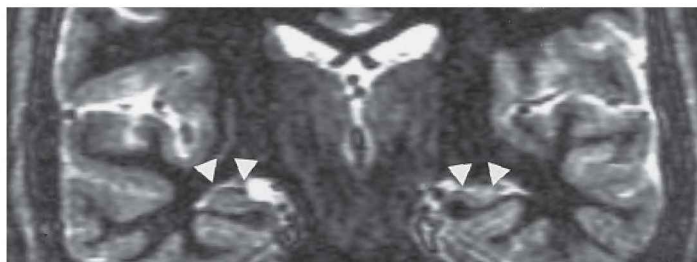



Figura 50-14 **O EEG durante as fotografias da Figura 50-13.** Ritmos de base de baixa amplitude no início (**esquerda**). No momento em que a paciente relata a sensação de medo (**B**), existe um aumento gradual na atividade do EEG no início da crise parcial complexa, mas essa atividade fica restrita aos eletrodos de EEG no hemisfério direito (eletrodos 9-16). No momento em que a consciência é alterada (**C**), a atividade da crise se alastra para o hemisfério esquerdo (eletrodos 1-8). As atividades de ponta-onda no EEG são particularmente proeminentes nas montagens 9-10 e 9-14 na região temporal anterior à direita. (Reproduzida, com permissão, de Dr. Martin Salinsky.)

Figura 50-15 RM em maior aumento mostra atrofia do hipocampo direito (**setas à direita**) e hipocampo esquerdo normal (**setas à esquerda**). (Reproduzida, com permissão, de Dr. Martin Salinsky.)

co, são uma verdadeira emergência médica. Essa condição requer um manejo agressivo das crises e cuidados médicos gerais, porque 30 minutos ou mais de crises convulsivas contínuas produzem lesão encefálica ou podem, até mesmo, levar à morte. O estado epiléptico pode envolver crises não convulsivas (focal ou generalizada primária) nas quais as consequências metabólicas são bem menos graves.

A excitotoxicidade é a base do dano encefálico relacionado às crises

Crises repetitivas podem causar danos encefálicos independentemente de alterações cardiopulmonares ou metabólicas sistêmicas, sugerindo que fatores locais no encéfalo podem resultar em morte neuronal. O encéfalo imaturo parece ser bastante vulnerável a tais danos, provavelmente devido ao maior acoplamento eletrotônico entre os neurônios no encéfalo em desenvolvimento, à menor eficácia do tamponamento de potássio pelas células gliais imaturas, e ao decréscimo do transporte de glicose através da barreira hematencefálica.

Wilhelm Sommer, em 1880, notou, pela primeira vez, a vulnerabilidade do hipocampo a tais insultos, com perda preferencial de neurônios piramidais das regiões de CA1 e CA3. Esse padrão foi replicado em modelos animais experimentais por estimulação elétrica das aferentes do hipocampo ou por injeção de análogos de aminoácidos excitatórios, como o ácido caínico. Curiosamente, o ácido caínico causa dano local no sítio de injeção e também na terminação das aferentes que se originam no sítio de injeção.

Essas observações indicam que a liberação do neurotransmissor excitatório L-glutamato durante a estimulação excessiva, como uma crise, pode causar dano neuronal *per se*, uma condição que tem sido chamada de *excitotoxicidade*. A excitotoxicidade que se segue às crises provavelmente é causada mais pela estimulação excessiva dos receptores de glutamato sinapticamente ativados do que pelo aumento tônico do glutamato extracelular. A aparência histológica da excitotoxicidade aguda inclui edema massivo dos corpos e dendritos celulares, o que é consistente com as localizações predominantes de receptores de glutamato e de sinapses excitatórias.

Embora os mecanismos celulares e moleculares da excitotoxicidade ainda não sejam completamente compreendidos, muitas características são evidentes. A hiperativação dos receptores de glutamato leva a um aumento excessivo de Ca^{2+} intracelular que pode ativar cascatas celulares autodestrutivas envolvendo muitas enzimas dependentes de cálcio, como fosfatases, proteases e lipases. O estresse oxidativo pode também levar a um aumento em radicais livres que danificam proteínas celulares vitais, levando à morte celular. O papel da mitocôndria na homeostase do Ca^{2+} e no controle dos radicais livres também pode ser importante. O padrão de morte celular foi inicialmente considerado um reflexo da necrose devido à autólise de proteínas celulares críticas. Entretanto, *genes que levam à morte*, característicos da morte celular programada ou apoptose, também podem estar envolvidos.

Danos encefálicos relacionados com as crises ou excitotoxicidade podem ser específicos para certos tipos de células em regiões particulares do encéfalo. Provavelmente isso ocorra devido a fatores protetores, como as proteínas ligantes de cálcio presentes em algumas células, e fatores sensibilizantes, como a expressão de receptores de glutamato permeáveis ao cálcio em outras células. Por exemplo, a excitotoxicidade induzida *in vitro* pela ativação dos receptores de glutamato do tipo AMPA afeta preferencialmente os interneurônios que expressam receptores AMPA com alta permeabilidade ao Ca^{2+}, fornecendo um possível mecanismo da vulnerabilidade seletiva.

Vários surtos *amnésicos* por intoxicação por marisco fornecem um exemplo vívido das consequências da hiperativação dos receptores de glutamato. O ácido domoico, um análogo exógeno do glutamato, é um produto natural de certas espécies de algas marinhas que crescem em condições oceânicas apropriadas. Esse ácido pode ser concentrado por meio de filtros alimentadores como os mariscos. A ingestão de mariscos contaminados por ácido domoico esporadicamente causa surtos de danos neurológicos, incluindo crises graves e perda da memória (amnésia). A área mais sensível ao dano é o hipocampo, o que fornece um suporte adicional para a hipótese de excitotoxicidade e o papel essencial do hipocampo no aprendizado e na memória (ver Capítulo 65).

Os fatores que levam ao desenvolvimento da epilepsia são mistérios a serem revelados

Uma única crise não é suficiente para se realizar o diagnóstico de epilepsia. Pessoas normais podem ter uma crise sob circunstâncias extenuantes, como após a ingestão de drogas ou privação de sono extrema. Os médicos buscam as possíveis causas para as crises nesses casos, mas geralmente não começam o tratamento com fármacos antiepilépticos após uma única crise. Infelizmente, a compreensão sobre os fatores que contribuem para a suscetibilidade à epilepsia é ainda rudimentar.

Algumas causas de epilepsia incluem, em parte, predisposição genética. Por exemplo, bebês com crises febris frequentemente possuem história familiar de crises similares. O papel da genética na epilepsia é apoiado pela existência de síndromes epilépticas familiares em humanos, bem como de modelos animais suscetíveis a crises, como, por exemplo, o *Papio papio* (babuíno com crises fotossensitivas), os camundongos audiogênicos (com crises induzidas por sons altos) e os camundongos *reeler* e *totterer* (nomes dados devido às manifestações clínicas das mutações cerebelares desses animais). Mesmo com uma predisposição genética ou uma lesão estrutural, a evolução do fenótipo da epilepsia frequentemente envolve alterações inadequadas na estrutura e na função do encéfalo.

Entre as causas genéticas da epilepsia estão as mutações em canais iônicos

Recentes estudos forneceram uma riqueza de novas informações a respeito da genética molecular nas epilepsias. Até o momento, mais de 70 genes foram relacionados com um fenótipo epiléptico; aproximadamente metade deles foi descoberta em humanos, e os outros, em animais, sobretudo camundongos. As proteínas afetadas incluem subunidades de canais iônicos, proteínas envolvidas na trans-

missão sináptica, como os transportadores, proteínas de vesículas, receptores sinápticos e moléculas envolvidas na sinalização do Ca^{2+}. Por exemplo, as crises no camundongo mutante *totterer* são devidas a uma mutação espontânea no gene que codifica a subunidade $Ca_v2.1$ ou a subunidade α_{1A} do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem do tipo P/Q. Talvez não seja inesperado que mutações nessas classes de proteínas possam causar epilepsia devido ao fato de que as crises dependem da transmissão sináptica e da excitabilidade neuronal. Alguns outros genes relacionados à epilepsia em camundongos são mais surpreendentes, como os genes para o centrômero BP-B, uma proteína ligante de DNA, e o trocador sódio/hidrogênio, que é afetado em camundongos com epilepsia com crises de ponta-onda.

A grande variedade de mutações genéticas em humanos causa distúrbios neurológicos dos quais a epilepsia é apenas uma das manifestações. Por exemplo, a síndrome de Rett, uma doença associada com deficiência mental, autismo e crises epilépticas, é causada por mutações no gene que codifica MECP2 (do inglês *methyl-CpG-binding protein-2*), um regulador da transcrição gênica. Embora a correlação exata não seja conhecida, está claro que as mutações em muitos genes diferentes podem resultar em epilepsia.

A maioria das síndromes epilépticas genéticas em humanos apresenta padrões de hereditariedade complexos, e não simples (mendelianos), sugerindo o envolvimento de muitos genes em vez de um único. Porém, muitas epilepsias *monogênicas* foram identificadas em estudos de famílias com epilepsia. Ortrud Steinlein e colaboradores relataram, em 1995, que a mutação na subunidade α_4 do receptor nicotínico de acetilcolina é responsável pela epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante (ADNFLE), o primeiro exemplo de um defeito de um gene autossômico em epilepsia em humanos. Desde então, outras proteínas de canais dependentes de voltagem e de ligantes foram identificadas como genes cruciais para a epilepsia. Mutações nos genes dos canais iônicos (canalopatias) constituem a principal causa de epilepsias monogênicas conhecidas (Figura 50-16).

Nos canais dependentes de voltagem, as mutações afetam em grande parte a(s) subunidade(s) formadora(s) do poro, mas existem também exemplos de epilepsia causada por mutações em subunidades regulatórias. Quando examinadas *in vitro*, as proteínas mutantes de canais são comumente associadas ou à redução na expressão do canal na superfície da membrana plasmática (causada pelo reduzido direcionamento da proteína à membrana ou à degradação prematura) ou a cinéticas alteradas dos canais. A explicação de como as alterações nos mecanismos de ativação de canais iônicos podem afetar a excitabilidade dos neurônios e suas sincronizações durante a geração das crises é simples. Entretanto, as mutações em genes de canais iônicos também podem afetar o desenvolvimento neuronal e, portanto, exercer seus efeitos epileptogênicos por meio

Canal	Subunidade afetada	Epilepsia
Na^+ dependente de voltagem	Na_V 1.1, Na_V 1.2, β1	Epilepsia generalizada com crises febris *mais* (GEFS+) Epilepsia mioclônica grave da infância Epilepsia benigna da infância
K^+ dependente de voltagem	K_V 1.1	Epilepsia do lobo temporal
Ca^{2+} ativado por K^+	Ca_V 1.1	Epilepsia de ausência

Canal	Subunidade afetada	Epilepsia
Receptor $GABA_A$	α1, β3, γ2	GEFS+ Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia de ausência da infância
K^+ tipo M	KCNQ2/3	Epilepsia neonatal benigna
Ca^{2+} dependente de voltagem	Ca_V 2.1	Epilepsia de ausência
Cl^-	CLCN2	Epilepsia mioclônica juvenil

Figura 50-16 Mutações genéticas que afetam a função de canais iônicos são a maior causa de epilepsias monogênicas em seres humanos. Os genes relacionados à epilepsia em seres humanos descobertos nos últimos 10 anos podem afetar múltiplas fases da excitabilidade neuronal, desde a forma do potencial de ação até os pós-potenciais e eventos sinápticos que se seguem. Na figura, as mutações listadas próximas ao pico afetam a repolarização do potencial de ação; aquelas citadas embaixo do potencial de ação afetam a hiperpolarização pós-potencial, as condutâncias sinápticas, ou os intervalos entre espigas. (Adaptada, com permissão, de Jeffrey Noebels, dado não publicado.)

de uma ação secundária sobre a migração celular, formação de rede ou sobre padrões de expressão gênica.

No início das investigações sobre genes em epilepsia, aceitava-se amplamente que os genes poderiam ser responsáveis por crises generalizadas, com base na ideia de que uma mutação genética (p. ex., um canal iônico) poderia afetar a maioria dos neurônios. Entretanto, a primeira epilepsia autossômica dominante causada por mutação genética descoberta por Steinlein e colaboradores apresenta crises focais. Em retrospecto, isso não deveria ser tão surpreendente, uma vez que as subunidades dos canais raramente são expressas de maneira uniforme no encéfalo, e algumas regiões encefálicas são mais propensas a gerar crises do que outras. Por exemplo, os camundongos *totterer* com mutações na subunidade $Ca_v2.1$ formadora de poro do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem do tipo P/Q apresentam crises do tipo ponta-onda. As crises ocorrem mais em camundongos imaturos, provavelmente porque os canais de Ca^{2+} dependente de voltagem do tipo P/Q sejam a isoforma predominante nos estágios iniciais do desenvolvimento, enquanto os canais de Ca^{2+} dependente de voltagem do tipo N predominam mais tarde.

Além disso, um gene mutante pode gerar diferentes fenótipos de epilepsia, enquanto diferentes genes mutantes podem causar o mesmo fenótipo epiléptico. Como exemplo desse último, a síndrome da ADNFLE, descoberta primeiramente como uma mutação na subunidade α_4 do receptor nicotínico de acetilcolina, também pode ser causada por mutação na subunidade α_2. Mas nem todos os membros da família que apresentam esta mutação autossômica dominante têm epilepsia, indicando que, mesmo em epilepsia monogênica, outros fatores, talvez não genéticos, podem influenciar o fenótipo.

A síndrome GEFS+ (epilepsia generalizada com crises febris *mais*) é um bom exemplo dessa heterogeneidade. Ela pode envolver diferentes tipos de crises em diferentes membros da família e tem sido observada em famílias com mutações em genes para três diferentes subunidades de canais de Na^+ e dois receptores $GABA_A$. Estudos familiares de epilepsia generalizada primária sugerem que os tipos de crises podem ser hereditários dentro das famílias. Essas questões indicam que epilepsias monogênicas são provavelmente modificadas por outros genes, por influências ambientais e até por plasticidade sináptica dependente da experiência.

A alteração no desenvolvimento cortical pode ser uma causa comum de epilepsia. Os exames de RM de alta resolução têm mostrado um número inesperadamente grande de malformações corticais e áreas localizadas com sulcos corticais anormais em pacientes com epilepsia. Então mutações que alteram a formação normal do córtex ou a rede neuronal podem sugerir genes que podem causar epilepsia. Essa ideia é apoiada pelo mapeamento de duas malformações corticais ligadas ao cromossomo X associadas com fenótipos de epilepsia: heterotopia periventricular familiar e banda heterotópica subcortical familiar. Os genes responsáveis por esses dois distúrbios, *filamin A* e *doblecortina*, provavelmente sejam importantes na migração neuronal. Displasias corticais focais pequenas podem funcionar como um foco epileptogênico, originando crises focais e crises secundariamente generalizadas, ao passo que malformações corticais mais extensas podem causar uma variedade de tipos de crises e em geral estão associadas a outros problemas neurológicos.

Infelizmente, a maioria dos casos de epilepsia não pode ser explicada, mesmo pelo recente aumento na identificação dos genes relacionados à epilepsia. A identificação de um grande número de pacientes por meio de registros em rede, como o Fenômeno Epilepsia/Projeto Genoma, pode fornecer a amostra da população necessária para avaliar os genes suscetíveis que são responsáveis pelos padrões hereditários complexos.

Epilepsia envolvendo crises focais pode ser uma resposta mal-adaptada a um dano

Epilepsias envolvendo crises focais repetitivas frequentemente se desenvolvem após um discreto dano cortical, como um ferimento craniencefálico penetrante. Esse dano serve como um ninho para o foco epileptogênico, levando, em algum momento tardio, a crises epilépticas. Isso gerou a ideia de que insultos prévios engatilham uma série de alterações fisiológicas ou anatômicas progressivas que resultam em crises crônicas. Isto é, a característica do intervalo *silente* (geralmente meses ou anos) entre o dano inicial e o início das crises recorrentes pode ser um período de alterações inadequadas passíveis de tratamento. Embora seja uma hipótese atrativa, um quadro unificado deste processo ainda está por surgir. A evidência mais promissora veio de estudos de tecidos removidos de pacientes que foram submetidos à cirurgia para tratamento de epilepsia do lobo temporal e de modelos de crises límbicas em roedores.

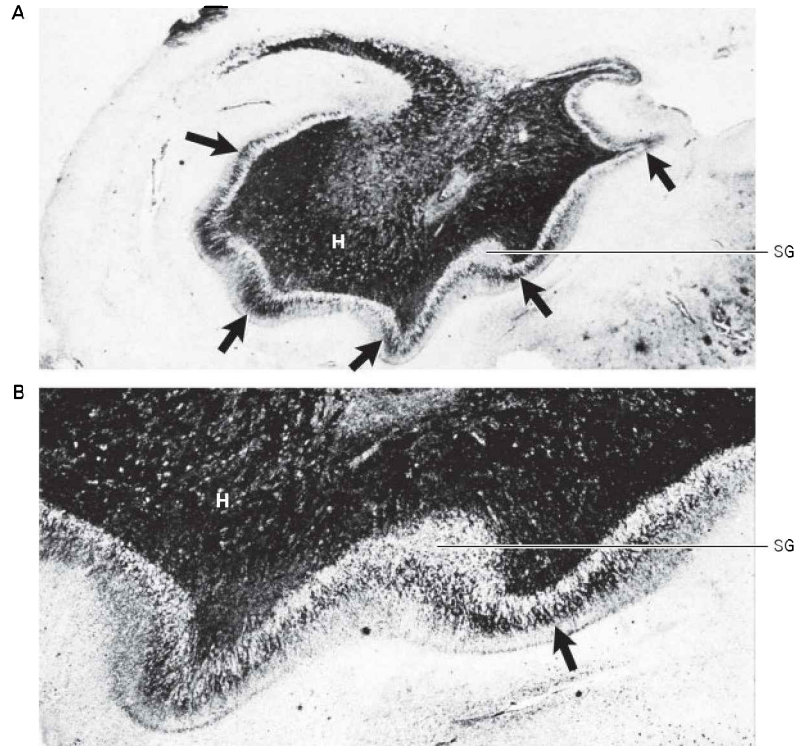
Em um modelo experimental, a hiperexcitabilidade é induzida por estimulação elétrica repetida de estruturas límbicas, como a amígdala ou o hipocampo. O estímulo inicial é seguido por uma resposta elétrica (pós-descarga) que se torna mais intensa e prolongada com os estímulos repetidos até ocorrer uma crise generalizada. Esse processo, chamado de *abrasamento* (*kindling*), pode ser induzido por estímulos químicos ou elétricos. Muitos investigadores acreditam que o abrasamento contribui para o desenvolvimento de epilepsia em humanos.

O abrasamento parece envolver alterações sinápticas que se assemelham às alterações importantes que ocorrem em processos de aprendizado e memória (ver Capítulo 65). Isso inclui alterações de curta duração da excitabilidade e persistentes alterações morfológicas, incluindo brotamento axonal. A reorganização das conexões sinápticas é observada no giro denteado de pacientes com crises focais crônicas de origem hipocampal, bem como em animais experimentais após o abrasamento (Figura 50-17). Além do brotamento axonal, ocorrem alterações na estrutura dos dendritos, no controle da liberação de neurotransmissores e na expressão de canais e bombas iônicas.

As alterações de longa duração que levam à epilepsia também provavelmente envolvam padrões específicos de expressão gênica. Por exemplo, o proto-oncogene *c-fos* e outros genes de expressão rápida, bem como fatores de crescimento, podem ser ativados por crises epilépticas. Uma vez que muitos genes de expressão rápida codificam fatores de transcrição que controlam outros genes, os pro-

Figura 50-17 A reorganização sináptica das fibras musgosas (brotamento) no lobo temporal em seres humanos pode causar hiperexcitabilidade. (Reproduzida, com permissão, de Sutula et al., 1989.)

A. Marcação de Timm de uma secção transversal do hipocampo removido de um paciente durante a cirurgia de ressecção do lobo temporal para controle da epilepsia. A marcação aparece em preto nos axônios das células granulares do giro denteado (fibras musgosas) devido à presença de zinco nesses axônios. As fibras musgosas normalmente passam pelo hilo (**H**) do giro denteado para fazer sinapse nas células piramidais de CA3. No tecido mostrado aqui de um paciente com epilepsia, as fibras marcadas aparecem na camada supragranular (**SG**) do giro denteado, que agora contém não somente os dendritos das células granulares, mas também novas colaterais das fibras musgosas. Esse brotamento aberrante forma novas sinapses excitatórias recorrentes nas células granulares do giro denteado.

B. Esta fotografia em maior aumento do segmento da camada supragranular mostra as fibras musgosas marcadas com Timm em maior detalhe.

dutos gênicos que resultam da atividade epileptógena poderiam iniciar uma cascata de alterações que contribuem para o desenvolvimento de epilepsia ao alterarem mecanismos como a diferenciação celular, o direcionamento axonal, o crescimento dos dendritos e a formação das sinapses.

Visão geral

As crises são um dos mais drásticos exemplos de comportamento elétrico coletivo do encéfalo de mamíferos. Os padrões clínicos distintos das crises focais e das crises generalizadas primárias podem ser atribuídos a diferentes padrões de atividade dos neurônios corticais. Estudos sobre as crises focais em animais experimentais mostram uma série de eventos – desde a atividade dos neurônios no foco epileptogênico até a sincronização e subsequente alastramento da atividade epileptógena por todo o córtex. A perda gradual da inibição GABAérgica adjacente ao foco epileptogênico é essencial para as primeiras etapas nessa progressão. Em contrapartida, as crises generalizadas parecem surgir de atividade dos circuitos talamocorticais, combinada, talvez, com uma anormalidade geral na excitabilidade da membrana dos neurônios corticais.

O EEG tem fornecido, desde muito tempo, informações sobre a atividade elétrica do córtex cerebral, tanto atividade normal em sono e vigília quanto atividade anormal como as crises. O EEG pode ser utilizado para identificar certos padrões de atividade elétrica associados às crises, mas fornece informações limitadas sobre a fisiopatologia delas. Muitas outras abordagens mais potentes e não invasivas estão disponíveis no momento para localizar o foco epileptogênico. Esses avanços têm levado ao uso amplo e bem-sucedido da cirurgia de epilepsia em pacientes selecionados, principalmente aqueles com crises focais originadas do hipocampo.

O crescente domínio de técnicas genéticas, moleculares e de fisiologia celular moderna, aplicadas ao estudo das crises epilépticas e epilepsia, traz uma nova esperança de que essa pesquisa fornecerá novas opções terapêuticas aos pacientes com epilepsia, bem como novas perspectivas sobre a função do encéfalo dos mamíferos. Estudos neurobiológicos adicionais sobre a progressão de uma crise epiléptica aguda para o desenvolvimento de epilepsia deverão fornecer estratégias alternativas para o tratamento, além das opções convencionais de fármacos antiepilépticos e cirurgia para epilepsia.

Gary L. Westbrook

Leituras selecionadas

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, et al. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. Epilepsia 51:676–685.

Cascino GD. 2004. Surgical treatment for epilepsy. Epilepsy Res 60:179–186.

Chang BS, Lowenstein DH. 2003. Epilepsy. N Engl J Med 349:1257–1266.

Engel J. 1989. *Seizures and Epilepsy.* Philadelphia: Davis.

Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, Dichter MA, Dingledine R, Lowenstein DH, Morrell MJ., et al. 2001. Future directions for epilepsy research. Neurology 57:1536–1542.

Lennox WG, Lennox MA. 1960. *Epilepsy and Related Disorders.* Boston: Little, Brown.
Lennox WG, Mattson RH. 2003. Overview: idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 44 Suppl 2:2–6.
Morrell MJ. 2011. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. Neurology 77:1729–1304.
Noebels JL. 2003. The biology of epilepsy genes. Annu Rev Neurosci 26:599–625.
Penfield W, Jasper H. 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little, Brown.
Stables JP, Bertram EH, White HS, Coulter DA, Dichter MA, Jacobs MP, Loscher W, et al. 2002. Models for epilepsy and epileptogenesis: report from the NIH workshop. Epilepsia 43:1410–1420.

Referências

Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. 1998. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. Science 279:403–406.
Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22:489–501.
Commission on the Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 26:268–278.
Epilepsy Phenome/Genome Project. Available at http://www.epgp.org.
George AL. 2004. Molecular basis of inherited epilepsy. Arch Neurol 61:473–478.
Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramírez A, Poser B, Maljevic S, et al. 2003. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. Nat Genet 33:527–532.
Konnerth A. 1990. Patch-clamping in slices of mammalian CNS. Trends Neurosci 13:321–323.
Lothman EW. 1993a. The neurobiology of epileptiform discharges. Am J EEG Technol 33:93–112.
Lothman EW. 1993b. Pathophysiology of seizures and epilepsy in the mature and immature brain: cells, synapses and circuits. In: WE Dodson, JM Pellock (eds), *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy,* pp. 1–15, New York: Demos Publications.
Lothman EW, Collins RC. 1990. Seizures and epilepsy. In: AL Pearlman, RC Collins (eds), *Neurobiology of Disease,* pp. 276–298, New York: Oxford Univ. Press.
Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. 2005. Susceptibility genes for complex epilepsy. Hum Mol Genet 14:R243–R249.
Santhakumar V, Aradi S, Soltesz I. 2005. Role of mossy fiber sprouting and mossy cell loss in hyperexcitability: a network model of the dentate gyrus incorporating cell types and axonal topography. J Neurophysiol 93:437–463.
Spencer WA, Kandel ER. 1968. Cellular and integrative properties of the hippocampal pyramidal cell and the comparative electrophysiology of cortical neurons. Int J Neurol 6:266–296.
Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. 1995. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 11:201–203.
Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. 1989. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 26:321–330.
Teitelbaum J, Zatorre RJ, Carpenter S, Gendron S, Evans AC, Gjedde A, Cashman NR. 1990. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to ingestion of contaminated mussels. N Engl J Med 322:1781–1787.
von Krosigk M, Bal T, McCormick DA. 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. Science 261:361–364.
Walsh CA. 1999. Genetic malformations of the human cerebral cortex. Neuron 23:19–29.
Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. 2001. Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med 14:211–216.
Winawer MR, Marini C, Grinton BE, Rabinowitz D, Berkovic SF, Scheffer IE, Ottman R. 2005. Familial clustering of seizure types within the idiopathic generalized epilepsies. Neurology 65:523–528.
Wong RKS, Miles R, Traub RD. 1984. Local circuit interactions in synchronization of cortical neurones. J Exp Biol 112:169–178.

51

Sono e sonhos

O SONO É UM ESTADO IMPORTANTE. Ele consome um terço do tempo de nossas vidas – aproximadamente 25 anos em média –, e, ainda assim, sabe-se pouco sobre essa excursão diária ao mundo interno humano. Talvez ainda mais surpreendente seja que ainda não se saiba *uma razão de ser* para o sono.

As funções exatas do sono e do sonho, um dos componentes mais espetaculares do sono, têm sido debatidas por muito tempo e ainda não são conhecidas. Os sonhos revelariam algum funcionamento psicológico dos processos do inconsciente, como inicialmente sugerido por Sigmund Freud, ou seriam meramente uma consequência de disparos randômicos de neurônios no encéfalo? O conteúdo psíquico dos sonhos tem sido um tema repleto de especulações no decorrer da história. Platão, antecipando Sigmund Freud, pensava que todos os indivíduos têm "desejos terríveis, ferozes e ilegais que parecem ser revelados durante o sono", enquanto Aristóteles acreditava que os sonhos são meramente pensamentos decorrentes das atividades e das experiências diárias.

Embora se tenha um entendimento limitado sobre as funções do sono, o conhecimento sobre seus mecanismos evoluiu muito nos últimos 50 anos. Distanciou-se do apelo intuitivo e da noção incorreta de que o sono é um período de relativa inatividade e repouso – que ocorreria de maneira reflexa em resposta à redução de estímulos sensoriais – para a visão atual de que o sono é um estado altamente organizado, gerado pela ação cooperativa de muitos componentes comportamentais e neurais. Embora muitos aspectos da função biológica do sono permaneçam sendo um mistério, começa-se a entender os processos celulares e moleculares envolvidos no sono.

O sono consiste em períodos REM e não REM alternados

O sono afeta todas as funções físicas e mentais, desde a regulação dos níveis hormonais ao tônus muscular, desde a regulação da frequência respiratória ao conteúdo dos processos do pensamento. Devido a essas alterações comportamentais importantes, não é surpreendente que a atividade elétrica do encéfalo como um todo se altere significativamente durante o sono. Durante o despertar, o eletrencefalograma (EEG) mostra uma atividade relativamente rápida, de baixa voltagem e alta frequência, refletindo um córtex cerebral ativo, ocupado com a per-

cepção e a cognição. A atividade oscilatória, lenta e sincronizada é mínima ou ocorre somente de forma transitória em um pequeno grupo de neurônios (Figura 51-1). Relaxar ou fechar os olhos pode produzir as ondas alfa, especialmente sobre o córtex visual, indicando uma atividade relativamente síncrona e rítmica nas redes neuronais envolvidas.

Para descrever quantitativamente o sono e distinguir seus estágios, os pesquisadores rotineiramente utilizam três medidas: atividade encefálica medida pelo EEG (ver Capítulo 50), movimentos oculares registrados pelo eletro-oculograma (EOG) e tônus muscular medido pelo eletromiograma (EMG). Essas três medidas são utilizadas pela confiabilidade, pela facilidade de registro e pelo poder discriminatório.

O sono não REM tem quatro estágios*

Com base nessas medidas, o sono é subdivido em cinco estágios. Os estágios 1 a 4 correspondem ao sono sem movimento rápido dos olhos, o sono não REM (de *rapid eye movement*), enquanto o estágio 5 corresponde ao sono REM. O *estágio 1 do sono* é a transição entre a vigília e o sono, o período em que o sono parece ser eminente, mas ainda não desenvolvido. Durante o estágio 1, o EEG exibe uma diminuição na atividade de alta frequência que caracteriza o estado de vigília. O *estágio 2 do sono* é o primeiro estágio verdadeiro do sono, sendo caracterizado pelo aparecimento de fusos de sono no EEG, oscilações de 7 a 15 Hz durante um período de 1 a 2 segundos que se assemelham a um fuso de tear, e complexos K (Figura 51-1). Os fusos de sono e os complexos K refletem as oscilações sincronizadas e lentas da atividade neuronal e sináptica no tálamo e no córtex cerebral. Esse estado é o resultado do relaxamento e da hiperpolarização generalizada dos neurônios e das redes neuronais que seguem uma inativação gradual dos mecanismos encefálicos do alerta. Durante o estágio 2, o tônus muscular diminui, e os olhos movem-se lentamente de um lado para outro. A respiração começa a ficar mais regular e lenta (Figura 51-2), e a temperatura corporal começa a diminuir.

O *estágio 3 do sono* é identificado no EEG pelo aparecimento de uma fração significativa de oscilações delta (0,5 a 4 Hz). Essas oscilações sinalizam uma maior redução nos processos de excitação encefálica e um aumento na sincronização da atividade cortical e talâmica. A predominância das ondas delta (> 50% do tempo do EEG) indica que o indivíduo está no *estágio 4 do sono*, o estágio mais profundo. Durante os estágios 3 e 4, a respiração continua lenta e regular, a frequência cardíaca diminui, os músculos relaxam e a temperatura diminui lentamente (Figura 51-2).

A progressão da vigília para o estágio 4 no início da noite normalmente ocorre de forma rápida – ao longo dos primeiros 30 minutos (Figura 51-1). Após cerca de 30 minutos no estágio 4 do sono, o indivíduo adormecido ascende rapidamente por todos os quatro estágios. No entanto, em vez de acordar, ele entra em um estágio peculiar do sono conhecido como estágio do movimento rápido dos olhos, ou sono REM, um período no qual os sonhos tornam-se vívidos e até mesmo bizarros.

O sono com movimento rápido dos olhos (REM) foi descoberto em 1953, quando Eugene Aserinsky e Nathaniel Kleitman registraram os primeiros EEG e EOG de adultos durante o sono e observaram que os registros mostravam alterações na atividade cerca de 4 a 5 vezes por noite (mudando para um estado de alta frequência e baixa amplitude semelhante ao estado de vigília). Durante esse período "ativado", os olhos movem-se de um lado para outro, o que dá o nome de REM a esse estágio do sono. Os indivíduos despertados durante o sono REM relatam sonhos vívidos em cerca de 80 a 95% das vezes.

Curiosamente, o sono REM está associado a uma perda quase completa do tônus muscular, devido à inibição dos neurônios motores da medula espinal por vias descendentes. Aparentemente, os neurônios motores do tronco encefálico que controlam os movimentos oculares não são inibidos, uma vez que os olhos se movem durante esse estágio do sono. Durante o sono REM, a regulação da temperatura está em um nível baixo, e a temperatura corporal começa a diminuir ainda mais.

Embora o sono possa ser segregado em vários estágios, o estágio REM é tão distinto que o sono muitas vezes é separado em duas fases, sendo chamadas simplesmente de sono REM e sono não REM (ou NREM). O ciclo do sono – a sequência ordenada dos estágios 1 a 4 do sono não REM e a sequência inversa desses estágios seguida de um breve período de sono REM – ocorre repetidamente durante a noite, em um padrão descrito como oscilação atenuada. Conforme a noite avança, a profundidade do sono não REM diminui, e a duração do sono REM aumenta (Figura 51-1). Como resultado desse padrão, e devido ao fato de que é necessário acordar para lembrar-se dos sonhos, os sonhos que ocorrem durante a manhã são os que costumam ser lembrados.

Os sonhos REM e não REM são diferentes

Nos adultos, o sono REM ocupa cerca de 25% do total do tempo de sono. A maioria das pessoas ficaria surpresa em saber que tem sonhos vívidos por cerca de 2 horas a cada noite. Na verdade, a incapacidade de lembrar os sonhos (a não ser que despertado) é um dos grandes mistérios do sono.

A análise dos sonhos e de seu conteúdo tem revelado alguns resultados surpreendentes. A maioria das pessoas acredita que os sonhos sejam ocorrências apenas ocasionais e fugazes de um conteúdo altamente bizarro ou emocional, em que todo o cenário é sonhado em um instante. Na verdade, sonhos específicos reaparecem com uma perio-

* N. de T. Em 2007, a American Academy of Sleep Medicine publicou o novo manual de divisão dos estágios do sono e dos eventos associados. Este capítulo utiliza a terminologia tradicional antiga, na qual o sono não REM é dividido em quatro estágios. Porém, a nova terminologia usa o termo N para os estágios de sono não REM e R para o sono REM; o sono não REM é dividido em três estágios em vez de quatro, sendo usados os termos N1 e N2 para indicar os estágios 1 e 2, e N3 para indicar a soma dos estágios 3 e 4 (frequentemente chamado de sono de ondas lentas). (Fonte: Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L. e Quan S.F. The AASM manual for the scoring of the sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine, 2007.)

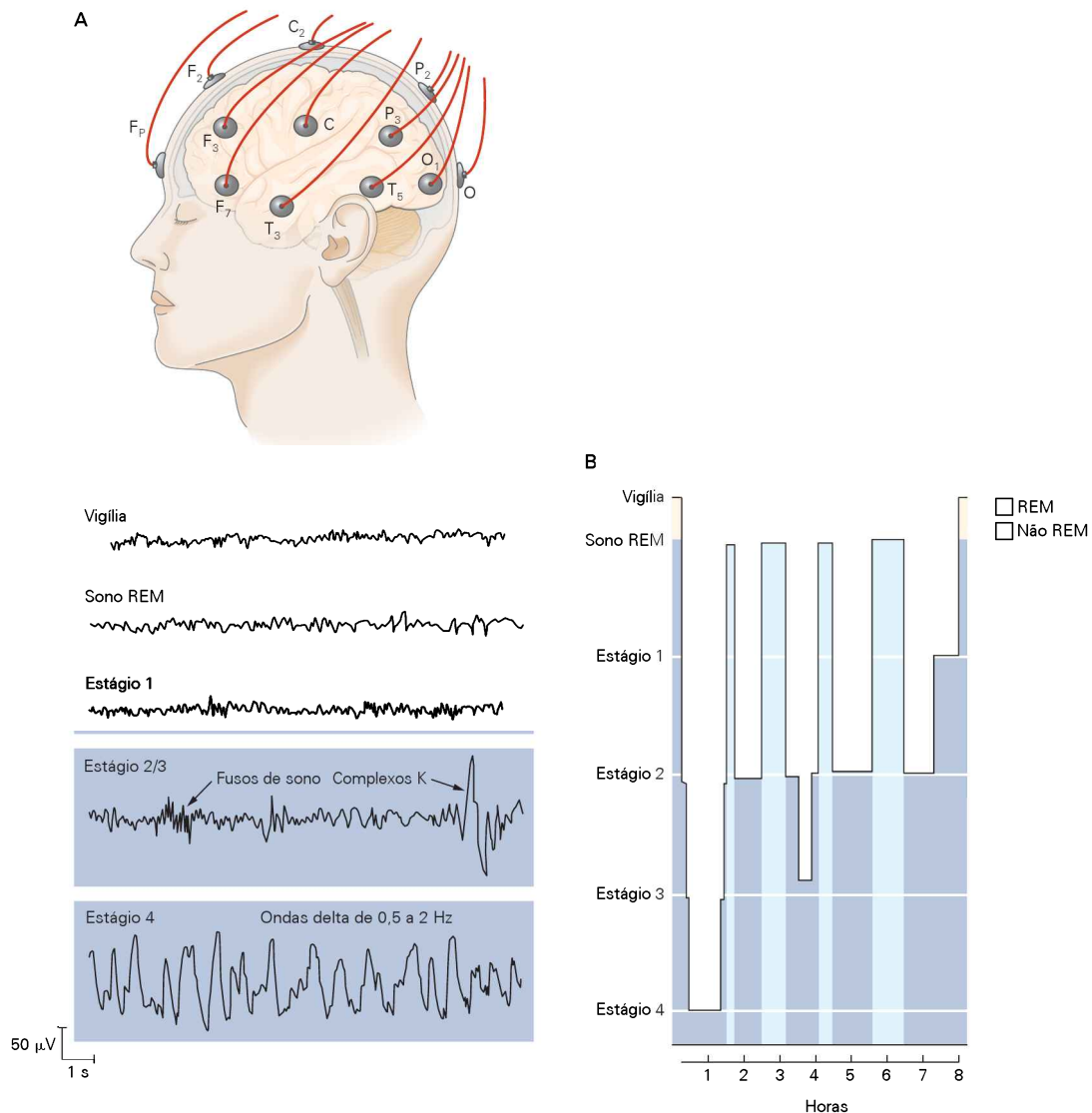



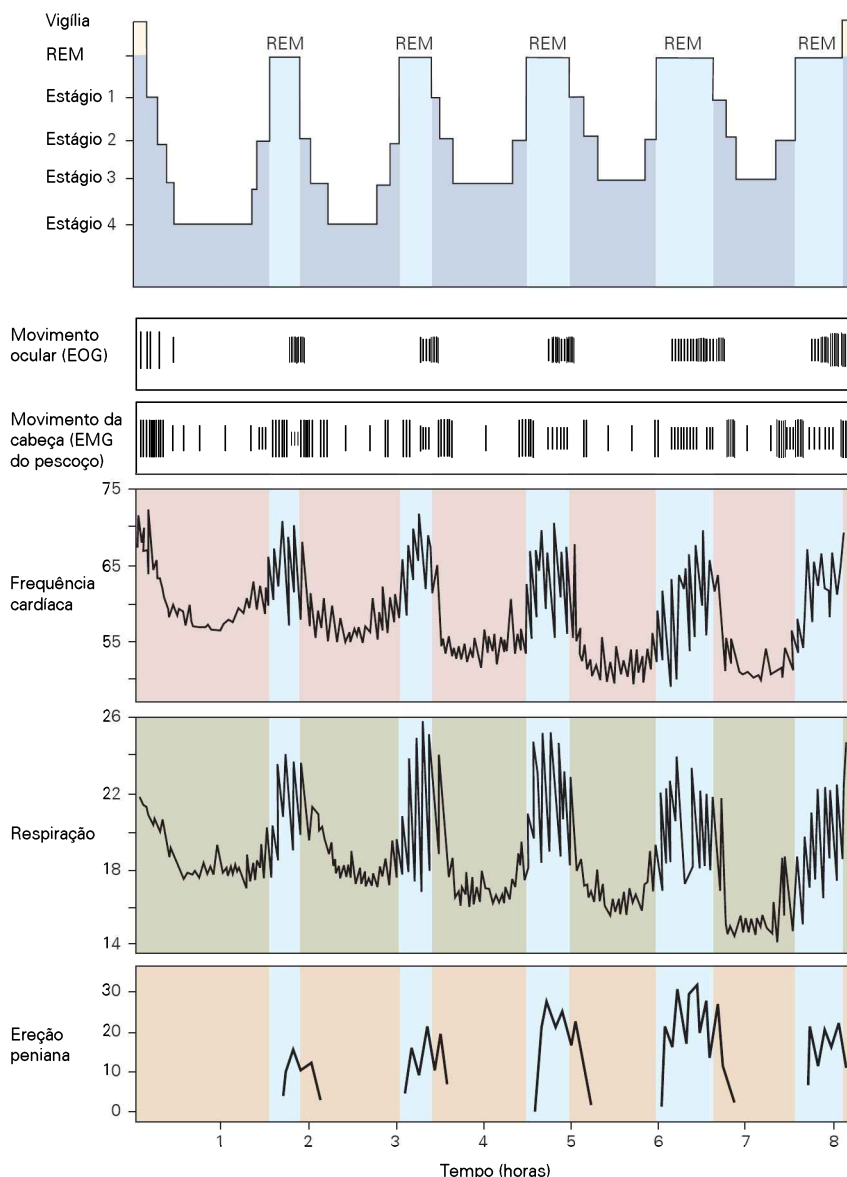
Figura 51-1 A atividade elétrica cerebral pode ser diferenciada entre a vigília e cada um dos estágios do sono.

A. Os eletrodos são colocados sistematicamente no escalpo para o registro do eletrencefalograma (EEG) (ver Figura 50-1). Cada traçado do EEG é, na verdade, a diferença entre os eletrodos vizinhos. Quando o indivíduo está acordado e com os olhos abertos, o EEG apresenta atividades de baixa voltagem e alta frequência. O estágio 1 do sono é caracterizado por frequências um pouco lentas, enquanto os estágios 2 e 3 são caracterizados por fusos de sono e complexos K, bem como pelo aumento dos outros ritmos lentos. Durante o estágio 4, os ritmos lentos tornam-se proeminentes. Durante o sono de movimento rápido dos olhos (**REM**), o traçado é semelhante ao da vigília.

B. Durante a noite, muitos ciclos de aprofundamento e superficialização do sono ocorrem como oscilações atenuadas, o que é conhecido como *ritmo ultradiano*. Com o início do sono, o sono não REM se aprofunda, seguido pelo sono REM e depois por períodos de superficialização do sono não REM. Cada ciclo dura cerca de 90 minutos. (Adaptada, com permissão, de Purves et al., 1997 e 2004.)

dicidade regular e previsível e, em geral, refletem eventos cotidianos. Mesmo a natureza fugaz dos sonhos é um equívoco. Os eventos nos sonhos ocorrem durante um período tão longo como se ocorressem em tempo real. Apenas uma pequena porcentagem dos sonhos contém elementos bizarros e fantásticos.

Os sonhos ocorrem tanto no sono REM como no não REM, mas as características dos sonhos no sono REM e no não REM diferem. Os sonhos REM são relativamente longos, principalmente visuais, um pouco emocionais e, em geral, não estão ligados aos acontecimentos imediatos do cotidiano do indivíduo que está sonhando. Eles lembram o que Freud referiu como conteúdo latente do sonho. Os sonhos não REM são mais curtos, menos visuais, menos emocionais, mais conceituais e, em geral, estão relacionados com o cotidiano do indivíduo que está sonhando. Esses sonhos assemelham-se ao que Freud referiu como resíduos do dia, ou conteúdo manifesto do sonho. Essa forma conceitual, "semelhante ao pensamento", pode ocupar até 50% do sono não REM.

Figura 51-2 Alterações fisiológicas durante o sono. O sono consiste em vários ciclos entre os estágios 1 e 4 e o movimento rápido dos olhos (**REM**). À medida que o sono se aprofunda, o movimento dos olhos torna-se menos proeminente; os movimentos da cabeça, a frequência cardíaca e a respiração também diminuem. À medida que o sono se superficializa, esses parâmetros revertem. Durante o sono REM, a frequência cardíaca e a respiração aumentam, assim como a ereção peniana. Movimentos do pescoço podem ocorrer logo antes e depois de um episódio de sono REM, enquanto o tônus muscular está muito diminuído no sono REM. (**EOG**, eletro-oculograma; **EMG**, eletromiograma.) (Adaptada, com permissão, de Purves et al., 2004.)

Que modalidades sensoriais são experimentadas durante os sonhos do sono REM? O aspecto visual é preeminente, ocorrendo em todos os sonhos (exceto, é claro, nos indivíduos congenitamente cegos), enquanto eventos auditivos ocorrem em cerca de 65%, vestibulares em 8%, e de temperatura em 4%, sendo que experiências táteis, olfatórias e gustatórias são raras (apenas 1% cada). O conteúdo emocional dos sonhos varia desde ansiedade (14%) até surpresa (9%), alegria (7%), tristeza (5%) e vergonha (2%). Os homens experimentam ereções penianas, e as mulheres experimentam o equivalente fisiológico de excitação sexual durante o sono REM. A regularidade da ereção peniana durante o sono REM (Figura 51-2) pode ajudar a determinar se a impotência em um paciente é de origem psicológica ou fisiológica. O conteúdo emocional é organizado em vários níveis do sistema nervoso central, mas, em sua maior parte, não tem relação com o conteúdo específico do sonho.

O sono obedece a ritmos circadianos e ultradianos

O sono é um comportamento circadiano composto por estágios cíclicos ou ultradianos. Em todas as espécies, o período de sono é ditado pela rotação da terra e pelos indicadores de tempo, ou agentes arrastadores (em alemão, *zeitgebers*, aqueles que impõem o tempo), que indicam o ciclo dia-noite. O principal cronômetro é o nascer do sol diário. Antigamente, pensava-se que os ritmos circadianos de plantas e animais eram forte ou totalmente conduzidos pelo nascer e pôr do sol. Entretanto, em 1729, o astrônomo suíço Jean-Jacques d'Ortous de Mairan observou que, mesmo no escuro, as folhas das plantas moviam-se de acordo com um ciclo diurno. Desde então, os ritmos endógenos de cerca de 24 horas (i. e., os ritmos circadianos) são considerados predominantes em todo o reino vegetal e animal. Os ritmos circadianos parecem ter evoluído de modo a maximizar o uso do ciclo dia-noite, antecipando o

nascer e o pôr do sol, mesmo sem sinais claros de luz solar ou outros *zeitgebers*.

As características do ritmo circadiano do sono em seres humanos, na ausência de agentes arrastadores, foram documentadas por alguns indivíduos corajosos dispostos a viver em isolamento em salas especialmente construídas em laboratórios ou em cavernas. Essas salas não continham qualquer pista sobre a hora do dia no mundo exterior – ou seja, não havia relógio, janela, rádio, televisão, acesso a *e-mail* e internet, ou sons que pudessem dar alguma pista ao indivíduo sobre o tempo no mundo exterior. Sob essas condições, os indivíduos tinham autorização para dormir e permanecer ativos de acordo com suas necessidades corporais. Curiosamente, o ritmo circadiano persistia, mas sua duração variava entre os indivíduos, sendo um pouco mais longa (p. ex., 25 horas) do que a do ciclo dia-noite normal, fazendo com que cada pessoa em isolamento lentamente ficasse fora de fase com o ambiente exterior. A reexposição ao ciclo dia-noite externo restaurava rapidamente os ciclos de sono-vigília (Figura 51-3A).

O ciclo de sono-vigília não é o único ritmo circadiano no corpo. Muitos outros processos fisiológicos também exibem níveis máximos e mínimos diários. O nível de alerta, a capacidade de realizar tarefas cognitivas, como problemas de matemática, a temperatura corporal, a liberação de hormônios e a função renal seguem os ritmos endógenos de 24 horas que normalmente são sincronizados com o ciclo dia-noite.

De que modo o sono e outros ritmos circadianos se tornam sincronizados com o ciclo dia-noite? Um pequeno número de células ganglionares da retina (ver Capítulo 26) responde diretamente à luz e projeta-se para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Figura 51-3B). É essa via, descrita em detalhes mais adiante, que sincroniza a ritmicidade circadiana com o ciclo dia-noite. Embora seja raro, algumas pessoas com tumores e lesões do hipotálamo perdem a ritmicidade circadiana de seu ciclo de sono-vigília e, por conseguinte, dormem por períodos curtos ao longo do dia. Outras pessoas, igualmente raras, têm um ritmo circadiano normal em seu ciclo de sono-vigília,

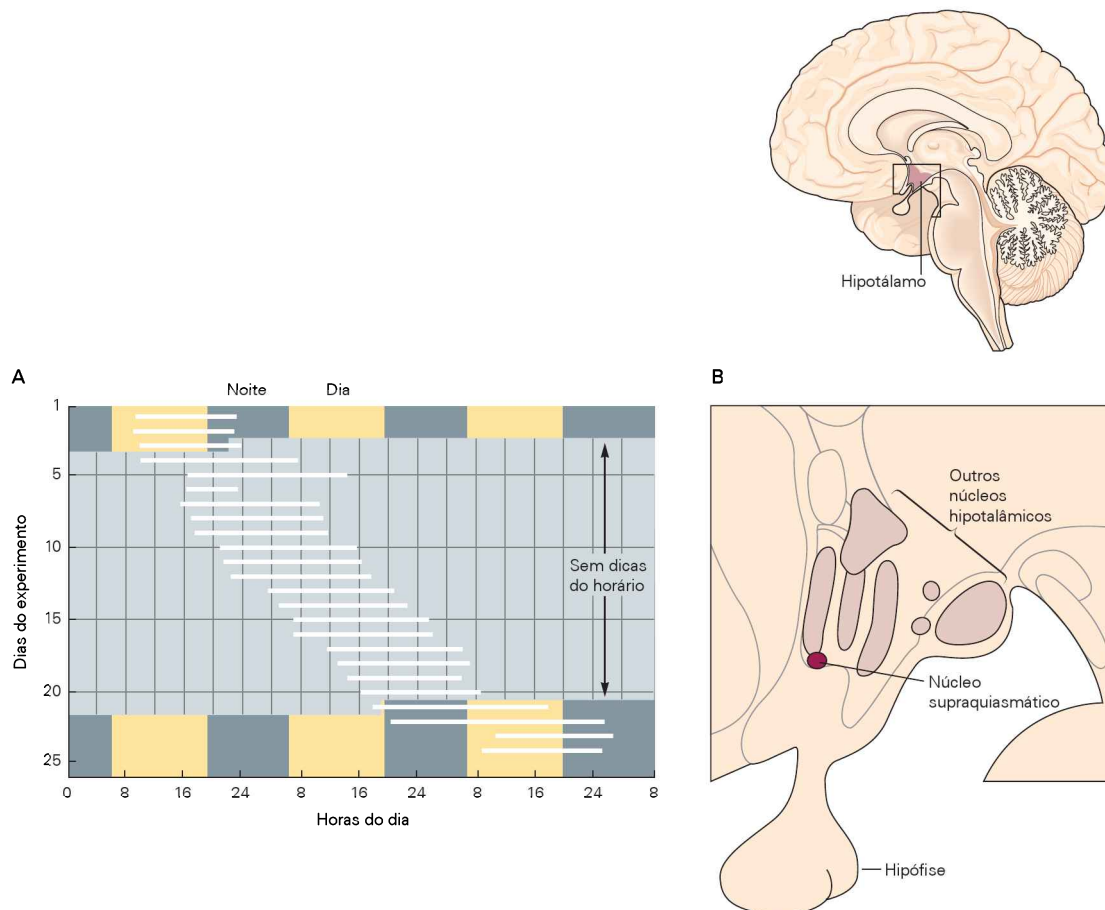



Figura 51-3 O ritmo circadiano endógeno do sono em seres humanos.

A. Um voluntário isolado em um porão é exposto inicialmente a um ciclo de noite-dia normal e apresenta um período circadiano de vigília (**barra branca**) que está sincronizado com o ciclo noite-dia. Entretanto, após a remoção de sinais externos (após três dias), o ciclo circadiano do voluntário prolonga-se de 24 para cerca de 26 horas (dias 4 a 21). Como o ciclo endógeno do voluntário é mais longo do que o ciclo noite-dia normal, o período de vigília lentamente torna-se fora de fase. Após a reintrodução dos sinais ambientais do ciclo noite-dia normal, o período de vigília do indivíduo torna-se sincronizado novamente com o ciclo noite-dia. (Adaptada, com permissão, de Aschoff, 1965.)

B. O núcleo supraquiasmático do hipotálamo é o relógio mestre circadiano do sistema nervoso. (Adaptada, com permissão, de Purves et al., 1997.)

mas são incapazes de sincronizá-lo com o ciclo dia-noite de seu ambiente. A relação de fase entre sua própria necessidade endógena de dormir e a hora do dia se altera continuamente. Talvez essas pessoas apresentem um defeito na via neural que transmite informação de luz para o núcleo supraquiasmático.

O efeito dos voos transmeridianos (*jet lag*) demonstra outras propriedades do ritmo circadiano. Viajar para um lugar distante com fuso horário diferente perturba a sincronia entre o ritmo circadiano do indivíduo e o ciclo dia-noite. Pode-se temporariamente sentir sonolência excessiva durante o dia, fome na hora errada, frio, apesar de se estar em um ambiente quente, e despertar no meio da noite, apesar da privação de sono. Essa sensação de estar "fora de fase" é comum e tem uma base fisiológica. Viajar de avião para o oeste em geral é mais fácil do que para o leste, presumivelmente porque o ritmo endógeno humano é de cerca de 25 horas. Assim, viajando para o oeste, aproveita-se esse ritmo mais longo, ficando-se acordado até tarde e dormindo-se até mais tarde. Na verdade, muitas pessoas praticam isso semanalmente – ficando acordadas até tarde e dormindo até tarde nos finais de semana. A experiência dissonante de "tristeza da segunda-feira de manhã" resulta de uma rápida mudança no ciclo circadiano e, talvez, de um pouco de privação de sono também.

A sonolência – o impulso para dormir – depende de vários fatores. Dois dos mais fortes são o tempo desde o último período de sono completo e o ritmo circadiano. Pode-se, portanto, considerar o impulso para dormir como dois processos separados: um "déficit de sono", que lentamente aumenta se não se dorme e que se dissipa quando se dorme, e uma ritmicidade circadiana no despertar. A diferença entre esses processos reflete o impulso ao sono. Depois de uma noite inteira de sono, o déficit de sono deve ser muito baixo. Durante a manhã, o nível de alerta, assim como o déficit de sono, aumenta lentamente. Como os déficits de sono e o alerta aumentam juntos, a diferença entre esses dois processos – o impulso ao sono – é pequena e, portanto, fraca. Perto da noite, no entanto, o déficit de sono continua aumentando, e o ritmo circadiano do alerta começa a diminuir, resultando em um impulso ao sono cada vez maior (Figura 51-4A). Ao se dormir durante uma noite inteira, mais uma vez o déficit de sono é eliminado, e o processo começa novamente.

Se uma noite de sono é perdida, é provável que aproximadamente às 3 ou 4 horas da manhã seja quase impossível permanecer acordado. Isso ocorre porque o déficit de sono está elevado e continua a aumentar, enquanto o ritmo circadiano do alerta (e outras funções corporais, como a temperatura) está em seu ponto mais baixo. Assim, o impulso ao sono é elevado (Figura 51-4B). Dormir de novo restaura o equilíbrio, aliviando esse processo de aumento de sono.

O relógio do ciclo circadiano tem como base a produção cíclica de fatores de transcrição nuclear

A busca da base neural da ritmicidade circadiana do sono levou ao núcleo supraquiasmático (Figura 51-3B), assim chamado por causa de sua localização um pouco acima do quiasma óptico, o lugar onde os nervos ópticos cruzam, por baixo do hipotálamo.

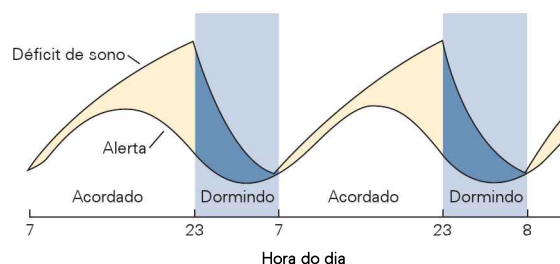
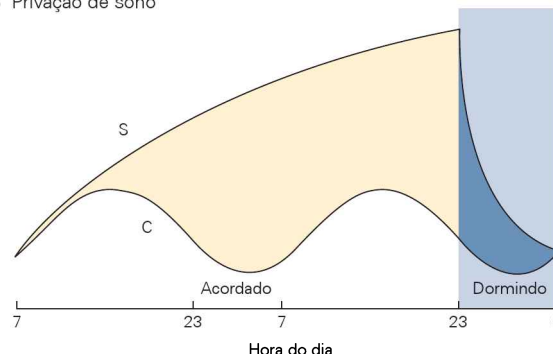



Figura 51-4 Modelo hipotético da ritmicidade circadiana do sono. A diferença entre dois processos circadianos interativos – alerta e déficit de sono – determina o impulso ao sono. (Adaptada, com permissão, de Daan et al., 1984.)

A. Durante o ciclo de sono-vigília normal, o impulso para o sono (**amarelo**) acumula-se durante o dia e declina durante o sono (**azul**), de modo que o desejo de dormir é maior na hora de dormir e menor na hora de despertar.

B. A perda de uma noite de sono resulta em um acúmulo contínuo de déficit de sono (**curva S**), enquanto o ritmo circadiano endógeno do alerta (**curva C**) persiste. Como resultado, durante o período de vigília, o impulso para o sono (a diferença entre as curvas S e C) varia. Ele é maior no meio da noite de sono perdido, bem como na hora normal de dormir na noite seguinte.

A frequência de disparo dos neurônios do núcleo supraquiasmático segue um ritmo circadiano endógeno (ver Figura 51-6C). Assim, os 20 mil neurônios do núcleo supraquiasmático compõem o relógio mestre para os ritmos circadianos. Eles são o marca-passo crítico para a organização do sono em um padrão circadiano. A atividade circadiana desses neurônios segue um padrão determinado por estímulos ambientais, como a luz, como medido pela liberação do transmissor vasopressina (ver Figura 51-6C). Uma lesão nesse núcleo em animais provoca a perda completa da ritmicidade circadiana do ciclo de sono-vigília. Os animais com esse tipo de lesão continuam a ter uma quantidade diária normal de sono, mas ele ocorre aleatoriamente ao longo do dia e da noite. O transplante do núcleo supraquiasmático de outro animal pode restaurar um ritmo circadiano do sono, com o animal hospedeiro adotando o ciclo de sono-vigília do doador.

O núcleo supraquiasmático está organizado em diferentes grupos funcionais e age como o controlador das oscilações rítmicas dos relógios localizados em outros ór-

gãos no corpo. Esses relógios "periféricos" são capazes de manter seus próprios ritmos circadianos por apenas alguns dias se não receberem sinais do núcleo supraquiasmático.

Como um relógio de pêndulo, os relógios biológicos que controlam os ritmos circadianos possuem muitas partes: um conjunto complexo de fatores de transcrição, proteínas, quinases, fosfatases e moléculas reguladoras notavelmente conservadas ao longo da evolução das espécies. Várias moléculas que desempenham papéis fundamentais no mecanismo do relógio foram identificadas ao longo dos últimos 20 anos, principalmente a partir de experimentos feitos na mosca-da-fruta *Drosophila* e em camundongos. A essência do mecanismo de relógio no núcleo supraquiasmático, bem como em outros órgãos, é um par de alças de retroalimentação transcricional. Uma delas forma o centro do mecanismo circadiano, enquanto a outra forma um circuito modulador que estabiliza o ritmo circadiano. Tais alças de retroalimentação interconectados são bastante semelhantes em moscas e mamíferos (ver Capítulo 3).

No centro das duas alças estão dois ativadores transcricionais, CLOCK e BMAL1. Esses fatores de transcrição ligam-se um ao outro e formam um heterodímero que aumenta a transcrição no camundongo do gene *per* (*mPer1-3*) e dos genes criptocromo (*mCry1–2*), aumentando assim a concentração citoplasmática das proteínas PER e CRY. PER e CRY formam heterodímeros, entram novamente no núcleo e inibem CLOCK e BMAL1, reprimindo assim a transcrição de PER e CRY. Essa sequência cria o mecanismo circadiano principal, no qual o RNA para *Bmal1* atinge um pico 12 horas fora de fase com os RNAs para *mPer* e *mCry*. CLOCK e BMAL1 também estão no centro da alça moduladora que modifica os níveis dos heterodímeros CLOCK/BMAL1. Mutações nos genes da alça de estabilização não perturbam o ritmo circadiano com o mesmo grau em que tal ocorre na alça central.

Como o relógio central no núcleo supraquiasmático gera o ritmo, e o ciclo claro-escuro ambiental o sincroniza, essa informação deve ser comunicada a vários sistemas por sinais humorais ou elétricos. Para alcançar esse objetivo, o sinal molecular rítmico é transduzido em atividade elétrica nos neurônios do núcleo supraquiasmático e, em seguida, transmitido para outras regiões do cérebro por potenciais de ação.

Certo número de áreas no hipotálamo recebe aferências do núcleo supraquiasmático e desempenha um papel na integração das eferências desse núcleo. Por exemplo, um grande número de axônios do núcleo supraquiasmático termina nas zonas subparaventriculares dorsal e ventral do hipotálamo. A zona subparaventricular dorsal parece projetar-se para áreas que são importantes para os ritmos circadianos de temperatura corporal, enquanto a zona subparaventricular ventral e o núcleo dorsomedial do hipotálamo são importantes para o ciclo sono-vigília. O núcleo dorsomedial pode servir como uma via final comum para muitos ritmos circadianos, uma vez que lesões desse núcleo interrompem os ritmos circadianos para locomoção, alimentação e secreção de corticosteroides, bem como o ciclo sono-vigília.

O ritmo ultradiano do sono é controlado pelo tronco encefálico

O nível de alerta pode ser melhor descrito pelo ciclo circadiano de sono e vigília e pelo ritmo ultradiano no período de sono que consiste em uma oscilação atenuada entre os períodos REM e não REM (Figura 51-1B). Embora o núcleo supraquiasmático seja crítico para a geração e a sincronização dos ritmos circadianos, ele não é o gerador do sono e do alerta, uma vez que animais sem núcleo supraquiasmático funcional continuam a exibir esses estados.

A busca de estruturas encefálicas essenciais para o alerta e para o ritmo ultradiano do sono teve como foco o tronco encefálico e o hipotálamo. Em 1949, Horace Magoun e Giuseppe Moruzzi demonstraram que a estimulação elétrica de porções anteriores do tronco encefálico resulta em um estado de alerta no prosencéfalo (ver Capítulo 46). Eles chamaram essa via aferente de "sistema ativador ascendente". Essa via, em conjunto com porções do hipotálamo, parece ser responsável por manter o estado de vigília. Ao cortar o encéfalo em diferentes níveis, Michel Jouvet na França e outros pesquisadores localizaram os grupos de neurônios necessários para gerar a ativação encefálica, a atonia muscular e os movimentos oculares rápidos do sono REM em uma região restrita da ponte e do bulbo.

Juntando os dois achados, ficou claro que o tronco encefálico é um organizador central para o controle do alerta, bem como de outros componentes do sono REM. Por exemplo, a estimulação química de determinadas porções do tronco encefálico pode causar um estado semelhante ao sono REM, com a ativação do EEG e a atonia muscular (devido à inibição descendente de neurônios motores espinais). Lesões da mesma região podem levar um animal a não apresentar atonia muscular durante a ocorrência natural do sono REM, atuando fisicamente durante seus sonhos. Da mesma forma, pessoas com transtorno de comportamento do sono REM, um distúrbio do sono incomum nos seres humanos, tornam-se fisicamente ativas durante o sono REM.

Embora os circuitos neuronais precisos responsáveis pela geração dos ritmos circadianos e ultradianos de sono e de despertar não sejam conhecidos, alguns dos componentes principais celulares o são. Muitos neurônios colinérgicos no tronco encefálico e no prosencéfalo basal disparam potenciais de ação em antecipação tanto ao despertar como ao sono REM. Esses neurônios colinérgicos, por sua vez, projetam-se para todo o cérebro, incluindo o tálamo, o córtex cerebral e o hipocampo. A liberação de acetilcolina (ACh) despolariza e, portanto, ativa muitas dessas células-alvo.

Neurônios noradrenérgicos e serotonérgicos do tronco encefálico e neurônios histaminérgicos do hipotálamo também se projetam amplamente por todo o sistema nervoso e modulam a excitabilidade neuronal durante as diferentes fases do ciclo de sono-vigília. Essas células disparam potenciais de ação em antecipação ao estado de vigília e mantêm uma frequência de disparos regular, quase como um marca-passo, ao longo do despertar. A frequência de disparos das células noradrenérgicas aumenta em resposta a estímulos novos, enquanto a frequência das células serotonérgicas aumenta em resposta a mudanças no pH do

sangue. Finalmente, o núcleo pré-óptico ventrolateral do hipotálamo anterior possui células que inibem as redes de ativação ascendente, promovendo, assim, o sono.

Embora a frequência de disparos de potenciais de ação dos neurônios noradrenérgicos, serotonérgicos e histaminérgicos aumente em antecipação e durante o estado de vigília, ela diminui antes do sono REM, podendo até diminuir por completo, silenciando os neurônios. Essas células são, portanto, conhecidas como células REM-DESLIGADAS (REM-OFF). Outros neurônios, alguns dos quais são colinérgicos, que disparam potenciais de ação em antecipação e durante o período de sono REM, são conhecidos como células REM-LIGADAS (REM-ON) (Figura 51-5). Presumivelmente, os disparos dessas células REM-ON são responsáveis pela ativação do cérebro durante o sono REM. Curiosamente, a etapa final do experimento de Otto Loewi demonstrando que a ACh é um transmissor químico foi elaborada por ele durante um sonho. Assim, a ACh participou de sua própria descoberta.

A atividade cíclica do sono REM e não REM pode ser modelada como uma interação antagônica entre as células REM-OFF (histaminérgicas, noradrenérgicas e serotonérgicas) e REM-ON (colinérgicas).

Durante o sono REM, os disparos fásicos em salvas de potenciais de ação ocorrem em todo o cérebro, em associação aos movimentos oculares rápidos. Essas salvas de atividade são mais fortes nos núcleos pontino e geniculado e no córtex occipital (visual) e, portanto, são conhecidas como ondas ponto-geniculado-occipitais (PGO). Essas ondas parecem ser iniciadas pelos disparos fásicos de neurônios colinérgicos do tronco encefálico. A ativação de receptores nicotínicos de ACh nas células do prosencéfalo resulta em uma despolarização rápida das células pós-sinápticas. Durante a vigília, as ondas PGO podem resultar da ativação de mecanismos do tronco encefálico que medeiam alterações na atenção associada com movimentos dos olhos.

A atividade no EEG relacionada com o sono é gerada por circuitos locais e por circuitos mais amplos

O sono está associado com padrões característicos de atividade no EEG. O sono não REM é dominado por fusos de sono, aparecendo como períodos de 1 a 2 segundos de oscilações de 7 a 14 Hz, e oscilações delta (0,5 a 4 Hz) ou mais lentas (< 1 Hz). Como e onde são gerados esses ritmos de EEG?

As fatias de cérebro isoladas do resto do encéfalo podem gerar uma atividade semelhante à que ocorre durante o sono. Por exemplo, fatias finas de tálamo ou de córtex cerebral geram atividade espontânea que se assemelha aos ritmos de EEG do sono não REM (Figura 51-6). Assim, pelo menos alguns dos padrões de disparos espontâneos do cérebro durante o sono não REM originam-se de redes neuronais locais *per se*, sem a necessidade de aferências moduladoras externas. Esses padrões de disparo refletem um estado basal ou de repouso do cérebro, momento em que ele é poupado da enxurrada de neurotransmissores de outras estruturas que ocorre durante o estado de vigília e no sono REM.

Na verdade, a progressão do estado de vigília para os estágios 1 a 4 do sono é consequência de uma diminuição gradual de neurotransmissores moduladores, permitindo que os neurônios do cérebro gradualmente sejam hiperpolarizados e mudem para o estado basal, ocorrendo assim a geração dos ritmos lentos no EEG durante o sono não REM. Uma vez que a atividade desses neurônios torna-se lenta e sincronizada, a função cognitiva é reduzida ou abolida. A observação de que o sono REM e a vigília são estados ativos que devem ser mantidos por uma atividade contínua das vias moduladoras se encaixa bem na noção intuitiva de sono. O indivíduo isola-se dos estímulos e relaxa em um repouso esperançosamente feliz.

O propósito, caso exista algum, da atividade cerebral rítmica durante o sono ainda não é conhecido. Essa atividade pode ser apenas a expressão das propriedades do sistema de circuitos neurais que estão inativos durante o sono, ou pode servir para manter as células ativas sem que o encéfalo seja sensível a estímulos externos. A atividade rítmica poderia também sintonizar ou recalibrar o encéfalo durante o sono – permitindo que informações inúteis sejam esquecidas e fatos importantes sejam retidos.

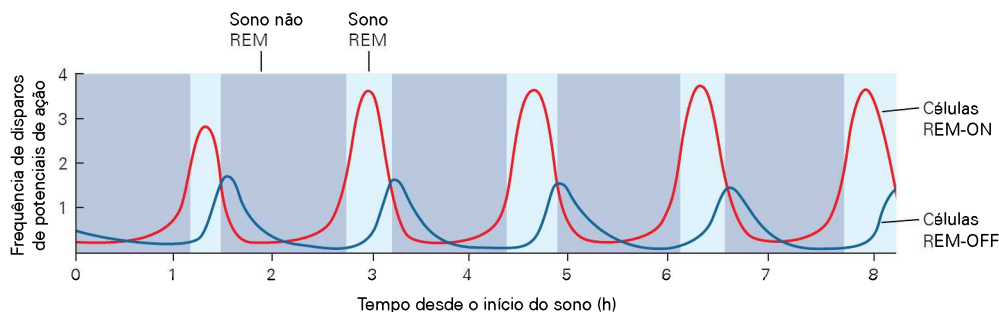



Figura 51-5 Frequência de disparos dos neurônios do tronco encefálico no início e no término do sono REM. Certos neurônios colinérgicos (**linha vermelha**) no tronco encefálico disparam potenciais de ação fortemente durante o sono REM, mas de forma menos vigorosa durante o sono não REM e, portanto, são chamados de células REM-LIGADAS (REM-ON). Em contraste, certas células noradrenérgicas e serotonérgicas (**linha azul**) tornam-se quase completamente silenciosas perto do início do sono REM, atingindo seu máximo de atividade no final de cada período REM, sendo então conhecidas como células REM-DESLIGADAS (REM-OFF). (Adaptada, com permissão, de McCarley e Massaquoi, 1986.)

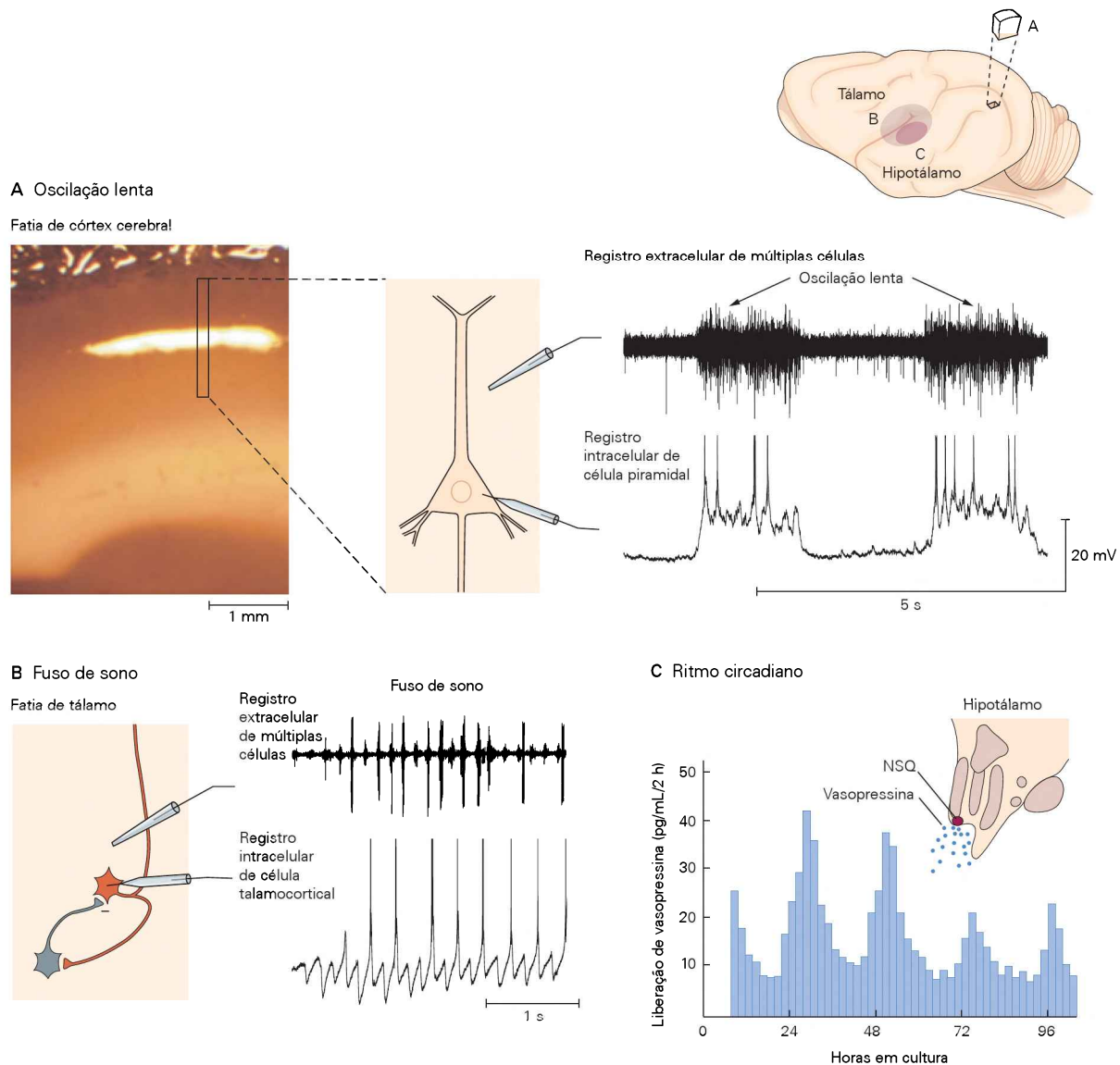



Figura 51-6 Mecanismos celulares da geração dos ritmos do sono no eletrencefalograma.

A. A oscilação lenta subjacente às ondas lentas do EEG *in vivo* costuma ocorrer durante o sono de ondas lentas e é gerada pela massiva rede de sinapses excitatórias e inibitórias recorrentes do córtex cerebral. A oscilação lenta é evidente *in vitro* em registros extracelulares de um grande número de células corticais simultaneamente com um registro intracelular de uma única célula piramidal. A figura da fatia de córtex cerebral mostra os locais de registros celulares. (Reproduzida, com permissão, de Sanchez-Vives e McCormick, 2000.)

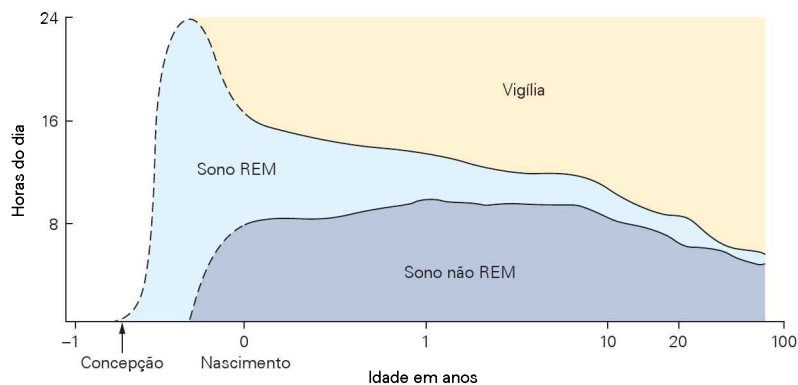
B. Os fusos de sono são evidentes *in vitro* em registros extracelulares de um grande número de células simultaneamente com registros intracelulares de célula única no circuito talamocortical em fatias de tálamo. Esse padrão de atividade costuma se originar no tálamo durante o sono de ondas lentas e é transmitido ao córtex cerebral, onde aparece no EEG (ver Figura 51-1A). Os fusos de sono são gerados exclusivamente pela interação entre os circuitos talâmicos excitatórios e inibitórios. (Reproduzida, com permissão, de von Krosigk et al., 1993.)

C. O ritmo circadiano é mantido *in vitro* como evidenciado pela liberação rítmica de vasopressina de neurônios no núcleo supraquiasmático (**NSQ**) isolado, demonstrando que esses neurônios têm mecanismos endógenos para estabelecer o ciclo de 24 horas. (Reproduzida, com permissão, de Earnest e Sladek, 1987.)

O sono altera-se com a idade

O sono apresenta mudanças características e marcantes com a idade. Como todos os pais novatos aprendem rapidamente, o sono de um recém-nascido, embora abundante (16 a 18 horas por dia), é distribuído quase que aleatoriamente ao longo do dia. O que os pais podem não se dar conta, entretanto, é que mais de 50% (8 a 9 horas) desse sono é gasto em um estado parecido ao sono REM (Figura 51-7).

Os registros de sono de um bebê prematuro apresentam uma porcentagem ainda maior de sono REM, o que indica que, ainda no útero, o feto passa uma grande parte do dia em um estado em que o encéfalo está ativo, mas os movimentos estão inibidos. Como a atividade neuronal

Figura 51-7 O tempo gasto a cada dia durante a vigília, o sono REM e o sono não REM varia no decorrer da vida. A proporção do dia gasta durante o sono diminui com a idade, com uma diminuição particularmente notável do sono REM durante os primeiros anos de vida. O tempo gasto nos diferentes períodos de sono antes do nascimento não é bem conhecido, embora dados de crianças prematuras sugiram que os bebês no útero passem uma grande porcentagem de seu tempo em um estado parecido com o sono REM. (Adaptada, com permissão, de Hobson, 1989.)

influencia o desenvolvimento de circuitos funcionais no encéfalo, é razoável pensar que a atividade espontânea do encéfalo imaturo durante o sono facilite o desenvolvimento de circuitos.

Aos 4 meses de idade aproximadamente, o bebê começa a mostrar ritmos diários que são sincronizados com o dia e a noite, para o alívio dos pais cansados. Entretanto, a duração total do sono declina gradualmente, de modo que, aos 3 a 5 anos, a criança pode dormir de 10 a 12 horas por dia. Nessa faixa etária inicial, o sono é profundo; os estágios 3 e 4 são proeminentes, com uma abundância de ondas delta no EEG. Como resultado, as crianças não são facilmente despertadas por estímulos ambientais.

Mesmo que crianças de 3 a 5 anos passem uma grande porcentagem de seu sono em sono REM, apenas em cerca de 33% o despertar resulta na recordação dos sonhos. Os relatos de sonhos são breves, com praticamente nenhuma história, autorrepresentação ou interação entre os personagens do sonho. No entanto, com a idade de 7 a 9 anos, os relatos mostram sonhos com qualidades semelhantes às dos sonhos dos adultos, incluindo a capacidade de analisar, resumir, manipular e construir imagens ou ideias visuoespaciais. O conteúdo dos sonhos é paralelo ao desenvolvimento das capacidades cognitivas do indivíduo.

Com a idade, o sono torna-se menos profundo e mais fragmentado. A porcentagem de tempo gasto nos estágios 3 e 4 do sono não REM pode diminuir de modo notável, em especial na velhice. Isso resulta em uma diminuição significativa da qualidade percebida do sono e em um aumento da sonolência durante o dia. Distúrbios do sono, como insônia e apneia do sono, também se tornam mais frequentes com a idade.

As características do sono variam muito entre as espécies

Embora todos os animais tenham períodos de repouso circadiano, a semelhança entre esses períodos e o sono dos seres humanos diminui com a distância evolutiva. No entanto, alguns cientistas afirmam que todos os animais, desde as moscas-da-fruta até o homem, de fato dormem. A duração do sono e seus comportamentos associados variam amplamente entre as espécies. O sono parece ser essencial para a vida, mas suas características precisas foram modificadas para atender às exigências de cada espécie.

Os hábitos de sono de mais de 90 mamíferos foram estudados. Alguns dormem em tocas bem protegidos (p. ex., as toupeiras e os coelhos), enquanto outros dormem ao relento em manadas. As girafas dormem apenas cerca de 2 horas por dia, os gatos dormem cerca de 13 horas, e o morcego marrom dorme quase 20 horas. Alguns mamíferos (p. ex., o gado) dormem com os olhos abertos. Alguns, como os golfinhos e os botos, dormem com apenas metade de seu encéfalo de cada vez. Presumivelmente, essa adaptação permite que esses mamíferos marinhos nadem continuamente para a superfície para respirar. Todos os mamíferos têm o sono não REM claramente reconhecível e quase todos têm o sono REM. Uma exceção notável é o tamanduá-espinhoso, que tem apenas o sono não REM.

As aves também têm sono REM e não REM, embora, durante o sono REM, não percam completamente o tônus muscular, o que permite que se mantenham empoleiradas. Um estado semelhante ao sono não REM é reconhecível em répteis, anfíbios e peixes, contudo o sono REM não é evidente.

Animais noturnos são ativos à noite, explorando um nicho ecológico, e dormem durante o dia. Outras espécies, como os seres humanos, fazem uso da abundante luz solar durante o dia e são diurnos.

Os distúrbios do sono têm causas comportamentais, psicológicas e neurológicas

Mais da metade da população ocasionalmente experimenta dificuldades significantes com o sono, e pelo menos uma em cada cinco pessoas sofre de problemas crônicos de sono. Perturbação do sono e da vigília é o distúrbio mais prevalente nos Estados Unidos. O adormecimento enquanto se dirige um automóvel, por exemplo, parece ser responsável por pelo menos 100 mil acidentes de trânsito a cada ano. A falta de sono é um fator que contribuiu para os desastres nucleares em Three Mile Island e Chernobyl.

Milhões de pessoas lutam contra o sono diário, e muitas se tornam irritáveis ou desmotivadas devido a interrupções no sono. Como resultado, os distúrbios do sono são comuns em medicina geral. A maioria dos problemas de sono é causada por maus hábitos e pode simplesmente requerer uma mudança desses hábitos. Outros problemas envolvem fatores complicadores, como trabalho por turnos, depressão ou abuso de substâncias. Alguns distúrbios do

sono agora fornecem novas informações sobre o funcionamento do encéfalo.

Como o sono é organizado em vários períodos cíclicos de cerca de 90 minutos de sono REM e não REM, cada componente pode ser interrompido. Os transtornos mais comuns estão relacionados a uma alteração na transição entre o sono e a vigília, como dificuldade de adormecer ou de despertar pela manhã. Mais da metade dos adultos apresenta insônia em algum momento a cada ano. Seu sono pode ser demasiado curto, difícil de obter, ou não revigorante. A falta de sono adequado ou completo muitas vezes leva a outra queixa comum: a sonolência diurna.

Outros distúrbios do sono podem representar uma falência em circuitos neurais específicos. Por exemplo, a ativação súbita das vias de inibição descendente de neurônios motores espinais durante o estado de vigília pode conduzir a acessos de cataplexia (perda do tônus muscular), a qual muitas vezes é associada com narcolepsia (descrita a seguir). O oposto também pode acontecer. No transtorno de comportamento do sono REM, as vias de inibição descendente de neurônios motores espinais não funcionam durante o sono REM, de modo que o indivíduo afetado pode pular e se movimentar durante sonhos vívidos.

Em outros distúrbios do sono, a ritmicidade circadiana pode falhar, resultando em um avanço ou atraso de fase no ciclo de sono-vigília. Finalmente, o sono pode ser associado a comportamentos inadequados ou indesejados, como terror noturno, sonambulismo, bruxismo, urinar na cama, entre outros. Esses comportamentos incomuns interrompem o sono e são conhecidos coletivamente como *parassonias.*

A insônia é a forma mais comum de distúrbio do sono

A insônia, a forma mais comum de distúrbio do sono, pode ser tanto grave e prolongada quanto moderada e temporária, como em resposta ao estresse a curto prazo. A incidência desse distúrbio aumenta com a idade e é mais comum entre as mulheres. A insônia pode se manifestar como dificuldade de adormecer ou de permanecer adormecido durante a noite, ou ainda como um despertar ao amanhecer antes de se obter um período de sono completo. Ela pode resultar de complicações físicas ou emocionais, ou simplesmente de maus hábitos de sono (p. ex., consumo excessivo de cafeína, álcool ou comida, ou exercício vigoroso antes de dormir). A insônia frequentemente é associada à depressão, em que é comum o despertar muito cedo pela manhã.

Benzodiazepínicos, geralmente usados como ansiolíticos (calmantes leves), também costumam ser usados para o tratamento a curto prazo da insônia. Os benzodiazepínicos facilitam a abertura dos canais nos receptores $GABA_A$ (ácido γ-aminobutírico tipo A) ligando-se a um sítio distinto daquele do GABA. Embora esses fármacos facilitem o sono, eles também suprimem o estágio 4. O uso crônico pode se tornar um hábito e levar a uma interrupção e fragmentação do sono. Um composto relacionado, o zolpidem, liga-se seletivamente a um subconjunto de receptores de $GABA_A$, não suprime o sono profundo e é considerado relativamente seletivo para facilitar o sono. Por conseguinte, é mais seguro do que os benzodiazepínicos em geral para o tratamento da insônia.

Medicações auxiliares para o sono sem necessidade de prescrição médica muitas vezes são os anti-histamínicos (antagonistas do receptor H_1 da histamina). Os anti-histamínicos são sedativos em alguns indivíduos, pois antagonizam a ativação do receptor H_1, que normalmente excita os neurônios talâmicos e outros neurônios centrais. Antagonistas dos receptores de ACh do tipo muscarínico também têm efeitos sedativos, embora esses efeitos possam variar entre os indivíduos. Ações anticolinérgicas são comuns a muitos fármacos psicoativos, como os antidepressivos tricíclicos, e, portanto, eles também são usados para a insônia. Como discutido anteriormente, a ativação dos receptores muscarínicos de ACh no encéfalo produz um efeito geral de alerta pela excitação dos neurônios principais e, em algumas partes do encéfalo, pela inibição dos interneurônios inibitórios GABAérgicos.

Sonolência diurna excessiva é indicativo de distúrbio do sono

Sonolência durante o dia é a principal queixa das pessoas que procuram ajuda em centros hospitalares do sono. A invenção da luz elétrica permitiu que as pessoas permanecessem ativas durante a noite. As exigências crescentes de trabalho, família e vida social, juntamente com opções de entretenimento cada vez maiores, têm levado a uma redução notável no tempo de sono, de uma média de 10 a cerca de 7 horas.

Essa tendência tem levado a um déficit crônico de sono em adultos, que afeta não somente o humor e a sensação geral de bem-estar, mas também o desempenho escolar ou profissional. O déficit de sono pode ser perigoso, como ao dirigir ou operar máquinas. Sinais indicadores de sono insuficiente incluem uma latência incomumente curta para o início do sono (menos de 15 minutos), a necessidade de dormir nos finais de semana, o uso excessivo de estimulantes como a cafeína, e a dependência de um despertador para acordar de manhã.

A sonolência diurna excessiva é um sintoma de vários distúrbios do sono subjacentes, incluindo apneia do sono, narcolepsia e síndrome das pernas inquietas. A apneia do sono e a síndrome das pernas inquietas são dois dos distúrbios mais prevalentes que levam à sonolência diurna, em grande parte por uma redução na quantidade e na qualidade do sono. A narcolepsia afeta apenas uma pequena fração da população, mas é devastadora em seus efeitos negativos.

A apneia durante o sono resulta na fragmentação deste

A redução do tônus muscular pode resultar em uma perturbação incômoda do sono, como no ronco, ou em um sono muito perturbado, como na apneia do sono (interrupção da respiração). Cerca de 4% dos homens de meia-idade e 2% das mulheres de meia-idade têm apneia do sono. Acima dos 65 anos, essas porcentagens aumentam para mais de 28% para os homens e 24% para as mulheres.

A apneia do sono é uma condição grave, pois não só perturba o sono, mas também pode causar sonolência excessiva durante o dia, dores de cabeça matinais, depressão, irritabilidade, disfunção sexual e dificuldades de aprendi-

zado e memória. Em casos graves, a apneia do sono pode levar à disfunção cardíaca e colocar a vida em risco.

A forma mais comum de apneia do sono, a *apneia obstrutiva do sono*, resulta de uma obstrução física da faringe. A respiração cessa por 10 segundos ou mais. Um estado patológico envolve pelo menos 5 a 10 dessas interrupções por hora. Na *apneia central do sono*, a interrupção da respiração tem uma origem neurológica. Em qualquer tipo de apneia do sono, a redução da tensão arterial de oxigênio e o aumento do CO_2 conduzem a uma resposta de alerta (mas não a um despertar completo). O período de apneia termina com uma inspiração profunda e, em seguida, o indivíduo entra em um sono mais profundo, apenas para repetir o ciclo mais uma vez (Figura 51-8).

Essas perturbações frequentes causam fragmentação do sono, uma diminuição geral na sua qualidade e, portanto, sonolência diurna. Como a pessoa afetada não costuma despertar totalmente a cada período de apneia, ela pode não perceber o problema, exceto a resultante sonolência diurna ou a preocupação de um amigo ou cônjuge que observa um surto de apneia. Esse padrão geralmente é fácil de diagnosticar em um laboratório de sono.

O sono REM é especialmente favorável para a apneia do sono devido à redução característica do tônus muscular, o que facilita o colapso das vias aéreas. Durante o sono REM, as respostas à hipoxia são reduzidas, e a resposta aos aumentos nos níveis de dióxido de carbono (hipercapnia) é completamente perdida. Além disso, os mecanismos do tronco encefálico responsáveis pela regulação dos níveis de O_2 e de CO_2 no sangue estão enfraquecidos, permitindo que seus níveis diminuam bem abaixo daqueles que seriam tolerados no estado de vigília. A obesidade pode ser um fator precipitante para a apneia obstrutiva do sono, pois o fluxo de ar através da faringe normalmente é reduzido.

A apneia obstrutiva do sono é tratada mantendo-se a faringe aberta com pressão positiva com o uso de uma máscara facial. Esse tratamento pode conduzir a uma reversão quase imediata dos sintomas, um sono mais reparador e a uma redução da sonolência durante o dia. No entanto, a maioria dos pacientes eventualmente rejeita o uso consistente da máscara, pois o considera muito desconfortável ou claustrofóbico.

A narcolepsia é caracterizada pela ativação anormal dos mecanismos do sono

A narcolepsia ocorre em aproximadamente 0,04% da população, ou cerca de 120 mil pessoas nos Estados Unidos, e é caracterizada por uma ruptura na transição entre a vigília e o sono. O sono e os mecanismos do sono invadem o período diurno, muitas vezes em horários inapropriados, e o sono à noite é fragmentado e interrompido por múltiplos despertares. A narcolepsia é caracterizada por cinco sintomas, alguns ou todos podendo ser vistos em qualquer indivíduo.

Os sintomas mais comuns são a sonolência diurna excessiva e os "ataques de sono" irresistíveis durante a vigília. Esses ataques de sono (em geral menos de 20 minutos)

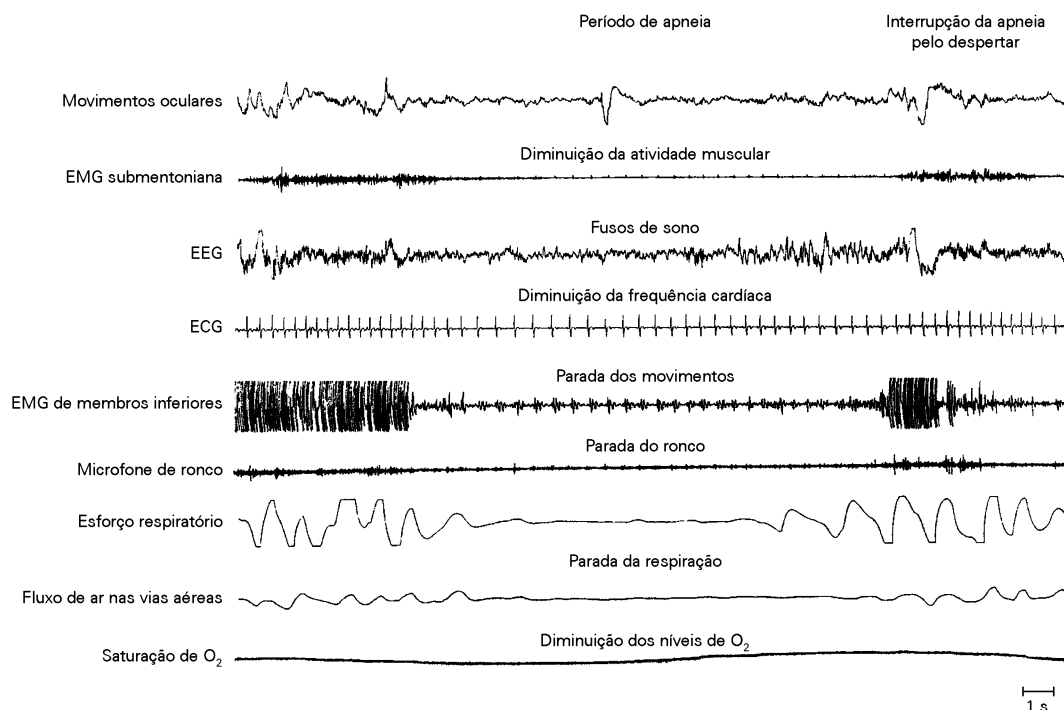



Figura 51-8 Um episódio de apneia do sono é capturado neste polissonograma, um registro simultâneo de várias funções corporais. A apneia do sono interrompe os padrões normais do sono. O episódio mostrado aqui inclui a parada da respiração. A diminuição no esforço respiratório e no fluxo de ar resulta na interrupção do ronco e em uma diminuição na saturação de oxigênio. A diminuição da frequência cardíaca e a ocorrência de fusos de sono durante o episódio de apneia indicam que o indivíduo está dormindo. O período de apneia é precedido de e seguido por movimentos das pernas, e terminado pelo despertar. (**EEG**, eletrencefalograma; **ECG**, eletrocardiograma; **EMG**, eletromiograma.)

podem surgir a qualquer momento e, por vezes, são uma fonte de embaraço. Por exemplo, dormir durante uma conversa ou no trabalho pode levar à suposição equivocada de que a pessoa com narcolepsia não está interessada na conversa ou em fazer o trabalho do dia. Os ataques de sono são precipitados por qualquer comportamento relativamente passivo e entediante, como assistir à televisão, dirigir um carro ou estudar para as provas finais. Infelizmente, o ato de dormir não alivia por completo a tendência de se ter ataques de sono.

Um segundo sintoma, a cataplexia, ocorre em cerca de 70% dos pacientes com narcolepsia. A cataplexia é caracterizada por uma perda súbita do tônus muscular bilateral, geralmente nos joelhos, no rosto e no pescoço, levando a uma flacidez da mandíbula e a quedas. Entretanto, a consciência é preservada e a pessoa normalmente está acordada, mas se sente incapaz ou mal consegue se mover. O início de um episódio de cataplexia ocorre ao longo de alguns segundos, e o episódio em si também tem a duração de segundos, mas, em casos raros, pode durar minutos. Emoção, mais comumente risada, pode provocar um ataque de cataplexia, talvez porque durante a risada haja uma diminuição geral do tônus muscular. A cataplexia parece resultar da ativação anormal da inibição motora, que normalmente ocorre durante os períodos de sono REM.

O terceiro sintoma consiste em experiências vívidas semelhantes aos sonhos (oníricas) que podem ocorrer durante a transição entre o sono e a vigília. Esses eventos são conhecidos como alucinações hipnagógicas (no início do sono) ou hipnopômpicas (no final do sono). O que os diferencia dos sonhos é que a pessoa com narcolepsia não está totalmente dormindo e tem consciência de que não está sonhando – as imagens parecem ser reais. As experiências oníricas costumam ser bizarras, assustadoras e desagradáveis, são predominantemente visuais, apesar de experiências auditivas e táteis também serem frequentes. Assim como acontece com os sonhos, as sensações olfatórias ou gustatórias são raras. Alucinações desse tipo também podem ocorrer em pessoas normais nas transições entre o sono e a vigília.

Um quarto sintoma, a paralisia do sono, também costuma ocorrer na transição entre o sono e a vigília (adormecendo à noite ou despertando pela manhã). Ao contrário da cataplexia, não é desencadeada por emoções, e os episódios duram mais tempo, às vezes até 10 minutos. Como os pacientes são incapazes de fazer mesmo o menor dos movimentos, como abrir as pálpebras ou levantar um dedo, a experiência é assustadora e desagradável. Assim como acontece com a cataplexia, presume-se que a paralisia do sono resulte da ativação inapropriada das vias de inibição descendente de neurônios motores espinais, que normalmente são responsáveis pela inibição dos movimentos durante o sono REM. A paralisia do sono também ocorre em não narcolépticos (em até 30% da população geral).

O sintoma final da narcolepsia é o sono noturno interrompido. Embora as pessoas com narcolepsia possam dormir rapidamente e muitas vezes iniciem de imediato no sono REM (Figura 51-9), o sono é interrompido e o indivíduo desperta com frequência. Para a maioria dos pacientes com narcolepsia, esses atos de despertar são breves, mas alguns pacientes podem ficar acordados por horas durante a noite.

A Início do sono normal
EEG
Movimentos lentos dos olhos
EOG
Tônus muscular mantido, porém reduzido
EMG
B Início do sono em narcolepsia
EEG
Movimentos rápidos dos olhos indicativos de sono REM
EOG
Inibição motora e supressão do EMG típicos do sono REM
EMG
10 s

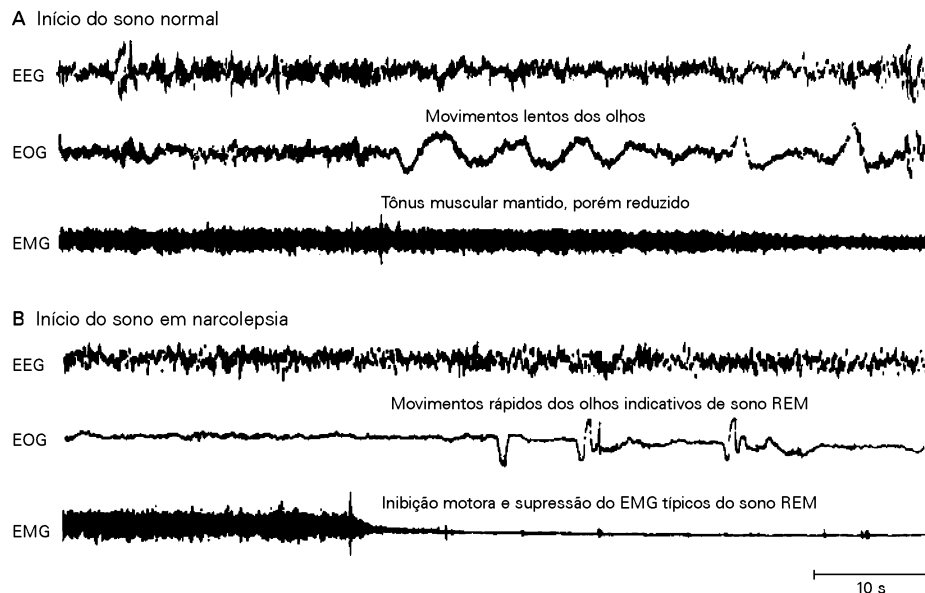



Figura 51-9 Nos pacientes com narcolepsia, o sono pode começar no estágio de sono REM.

A. O começo do sono em uma pessoa normal está associado a movimentos lentos dos olhos e a uma diminuição lenta do tônus muscular.

B. O começo do sono em uma pessoa com narcolepsia está associado a uma diminuição súbita no tônus muscular e à ocorrência de movimento rápido dos olhos, típico do sono REM. O sono REM que começa no início do sono comumente dura 10 a 20 minutos, depois do que o sono progride para os estágios 1 a 4 do sono não REM. (**EEG**, eletrencefalograma; **EMG**, eletromiograma; **EOG**, eletro-oculograma.)

Um diagnóstico de narcolepsia requer no mínimo (1) lapsos de sono durante o dia e cataplexia ou (2) um padrão de sonolência diurna excessiva, paralisia do sono, ou alucinações hipnagógicas ou hipnopômpicas, e uma polissonografia demonstrando uma curta latência para dormir e um período do sono REM no início do sono ou um pouco depois.

Os diferentes componentes da narcolepsia são tratados com diferentes agentes farmacológicos. A sonolência excessiva e as crises de sono da narcolepsia normalmente são tratadas com estimulantes do sistema nervoso central, como as anfetaminas. Esses agentes aumentam a libertação de catecolaminas e inibem sua recaptação. A cataplexia é tratada com antidepressivos tricíclicos, que inibem a recaptação da noradrenalina e da serotonina e são potentes inibidores do sono REM.

Tanto fatores genéticos quanto ambientais contribuem para a narcolepsia. Em apenas 1% dos casos, a narcolepsia ocorre como uma doença familiar, e apenas cerca de um quarto dos gêmeos idênticos é concordante para a narcolepsia. Assim, os genes para essa condição parecem conferir uma mera suscetibilidade à narcolepsia, enquanto os fatores ambientais contribuem mais fortemente. Ao estudar cães narcolépticos, Emmanuel Mignot descobriu que esses animais possuíam um defeito no gene que codifica o receptor da hipocretina 2. As hipocretinas 1 e 2 (também chamadas de orexinas A e B) são neuropeptídeos produzidos por um pequeno grupo de neurônios no hipotálamo que se projetam amplamente por todo o encéfalo, incluindo núcleos do tronco encefálico responsáveis pelo sono REM (p. ex., *locus ceruleus*). A ativação de receptores de hipocretina no *locus ceruleus* e em outros neurônios tem um efeito excitatório lento. Por um mecanismo desconhecido, uma perda desta e de outras atividades moduladoras da hipocretina resulta na diferenciação anormal do sono e da vigília, típica da narcolepsia.

Para estudar o papel do sistema da hipocretina no comportamento alimentar, Masashi Yanagisawa e colaboradores desenvolveram camundongos nocaute para ambos os genes hipocretina 1 e 2 e descobriram que esses animais apresentavam sintomas típicos de narcolepsia. Em seres humanos com narcolepsia, os níveis de hipocretina no líquido cerebrospinal estão notavelmente reduzidos, embora os genes para a hipocretina não sejam mutantes. A análise imunocitoquímica do encéfalo de pacientes narcolépticos falecidos revelou uma perda notável de neurônios hipocretinérgicos (Figura 51-10).

A síndrome das pernas inquietas e os movimentos periódicos das pernas interrompem o sono

A síndrome das pernas inquietas ocorre em cerca de 8% da população e é caracterizada por uma urgência irresistível de mover as pernas. Esse sintoma ocorre durante o dia, mas costuma ser pior à noite, enquanto se descansa na cama. O paciente somente pode sentir alívio se mover as pernas na cama ou andar.

Cerca de 80% das pessoas que sofrem de síndrome das pernas inquietas também apresentam movimentos periódicos das pernas durante o sono, quando as pernas se movem por alguns segundos a cada 10 a 20 segundos. Esses movimentos resultam em uma ruptura do sono e, portanto, em um aumento da sonolência diurna. A prevalência da síndrome das pernas inquietas e dos movimentos periódicos aumenta muito com a idade, tornando-se mais comum em idosos.

As parassonias incluem o sonambulismo, o ato de falar durante o sono e o terror noturno

Parassonias são interrupções repetidas no sono que são relativamente comuns e geralmente leves. Elas incluem sonambulismo, fala durante o sono, estado de despertar com a mente confusa, enurese, terrores noturnos e distúrbio do comportamento do sono REM. Embora em geral não seja considerada um distúrbio do sono, a síndrome da morte súbita infantil (SMSI) é um exemplo de insuficiência respiratória fatal que ocorre durante o sono (ver Capítulo 46).

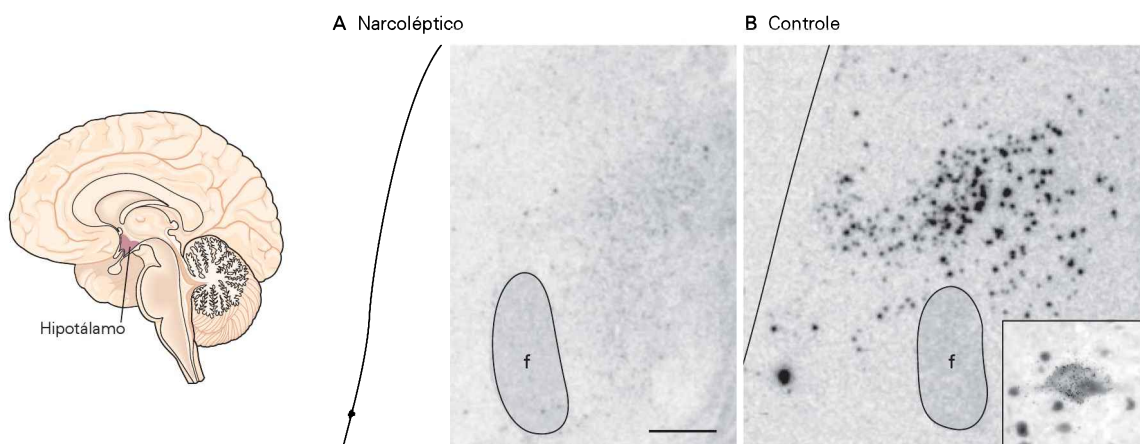



Figura 51-10 A narcolepsia está associada à perda de neurônios hipotalâmicos que produzem o peptídeo hipocretina. Uma perda marcante de neurônios é evidente no encéfalo de pacientes com narcolepsia, quando comparado com encéfalos normais. O destaque em B ilustra a identificação positiva da célula hipocretinérgica de uma pessoa normal. (**f**, fórnice.) (Reproduzida, com permissão, de Peyron et al., 2000.)

Sonambulismo, fala durante o sono e estado de despertar confusional são relativamente comuns em crianças e costumam ocorrer durante os estágios 3 e 4. Esses eventos podem ser precipitados perturbando-se o sono ou despertando-se a criança do sono profundo. Para eventos de curta duração, o EEG mostra um padrão contínuo de ondas lentas; para eventos longos, esse padrão muda para um padrão "ativado" – atividade de baixa voltagem e de alta frequência dessincronizada –, característico da vigília. Normalmente, sonâmbulos ou pessoas que falam durante o sono não têm conhecimento do evento e não se lembram dele. A fala é bastante incoerente durante um evento, e os sonâmbulos notavelmente são capazes muitas vezes de evitar a colisão com objetos.

Terrores noturnos também ocorrem nos estágios 3 e 4 e são comuns em crianças (cerca de 2 a 3%). A criança chora como se estivesse com muito medo e pode apresentar os olhos bem abertos e uma frequência cardíaca muito elevada, por vários minutos ou mais. Mesmo que possa parecer que a criança esteja acordada, ela está, na verdade, dormindo. Durante o episódio, a criança apresenta-se inconsolável, e as tentativas de acalmá-la ou acordá-la causam apenas piora dos gritos e do comportamento de medo. A criança normalmente não se lembra do terror noturno, ao contrário do que ocorre com pesadelos. Assim, os terrores noturnos costumam ser muito mais difíceis para os pais do que para a criança.

Durante o sono REM, a inibição descendente dos neurônios motores da medula espinal normalmente impede as pessoas de atuarem durante seus sonhos vívidos. Essa via descendente pode estar danificada em pessoas que sofrem de transtorno de comportamento do sono REM (em geral homens e pessoas idosas). Durante o sono REM, o corpo pode tornar-se rígido ou extremamente tenso e pode apresentar espasmos musculares proeminentes em associação com os movimentos oculares fásicos do sono REM. Se o sonho tiver atividade física intensa, o paciente pode até sair da cama e ferir a si mesmo ou a seu parceiro com sua atividade vigorosa. Os mecanismos envolvidos no transtorno de comportamento do sono REM ainda não são conhecidos.

Os distúrbios do ritmo circadiano do sono são caracterizados por um ciclo de atividade que está fora de fase com o mundo

O distúrbio do ritmo circadiano mais frequente envolve problemas com a marcação do ciclo dia-noite. Um paciente pode achar que é impossível dormir antes de um horário muito tarde da noite, por exemplo, 3 horas da madrugada (síndrome do atraso das fases do sono), ou que é impossível ficar acordado após as primeiras horas da noite, por exemplo, 19 horas (síndrome da antecipação das fases do sono).

A interrupção mais prevalente de ritmos circadianos normais ocorre em pessoas que trabalham em um período de meio turno ou turno completo durante a noite. Em alguns indivíduos, forçar um estilo de vida que esteja fora de fase com o ciclo dia-noite natural pode levar a vários problemas de saúde, incluindo humor instável, problemas de vigilância, resfriados, pressão alta, problemas de estômago e ganho de peso. Em geral, os trabalhadores noturnos também apresentam uma maior incidência de acidentes de trabalho e automobilísticos por causa da sonolência aumentada.

Em casos raros, os pacientes podem não ter um ritmo circadiano endógeno ou podem não ser capazes de sincronizar o seu ritmo com o do meio ambiente. Como se pode imaginar, esses transtornos causam grandes dificuldades para os afetados.

Visão geral

Para um comportamento que envolve até 25 anos do tempo de vida do ser humano, é surpreendente o quanto ainda não é entendido sobre as funções do sono. O sono é essencial para a vida, pelo menos para os ratos. Um rato com privação total de sono morre após 3 a 4 semanas aproximadamente, devido a um prejuízo aos processos metabólicos. De fato, a privação do sono pode causar a morte ainda mais rapidamente do que a privação de alimentos.

Na prática, dorme-se porque se tem sono, assim como se come ou bebe porque se tem fome ou sede. Mas a função do sono não é aliviar a sonolência. Intuitivamente, pensa-se no sono como um restaurador, mas não se sabe exatamente o que é restaurado. Além de uma função de reparação, outras funções têm sido propostas, incluindo a conservação de energia, a consolidação e triagem da memória, a recalibração de redes neuronais e a supressão do comportamento durante períodos do dia para os quais o animal não está bem adaptado.

Uma explicação para essa diversidade de papéis é que as funções corporais se separaram, ao longo da evolução, em diferentes porções do ciclo dia-noite, para fazer um uso eficiente dos recursos. Na verdade, os estudos de expressão gênica revelam que uma reorganização massiva da biologia molecular e celular dos neurônios ocorre na transição da vigília para o sono, sugerindo que uma reorganização semelhante ocorra durante o sono. Portanto, assim como a vigília, é provável que o sono tenha muitas funções.

Na verdade, pode ser útil transformar a pergunta "Por que dormir?" em "Por que acordar?". Em geral, os períodos de vigília são gerados para a realização de um objetivo, por exemplo, a aquisição de alimentação e moradia, a formação de uma família, a construção de uma sociedade, caso contrário, o repouso está garantido. Ao manter o animal inativo durante os períodos em que não é apropriado ficar vagando, o sono pode garantir o descanso adequado e a reserva de energia. Acordar e tornar-se ativo podem custar, pelo menos, um adicional de 10% de energia. Dada a escassez de recursos alimentares, a parada de atividade por uma fração significativa a cada dia pode levar a um aumento pequeno, mas significativo na sobrevivência. Assim, o sono pode ser uma versão mais leve e curta da hibernação, um período facilmente gerado e reversível de descanso e de conservação de energia.

Outra ideia é denominada hipótese de proteção. A maioria dos animais está adaptada para atividades ao longo do dia ou da noite. Ficar ativo no período errado ocasiona riscos consideráveis, tanto com relação a outros

animais (p. ex., predadores) quanto a condições ambientais (p. ex., frio durante a noite ou calor durante o dia, ou objetos não vistos devido aos baixos níveis de luz durante a noite).

O sono envolve todo o organismo e, de fato, envolve a família e a sociedade como um todo. Mesmo assim, muitos neurocientistas acreditam que o sono seja do encéfalo e para o encéfalo. Uma função neural que é proposta para o sono é a consolidação da memória. A perturbação do sono tem efeitos prejudiciais sobre alguns tipos de aprendizado, principalmente a memória procedural, embora os efeitos estressantes do sono perdido sejam sempre um fator de confusão.

Uma ideia é que a atividade espontânea que ocorre no encéfalo durante o sono seja um tipo de máquina de exercício neuronal – que mantém o encéfalo "em sintonia" para as exigências de atividades diárias. Ao passar a atividade espontânea padronizada em todos os circuitos neuronais durante a noite, o encéfalo pode recalibrar a força das conexões sinápticas, bem como as propriedades eletrofisiológicas de neurônios individuais, resultando talvez na retenção de informações importantes e no esquecimento de informações irrelevantes. A presença de padrões de atividade neuronal espontânea em todos os animais durante o sono, que consome mais energia do que o silêncio neuronal, sugere que essa atividade desempenhe um papel funcional importante no sono. Na verdade, os padrões de atividade espontânea que ocorrem no encéfalo durante o sono REM são a base neural dos sonhos.

A importância do sono REM é uma questão particularmente difícil. Os pacientes que fazem uso de antidepressivos podem ficar anos com uma supressão quase total de sono REM, sem qualquer déficit marcado na capacidade de formar novas memórias; além disso, podem funcionar normalmente. O sono REM pode permitir uma resposta mais imediata ao meio ambiente durante o sono (o que é de um valor de sobrevivência óbvio na natureza), pois os animais despertados do sono REM respondem mais facilmente e apresentam melhor função motora e sensorial do que os despertados do sono não REM. Em um grupo de animais que estão dormindo, pelo menos um ou mais deles podem estar nesse estado de prontidão em qualquer dado momento e, portanto, ser capazes de alertar o bando sobre a presença de um intruso.

Ambos os sonos REM e não REM são processos altamente regulados de que o encéfalo e o corpo parecem necessitar. Privação de sono REM resulta em "sono REM rebote", em que a perda é compensada por um sono REM excessivo durante o sono na noite seguinte. Essa regulação sugere que o sono REM e o sono em geral desempenhem uma ou mais funções críticas. Resta ao ser humano, ou melhor, ao cérebro humano, descobrir a natureza dessas funções, para que se possa entender melhor esse um terço mais etéreo da vida.

David A. McCormick
Gary L. Westbrook

Leituras selecionadas

Borbely A. 1988. *Secrets of Sleep*. New York: Basic Books.

Hobson JA. 1988. *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books.

Kryger MH, Roth T, Dement WC. 2010. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Lavie P. 1998. *The Enchanted World of Sleep*. A Barris (transl). New Haven: Yale Univ. Press.

Referências

Achermann P, Borbely AA. 2003. Mathematical models of sleep regulation. Front Biosci 8:683–693.

Andersen P, Andersson S. 1968. *Physiological Basis of the Alpha Rhythm*. New York: Appleton-Century Crofts.

Aschoff J. 1965. Circadian rhythms in man. Science 148:1427–1432.

Aserinsky E, Kleitman N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 118:273–274.

Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, et al. 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. Cell 98:437–451.

Daan S, Beersma DG, Borbely AA. 1984. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. Am J Physiol 246:R161–183.

Dement W, Kleitman N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 9:673–690.

Earnest DJ, Sladek CD. 1987. Circadian vasopressin release from perifused rat suprachiasmatic explants in vitro: effects of acute stimulation. Brain Res 422:398–402.

Emery P, Reppert SM. 2004. A rhythmic Ror. Neuron 43:443–446.

Hardin PE. 2005. The circadian timekeeping system of *Drosophila*. Curr Biol 15:R714–722.

Hobson JA. 1989. *Sleep*. New York: Scientific American Library.

Hobson JA, Pace-Schott EF. 2002. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 3:679–693.

Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, et al. 1999. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell 98:365–376.

Mahowald MW, Schenck CH. 2005. Insights from studying human sleep disorders. Nature 437:1279–1285.

McCarley RW, Massaquoi SG. 1986. A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. Am J Physiol 251:R1011–1029.

McCormick DA, Bal T. 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. Annu Rev Neurosci 20:185–215.

Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1:455–473.

Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, et al. 2000. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med 6:991–997.

Purves D, Augustine GA, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO. 1997. *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer.

Purves D, Augustine GA, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM. 2004. *Neuroscience*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

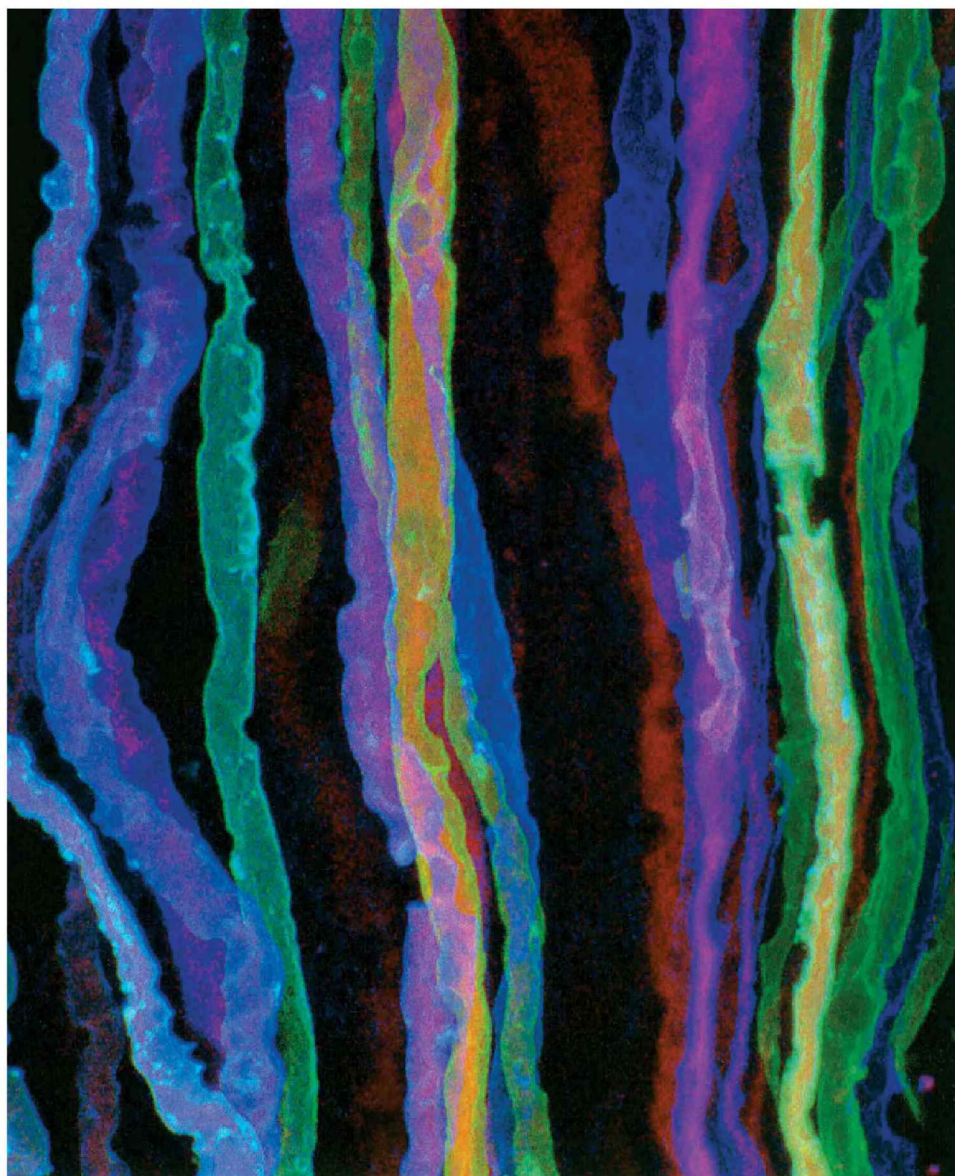
Reppert SM, Weaver DR. 2002. Coordination of circadian timing in mammals. Nature 418:935–941.

Sanchez-Vives MV, McCormick DA. 2000. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. Nat Neurosci 3:1027–1034.

Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. 2005. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. Trends Neurosci 28:152–157.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437:1257–1263.

Siegel JM. 2000. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
Siegel JM. 2005. Clues to the functions of mammalian sleep. Nature 437:1264–1271.
Steriade MM, McCarley RW. 2005. *Brain Control of Wakefulness and Sleep*. New York: Plenum.
Steriade MM, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262:679–685.
Steriade MM, Timofeev I, Grenier F. 2001. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. J Neurophysiol 85:1969–1985.
Stickgold R. 2005. Sleep-dependent memory consolidation. Nature 437:1272–1278.
von Krosigk M, Bal T, McCormick DA. 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. Science 261:361–364.

Parte VIII

Página anterior
Axônios motores seguem em paralelo em um nervo craniano de camundongo. A técnica de neuroimagem chamada "arco-íris no cérebro" (*Brainbow*), utilizada para criar esta imagem, permite a marcação de neurônios individuais com cores diferentes. O método possibilitou um progresso notável na capacidade de mapear e visualizar neurônios no encéfalo vivo. (Reproduzida, com permissão, de Joshua Sanes. A imagem apareceu em Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, Bennis RA, Sanes JR, Lichtman JW. Nature 2007; 540:56-61.)

O desenvolvimento e o surgimento do comportamento

VIII

TODOS OS NUMEROSOS COMPORTAMENTOS controlados pelo sistema nervoso maduro – da percepção de sinais de entrada sensoriais e do controle de sinais de saída motores às funções cognitivas, como o aprendizado e a memória – dependem de interconexões precisas, formadas por muitos milhões de neurônios durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal.

Mais de um século atrás, Santiago Ramón y Cajal realizou uma série abrangente de estudos anatômicos acerca da estrutura e da organização do sistema nervoso, iniciando, então, a investigação de seu desenvolvimento. Os neurocientistas do desenvolvimento modernos seguem os passos de Ramón y Cajal, tentando desvendar os processos subjacentes à formação dos circuitos neurais. Nos anos que se seguiram, avanços técnicos tornaram possível ampliar essas questões para os níveis molecular e genético. Durante as últimas décadas, muitos avanços notáveis têm ocorrido na compreensão das bases moleculares do desenvolvimento neural. Esses avanços incluem a identificação de proteínas que determinam como as células nervosas adquirem suas identidades, como estendem axônios até as células-alvo e como formam conexões sinápticas, oferecendo também vislumbres acerca de como as conexões sinápticas são modificadas pela experiência.

O desenvolvimento do sistema nervoso depende da expressão de determinados genes em momentos e lugares específicos. Esse padrão espacial e temporal de expressão gênica é regulado tanto por programas moleculares de conexão quanto por processos epigenéticos. Os fatores que controlam a diferenciação neuronal se originam de fontes celulares dentro do embrião e do ambiente externo. Influências internas incluem moléculas de superfície celular e moléculas secretadas que controlam o destino de células vizinhas, assim como fatores de transcrição que atuam no nível do DNA para controlar a expressão gênica. Fatores externos incluem os nutrientes, os estímulos sensoriais e a experiência social, cujos efeitos são mediados por meio de alterações padronizadas na atividade das células nervosas. A interação desses fatores intrínsecos e ambientais é crítica para a diferenciação adequada de cada célula nervosa.

Os progressos recentes na definição dos mecanismos que controlam o desenvolvimento do sistema nervoso são devidos em grande parte a estudos de biologia molecular da função neural. Um exemplo disso, a clonagem molecular de genes que codificam fatores extrínsecos (p. ex., proteínas secretadas) e determinantes intrínsecos (p. ex., fatores de transcrição) trouxe vislumbres imprevistos acerca de como ocorre a diferenciação do sistema nervoso. Além disso, a função de genes específicos agora pode ser testada diretamente em animais transgênicos ou em animais nos quais determinados genes foram inativados por mutação.

Outros avanços importantes emergiram da análise de organismos simples e geneticamente acessíveis, como a mosca-da-fruta *Drosophila* e o verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*. A maior parte das moléculas-chave que controlam a formação do sistema nervoso é encontrada conservada em organismos separados por milhões de anos de evolução. Assim, a despeito da grande diversidade das formas dos animais, os programas de desenvolvimento que governam a planificação do organismo e a conectividade neural são conservados pela filogenia. Agora está claro que as mutações nesses genes são responsáveis por algumas doenças degenerativas e mesmo por distúrbios comportamentais. Assim, estudos do desenvolvimento neural estão começando a fornecer informações práticas acerca de doenças neurológicas e a sugerir estratégias

racionais para a restauração de conexões neurais e de funções após doenças ou danos causados por traumas.

Há, no entanto, uma característica importante pela qual os seres humanos – e, em menor grau, outros mamíferos – diferem dos invertebrados e vertebrados inferiores. Embora os seres humanos sejam bastante indefesos ao nascimento, sua capacidade de aprendizado, raciocínio, decisão e pensamento abstrato é prodigiosa. Uma ave ou uma mosca que acabou de eclodir do ovo não é notavelmente diferente dos indivíduos adultos em seus repertórios comportamentais. Isso não poderia ser dito de uma pessoa, pois, basicamente, o sistema nervoso de um recém-nascido humano é algo como um esboço grosseiro. Os circuitos e as conexões que organizam seu plano básico são, então, ao longo de um prolongado período pós-natal, modificados pela experiência, que atua via atividade neural. Desse modo, a experiência de cada indivíduo pode deixar marcas indeléveis em seu sistema nervoso, e as capacidades cognitivas do encéfalo podem ser reforçadas pelo aprendizado. Esses processos atuam em todos os mamíferos – e os neurocientistas agora utilizam camundongos para sondar os mecanismos subjacentes – mas são especialmente proeminentes nos seres humanos. Pode ocorrer que o prolongado período durante o qual a experiência pode esculpir o sistema nervoso humano seja o fator isolado mais importante no estabelecimento de sua capacidade única entre todas as espécies.

Em bebês humanos, a aquisição que depende da experiência de capacidades cognitivas é uma característica social, ilustrada pelo fato de que os bebês aprendem melhor a partir da observação de outras pessoas do que de programas de televisão. As interações sociais ajudam no desenvolvimento da linguagem e, à medida que esse desenvolvimento progride, isso ajuda a estabelecer interações sociais. Até recentemente, a análise desse remodelamento do sistema nervoso, mais tardio e dependente da experiência, era basicamente domínio da psicologia. Ao longo das últimas décadas, no entanto, neuroanatomistas e neurofisiologistas andaram a passos largos no sentido de compreender as alterações celulares que dão origem a tal remodelamento. Talvez ainda mais empolgantes sejam os progressos contínuos em tecnologias genéticas e moleculares que agora estão sendo aplicadas ao tópico. Essas questões têm se mostrado mais complexas e de mais difícil definição que aquelas encontradas nos primeiros estágios do desenvolvimento neural, mencionado anteriormente, de modo que a revolução molecular tem andado mais devagar nessa investigação – mas seu passo está aumentando rapidamente. As implicações desses novos conhecimentos são enormes. Por exemplo, compreender como as capacidades cognitivas são adquiridas durante os anos anteriores à vida escolar pode aumentar a qualidade da educação de todas as crianças. Além disso, há razões crescentes para se acreditar que alguns distúrbios comportamentais, como o autismo ou a esquizofrenia, possam resultar, em parte, de defeitos no ajuste dependente da experiência dos circuitos neurais durante o início da vida pós-natal.

Na Parte VIII, será examinado o desenvolvimento neural dos vertebrados de maneira sequencial. Iniciando com os primeiros estágios desse desenvolvimento, serão apresentados os fatores que controlam a diversidade e a sobrevivência das células nervosas, guiam axônios e regulam a formação de sinapses. Será explicado, então, como a interação com o ambiente, tanto social quanto física, modifica ou consolida as conexões neurais formadas durante o início do desenvolvimento. Privar indivíduos de seu ambiente normal durante esses períodos críticos no início do desenvolvimento pode ter profundas consequências para a posterior maturação do encéfalo e, assim, para o comportamento. Finalmente, serão examinados fatores como os hormônios esteroides, que continuam a influenciar a estrutura do encéfalo durante o início do desenvolvimento pós-natal, e as alterações bioquímicas que ocorrem à medida que o encéfalo envelhece.

Parte VIII

52

A estruturação do sistema nervoso

Um grande conjunto de neurônios e células gliais é produzido durante o desenvolvimento do sistema nervoso nos vertebrados. Diferentes neurônios desenvolvem-se em posições anatômicas determinadas, adquirem formas variadas e estabelecem conexões com populações específicas de células-alvo. A diversidade de neurônios é muito maior que aquela de células em qualquer outro órgão do corpo. A retina, por exemplo, tem dúzias de classes de interneurônios amácrinos, e a medula espinal tem mais de uma centena de classes de neurônios motores. Ainda assim, o número real de tipos neuronais no sistema nervoso central de mamíferos ainda não foi bem determinado – talvez atingindo mais de um mil.

A diversidade de tipos celulares neuronais está na base das impressionantes propriedades computacionais do sistema nervoso dos mamíferos. Apesar disso, como descrito neste capítulo e naqueles que seguem, os princípios do desenvolvimento, que impulsionam a diferenciação do sistema nervoso, são emprestados daqueles usados para orientar o desenvolvimento em outros tecidos. Em certo sentido, o desenvolvimento do sistema nervoso representa meramente um exemplo elaborado do desafio básico que permeia toda a biologia do desenvolvimento: como converter uma única célula, o ovo fertilizado, nos tipos celulares altamente diferenciados que caracterizam o organismo maduro.

De fato, a convergência da biologia do desenvolvimento e das neurociências levou à consideração de que diferenças superficiais na estrutura dos sistemas nervosos de diversas espécies mascaram o fato de a expressão de princípios e os mecanismos do desenvolvimento neural serem comumente partilhados, tendo sido conservados ao longo da evolução. Muito daquilo que se sabe acerca das bases celulares e moleculares do desenvolvimento neural em vertebrados vem de estudos genéticos de organismos considerados simples, principalmente a mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster* e o verme *Caenorhabditis elegans*.

Ainda assim, uma vez que o objetivo dos estudos do desenvolvimento neural certamente é explicar como o con-

junto de células no sistema nervoso orienta ou reprime o comportamento humano, neste capítulo e naqueles que se seguem, a descrição das regras e dos princípios do desenvolvimento do sistema nervoso terá como foco principalmente organismos vertebrados.

O tubo neural divide-se em regiões no início da embriogênese

O sistema nervoso começa a desenvolver-se em um estágio relativamente tardio no programa global do desenvolvimento embrionário. Bem antes que ele se forme, no entanto, o embrião primitivo gera três folhetos celulares, ou germinativos – o endoderma, o mesoderma e o ectoderma.

O *endoderma* é a camada germinativa mais interna, que posteriormente originará o tubo intestinal, assim como os pulmões, o pâncreas e o fígado. O *mesoderma* é a camada germinativa intermediária, que originará músculos, tecidos conectivos e boa parte do sistema vascular. O *ectoderma* é a camada mais externa, que originará a pele, assim como o epitélio colunar da placa neural, precursor dos sistemas nervosos central e periférico.

Logo após a formação da placa neural, ela começa a dobrar-se em uma estrutura tubular, o *tubo neural*, por meio de um processo denominado neurulação (Figura 52-1). A região caudal do tubo neural origina a medula espinal, enquanto a região rostral se torna o encéfalo.

Durante esses estágios iniciais do desenvolvimento neural, as células dividem-se rapidamente, embora a proliferação celular não seja uniforme. Regiões individuais do epitélio neural expandem-se em taxas diferentes e iniciam a formação das várias regiões especializadas do sistema nervoso central maduro. Diferenças na taxa de proliferação celular nas regiões rostrais do tubo neural resultam na formação de três vesículas encefálicas: o prosencéfalo (ou vesícula prosencefálica), o mesencéfalo (ou vesícula mesencefálica) e o rombencéfalo (ou vesícula rombencefálica) (Figura 52-2A).

Nesse estágio inicial de três vesículas, o tubo neural curva-se duas vezes: uma vez na *flexura cervical*, na junção da medula espinal com o rombencéfalo, e uma vez na *flexura cefálica*, na junção do rombencéfalo com o mesencéfalo. Uma terceira flexura, a *flexura pontina*, forma-se mais tarde, após o quê a flexura cervical se endireita e se torna indistinguível (Figura 52-D). A flexura cefálica continua proeminente durante todo o desenvolvimento, e sua persistência é a razão pela qual a orientação do eixo longitudinal do prosencéfalo se desvia daquela do tronco encefálico e da medula espinal.

À medida que o tubo neural se desenvolve, duas das vesículas embrionárias primárias dividem-se, formando o

Figura 52-1 A placa neural dobra-se, formando o tubo neural. (Micrografias eletrônicas do tubo neural de um pinto, reproduzidas, com permissão, de G. Schoenwolf.)

A. No início da embriogênese, três camadas celulares germinativas – o ectoderma, o mesoderma e o endoderma – situam-se próximas. O ectoderma origina a placa neural, precursora dos sistemas nervosos central e periférico.

B. A placa neural dobra-se em sua linha medial, formando o sulco neural.

C. O fechamento das pregas neurais dorsais forma o tubo neural.

D. O tubo neural situa-se sobre a notocorda e é flanqueado por somitos, grupos ovoides de células mesodérmicas, que originam músculos e cartilagens.

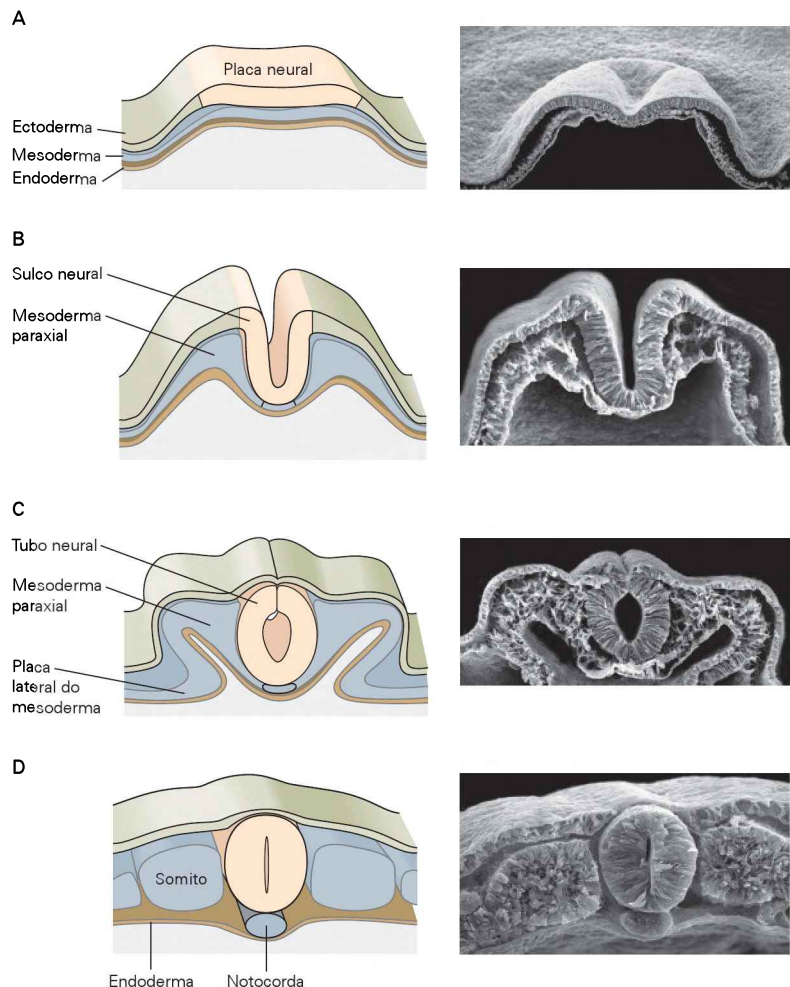
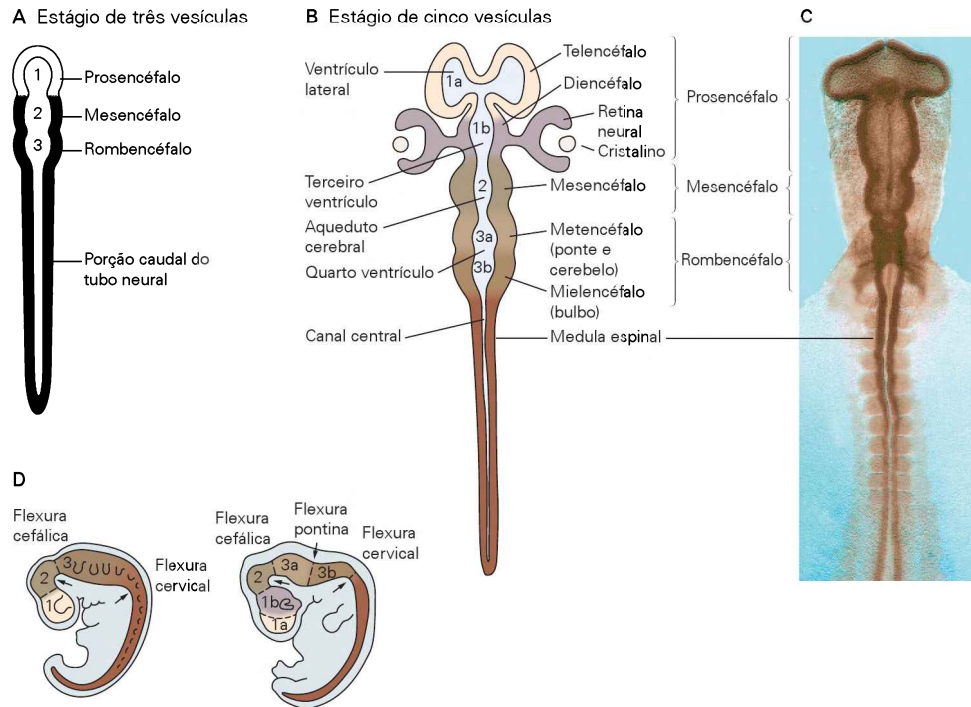



Figura 52-2 Estágios sequenciais no desenvolvimento do tubo neural.
A. Nos estágios iniciais do desenvolvimento do tubo neural, há três vesículas encefálicas.
B. Logo após, formam-se duas vesículas adicionais, uma no prosencéfalo (originando as regiões 1a e 1b) e outra no rombencéfalo (originando as regiões 3a e 3b).
C. Tubo neural de um embrião de pinto visto de cima, no estágio de cinco vesículas. (Reproduzida, com permissão, de G. Schoenwolf.)
D. O tubo neural dobra-se, formando as flexuras cefálica, pontina e cervical.

estágio contendo cinco vesículas (Figura 52-2B, C). A vesícula prosencefálica divide-se formando o telencéfalo e o diencéfalo, e a vesícula rombencefálica divide-se para formar o metencéfalo e o mielencéfalo. Com a medula espinal, essas subdivisões constituem as principais regiões funcionais do sistema nervoso central maduro (ver Capítulo 15). Esses domínios funcionais são os produtos da estruturação e da subdivisão do tubo neural progressivas, eventos do desenvolvimento que são regulados por uma variedade de sinais secretados.

Sinais secretados determinam o destino da célula neural

Assim como no caso de outros órgãos, o surgimento da placa neural é o ponto culminante de um programa molecular complexo, que envolve a expressão fortemente orquestrada de genes específicos dentro das células ectodérmicas. Todo o sistema nervoso deriva de uma região restrita no ectoderma.

No início do desenvolvimento, células ectodérmicas enfrentam a escolha de tornarem-se neurais ou epidérmicas. Essa decisão é certamente o passo fundamental do desenvolvimento neural, tendo sido objeto de intensos estudos por cerca de cem anos. Muito do interesse tem tido como foco a busca por sinais que controlam o destino das células ectodérmicas.

Sabe-se agora que duas classes principais de proteínas trabalham em conjunto para promover a diferenciação de uma célula ectodérmica em uma célula neural. A primeira é constituída pelos *fatores indutores*, moléculas sinalizadoras secretadas por células próximas. Alguns desses fatores difundem-se livremente e exercem suas ações a certa distância, mas outros estão ligados à superfície celular e agem localmente. Esse segundo grupo é constituído por receptores de superfície, que permitem à célula responder aos fatores indutores. A ativação desses receptores dispara a expressão de genes que codificam proteínas intracelulares – fatores de transcrição, enzimas e proteínas do citoesqueleto – as quais impulsionam as células ectodérmicas ao longo da via que as leva a se tornarem células neurais.

A capacidade de uma célula de responder a sinais indutores, denominada *competência*, depende do repertório exato de receptores, moléculas de transdução e fatores de transcrição expressos pela célula-alvo. Desse modo, o destino de uma célula é determinado não apenas pelos sinais aos quais ela está exposta – uma consequência de quando e onde ela se encontra no embrião – mas também pelo perfil de genes que ela expressa em consequência de sua história prévia de desenvolvimento. Será visto nos capítulos subsequentes que a interação entre sinais indutores localizados e respostas celulares intrínsecas é evidenciada em quase todos os passos durante o desenvolvimento neural.

O desenvolvimento da placa neural é induzido por sinais da região organizadora

A descoberta de que sinais específicos são responsáveis por disparar a formação da placa neural foi o primeiro grande avanço para a compreensão dos mecanismos de estruturação do sistema nervoso. Em 1924, Hans Spemann e Hilde Mangold fizeram a notável observação de que a diferenciação da placa neural a partir de ectoderma ainda não comprometido com tal destino depende de sinais secretados por um grupo especializado de células que eles denominaram *região organizadora*.

Trabalhando com embriões de anfíbios, eles mostraram que a atividade organizadora se restringe a uma região do embrião denominada lábio dorsal do blastóporo, que é destinada a formar o mesoderma dorsal. Spemann e Mangold demonstraram o papel crucial da região organizadora na formação do sistema nervoso transplantando pequenos fragmentos de tecido do lábio dorsal do blastóporo para a parte inferior do ectoderma ventral de um embrião hospedeiro, uma região que normalmente origina o tecido epidérmico ventral (Figura 52-3). Pelo transplante de células organizadoras de um embrião pigmentado em um hospedeiro não pigmentado, eles foram capazes de distinguir a posição e o destino das células do doador e do hospedeiro.

Spemann e Mangold descobriram que células organizadoras transplantadas seguem seu programa de desenvolvimento normal, gerando tecido mesodérmico da linha média, como os somitos e a notocorda. Contudo, as células transplantadas também causaram uma impressionante mudança no destino das células vizinhas no ectoderma ventral do embrião hospedeiro. Células ectodérmicas do hospedeiro foram induzidas a formar uma cópia praticamente completa do sistema nervoso (Figura 52-3). Spemann e Mangold seguiram em suas investigações, mostrando que as células organizadoras são o único tecido que possui esse efeito indutor.

Esses estudos pioneiros revelaram que o sistema nervoso é induzido por sinais vindos de um centro organizador altamente restrito. Como será discutido, sabe-se agora que muitos aspectos da estruturação do tubo neural dependem de sinais secretados por outros centros organizadores locais via ações similares, em princípio, àquelas da região organizadora clássica.

A indução neural é mediada por fatores de crescimento peptídicos e seus inibidores

Por décadas após os estudos pioneiros de Spemann e Mangold, a identificação dos indutores neurais constituiu o Santo Graal da biologia do desenvolvimento. Essa busca foi marcada por pouco sucesso até a década de 1980, quando o advento da biologia molecular e a disponibilidade de melhores marcadores de tecido neural no início do desenvolvimento levaram a importantes avanços na compreensão da indução neural e de seus mediadores químicos.

O primeiro avanço veio de um achado simples: quando o ectoderma inicial é dissociado em células isoladas de modo a impedir efetivamente a sinalização célula-célula, as células adquirem facilmente propriedades neurais na ausência de outros fatores adicionados. A surpreendente implicação desse achado é que o destino "padrão" das células

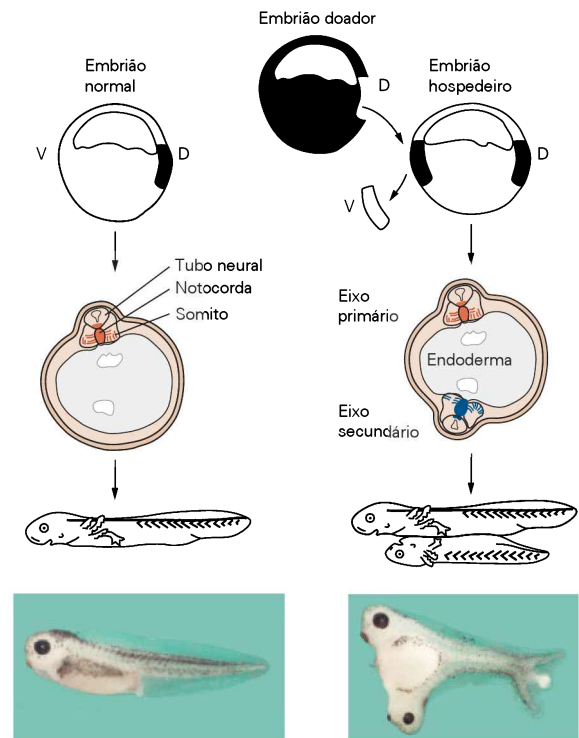



Figura 52-3 Sinais da região organizadora induzem um segundo tubo neural. (Micrografias reproduzidas, com permissão, de Eduardo de Robertis.)

À esquerda: No embrião normal de rã, células da região organizadora (no lábio dorsal do blastóporo) povoam a notocorda, a placa do soalho e os somitos. **À direita**: Spemann e Mangold transplantaram o lábio dorsal do blastóporo de um embrião em estágio inicial de gástrula para uma região de um embrião hospedeiro, a qual normalmente origina a epiderme ventral. Sinais das células transplantadas induzem um segundo eixo embrionário, que inclui um tubo neural praticamente completo. O tecido do doador é de um embrião pigmentado, enquanto o tecido do hospedeiro não é pigmentado, permitindo o monitoramento do destino das células transplantadas acompanhando-se de sua pigmentação característica. As células transplantadas contribuem, elas próprias, apenas para a notocorda, a placa do soalho e os somitos do embrião hospedeiro. À medida que o embrião amadurece, o tubo neural secundário desenvolve-se em um sistema nervoso completo. No embrião de *Xenopus* mostrado na micrografia, o segundo eixo neural foi induzido pela injeção de um antagonista de proteína morfogenética do osso (BMP), que substituiu efetivamente o sinal organizador (Figura 52-4). O eixo neural primário também aparece. (**V**, ventral; **D**, dorsal.)

ectodérmicas é a diferenciação neural, e que esse destino é impedido por sinais de células ectodérmicas vizinhas. Em outras palavras, o tão buscado "indutor" é, na verdade, um "desrepressor" do destino neural.

Essas ideias imediatamente levantaram duas outras questões. Qual sinal ectodérmico reprime a diferenciação neural e o que é fornecido pelo tecido organizador para sobrepujar os efeitos do repressor? Estudos da indução neural em rãs e pintos trouxeram respostas parciais a essas questões.

Na ausência de sinais do organizador, células ectodérmicas sintetizam e secretam *proteínas morfogenéticas do osso*

(BMPs, de *bone morphogenetic proteins*), membros de uma grande família de proteínas relacionadas ao fator de crescimento transformador β (TGFβ, de *transforming growth factor* β). As BMPs atuam por meio de receptores da classe da serina/treonina-quinase nas células ectodérmicas, suprimindo o potencial para a diferenciação neural e promovendo a diferenciação epidérmica. Uma evidência-chave para o papel das BMPs como repressoras neurais veio de experimentos nos quais se descobriu que uma versão truncada de um receptor de BMP, que bloqueia a sinalização de BMP, dispara a diferenciação de tecido neural em embrião de rã *Xenopus*. Por sua vez, a exposição de células ectodérmicas à sinalização de BMP promove a diferenciação em células epidérmicas (Figura 52-4).

A identificação das BMPs como supressoras da diferenciação neuronal, por sua vez, levantou a possibilidade de que a capacidade do tecido organizador de induzir a diferenciação neural em células ectodérmicas poderia ser mediada por fatores que antagonizam a sinalização de BMP. Apoio direto a essa ideia veio do achado de que células da região organizadora expressam muitas proteínas secretadas que atuam como antagonistas de BMP. Essas proteínas incluem noguina, cordina, folistatina e mesmo algumas proteínas BMP variantes. Cada uma dessas proteínas tem a capacidade de induzir células ectodérmicas a se diferenciarem em tecido neural. Assim, não há um indutor neural único. De fato, múltiplas classes de proteínas são necessárias para a indução, como demonstrado por um achado posterior, de que a exposição de células ectodérmicas a fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs, de *fibroblast growth factors*) também é um passo necessário na diferenciação neural.

Juntos, esses estudos forneceram uma explicação molecular dos fenômenos celulares descritos inicialmente por Spemann e Mangold. Contudo, muitos detalhes da via de indução neural ainda não foram esclarecidos. Sabe-se

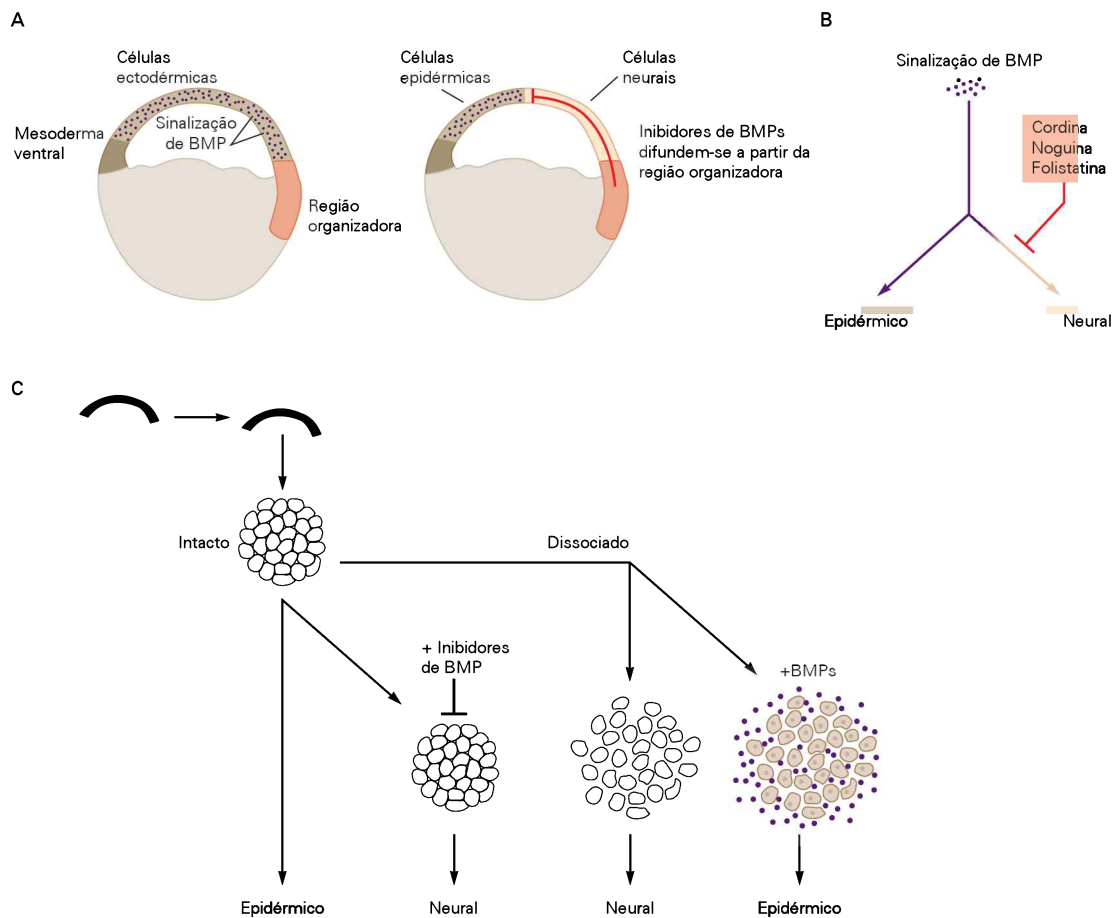



Figura 52-4 A inibição da sinalização pela BMP inicia a indução neural.

A. Em embriões de rã *Xenopus*, sinais da região organizadora (**linha vermelha**) difundem-se através do ectoderma para induzir o tecido neural. O tecido ectodérmico que está além do alcance dos sinais organizadores origina a epiderme.

B. Inibidores de BMPs secretados pela região organizadora (incluindo noguina, folistatina e cordina) ligam-se às BMPs e bloqueiam a capacidade das células ectodérmicas de adquirir um destino epidérmico, promovendo, assim, seu caráter neural.

C. Células ectodérmicas adquirem caráter neural ou epidérmico dependendo da presença ou da ausência de sinalização de BMP. Quando agregados de células ectodérmicas são expostos à sinalização de BMP, diferenciam-se em tecido epidérmico. Quando a sinalização de BMP é bloqueada, seja pela dissociação do tecido ectodérmico em células isoladas ou pela adição de inibidores de BMPs aos agregados de células ectodérmicas, as células diferenciam-se em tecido neural.

que fatores de transcrição da família SoxB, expressos em futuras células da placa neural, funcionam como intermediários na aquisição de características neurais. No entanto, outros componentes da via ainda devem ser revelados.

A estruturação rostrocaudal do tubo neural envolve gradientes de sinalização e centros organizadores secundários

Tão logo células da placa neural tenham sido induzidas, elas começam a adquirir características regionais, que marcam os primeiros passos da diferenciação do prosencéfalo, do mesencéfalo, do rombencéfalo e da medula espinal. Células em cada uma dessas quatro regiões principais adquirem diferentes destinos e identidades neuronais.

A subdivisão da placa neural em seus principais domínios funcionais é dirigida por uma série de fatores indutores secretados e segue os mesmos princípios básicos da indução neural. Esses fatores indutores são inicialmente secretados por células mesodérmicas e endodérmicas que flanqueiam a placa neural. Mais tarde, após o fechamento do tubo neural, eles também são secretados a partir de centros organizadores secundários, embutidos dentro do tubo neural. Alguns desses fatores geram um amplo gradiente de sinalização rostrocaudal, que pode abranger toda a placa neural, enquanto outros atuam mais localmente.

Células da placa neural em diferentes regiões do tubo neural respondem a esses sinais indutores expressando diferentes fatores de transcrição, que gradualmente restringem o potencial de desenvolvimento das células em cada domínio local. Desse modo, neurônios em diferentes níveis rostrocaudais adquirem identidades e funções distintas e o tubo neural torna-se subdividido ao longo de seu eixo rostrocaudal em domínios funcionalmente específicos.

Sinais do mesoderma e do endoderma definem o padrão rostrocaudal da placa neural

A estruturação rostrocaudal da placa neural é iniciada por fatores secretados pelos tecidos mesodérmico e endodérmico, que flanqueiam a placa neural. Uma classe importante de fatores compreende as proteínas Wnt (um acrônimo com base nos membros fundadores da família, a proteína Wingless da *Drosophila* e a proteína proto-oncogene Int-1 dos mamíferos).

O nível líquido de atividade sinalizadora de Wnt é baixo nos níveis rostrais da placa neural e aumenta progressivamente no sentido caudal. Esse gradiente de atividade surge porque o mesoderma que flanqueia as regiões caudais da placa neural expressa altos níveis de Wnt, enquanto o endoderma que se situa sob a região rostral da placa neural é fonte de proteínas secretadas que inibem a sinalização de Wnt, semelhante ao modo como os inibidores de BMP atenuam a sinalização de BMP em um estágio mais precoce. Células em posições progressivamente mais caudais ao longo da placa neural são expostas a níveis crescentes de atividade de Wnt e, assim, adquirem um caráter regional mais caudal, abrangendo desde o prosencéfalo até o mesencéfalo, o rombencéfalo e, finalmente, a medula espinal (Figura 52-5).

Após o tubo neural ter adquirido seu caráter rostrocaudal inicial, o mesoderma e o endoderma secretam sinais

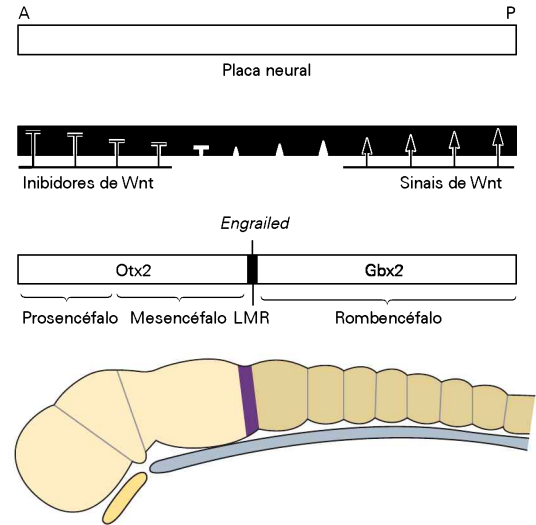



Figura 52-5 Sinais iniciais de estruturação anteroposterior estabelecem domínios distintos de fatores de transcrição e definem a posição da região do limite entre mesencéfalo e rombencéfalo. O padrão anteroposterior da placa neural é estabelecido pela exposição das células neurais a um gradiente de sinais de Wnt. Regiões anteriores (**A**) da placa neural são expostas a inibidores de Wnt secretados pelo endoderma e, assim, percebem apenas níveis baixos de atividade de Wnt. Regiões progressivamente mais posteriores (**P**) da placa neural são expostas a altos níveis de sinalização de Wnt a partir do mesoderma paraxial e a baixos níveis de inibidores de Wnt. Em resposta a esse gradiente de sinalização de Wnt e a outros sinais, células nas regiões anteriores e posteriores da placa neural começam a expressar diferentes fatores de transcrição: Otx2 nos níveis anteriores e Gbx2 nos níveis mais posteriores. A intersecção desses dois domínios de fatores de transcrição marca a região do limite entre mesencéfalo e rombencéfalo (**LMR**), onde são expressos fatores de transcrição *Engrailed*. (Adaptada, com permissão, de Wurst e Bally-Cuif, 2001.)

adicionais que refinam ainda mais esse padrão. Na margem mais rostral do tubo neural, um grupo especializado de células, denominado borda neural anterior, secreta FGF, que estrutura o telencéfalo, como discutido a seguir. Em níveis mais caudais do neuroeixo, a secreção de ácido retinoico e FGF pelo mesoderma estabelece subdomínios distintos do rombencéfalo e da medula espinal.

Sinais dos centros organizadores dentro do tubo neural estruturam o prosencéfalo, o mesencéfalo e o rombencéfalo

A influência inicial dos tecidos mesodérmico e endodérmico sobre o padrão neural rostrocaudal posteriormente é refinada por sinais de dois grupos de células especializadas no próprio tubo neural. Um desses grupos celulares é denominado *zona limitante intratalâmica* e aparece como um par de espigões semelhantes a cornos dentro do diencéfalo (Figura 52-6). As células da zona limitante intratalâmica secretam a proteína *sonic hedgehog* (Shh), que induz a padronização de células próximas, que originam os núcleos do tálamo. (As ações da *sonic hedgehog* são descritas em detalhe a seguir, no contexto de seu papel proeminente na estruturação da medula espinal.)

A

Sinais LMR
Prosencéfalo Mesencéfalo Rombencéfalo
Notocorda
Placa pré-cordal

B

Sinais da ZLI

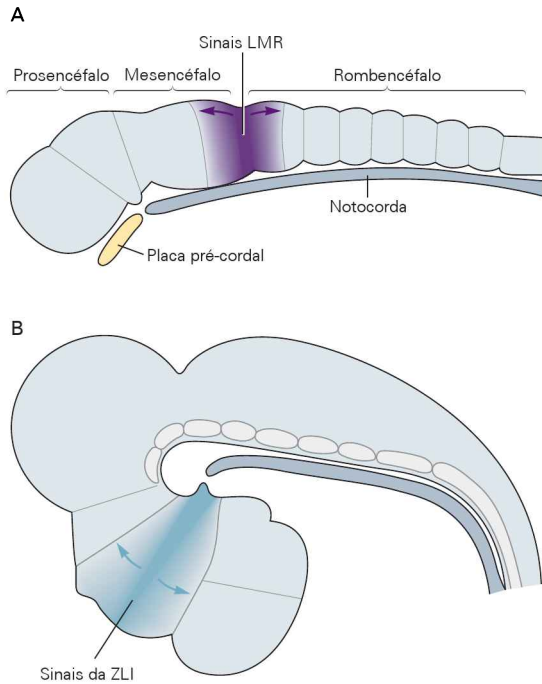



Figura 52-6 Centros locais de sinalização no tubo neural em desenvolvimento. (Adaptada, com permissão, de Kiecker e Lumsden, 2005.)

A. Esta visão lateral do tubo neural em um estágio inicial mostra a localização do limite entre mesencéfalo e rombencéfalo (**LMR**), a fonte de sinais secretados que padronizam tipos celulares no mesencéfalo e no rombencéfalo. A placa pré-cordal e a notocorda são dois centros não neurais de sinalização que influenciam a estruturação dorsoventral do tubo neural.

B. Esta visão lateral do tubo neural em um estágio posterior mostra a posição da zona limitante intratalâmica (**ZLI**), dentro do prosencéfalo caudal (diencéfalo). A ZLI é fonte de sinais de *sonic hedgehog*.

Um segundo grupo de células, denominado *organizador ístmico*, forma-se no limite entre rombencéfalo e mesencéfalo. O organizador ístmico tem um papel-chave na estruturação desses dois domínios do tubo neural, assim como na especificação dos subtipos neuronais dentro deles. Neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmentar ventral são gerados no mesencéfalo, em posição imediatamente rostral ao organizador ístmico, enquanto neurônios serotonérgicos dos núcleos da rafe são gerados em posição imediatamente caudal ao organizador ístmico, dentro do rombencéfalo. Para ilustrar como esses centros sinalizadores neurais secundários impõem um padrão neural, serão descritas as origens e as atividades sinalizadoras do organizador ístmico.

O caráter rostrocaudal da posição da placa neural origina-se da expressão de fatores de transcrição contendo homeodomínios. Células nos domínios prosencéfalo e mesencéfalo da placa neural expressam Otx2, enquanto células no domínio rombencéfalo expressam Gbx2. O ponto de transição entre as expressões de Otx2 e Gbx2 está localizado na borda entre o mesencéfalo e o rombencéfalo (Figura 52-5) e marca a posição onde emergirá o organizador ístmico após o fechamento do tubo neural. Nessa borda, outros fatores de transcrição são expressos, em especial o En1 (um fator de transcrição da classe *Engrailed*).

Esses fatores de transcrição, por sua vez, controlam a expressão de dois fatores sinalizadores, Wnt1 e FGF8, pelas células do organizador ístmico. Wnt1 está envolvido na proliferação celular no domínio mesencéfalo-rombencéfalo e na manutenção da expressão de FGF8. A difusão de FGF8 do organizador ístmico para o domínio mesencéfalo, marcado pela expressão de Otx2, induz a diferenciação de neurônios dopaminérgicos, enquanto sua difusão para o domínio rombencéfalo, marcado pela expressão de Gbx2, dispara a diferenciação de neurônios serotonérgicos (Figura 52-7A).

A ação diferencial de FGF8 ilustra uma economia importante na estruturação neural inicial. As primeiras ações dos sinais indutores impõem domínios discretos de expressão de fatores de transcrição, e tais domínios transcricionais permitem que as células interpretem as ações do mesmo fator secretado de diferentes formas, produzindo diferentes subtipos neuronais. Desse modo, um número relativamente pequeno de fatores secretados – FGFs, BMPs, proteínas *hedgehog*, proteínas Wnt e ácido retinoico – é utilizado em regiões diferentes e em momentos distintos para programar a ampla diversidade de tipos celulares neuronais gerados dentro dos sistemas nervosos central e periférico.

A estruturação dorsoventral do tubo neural envolve mecanismos semelhantes em diferentes níveis rostrocaudais

Tão logo o epitélio neural assume seu caráter rostrocaudal, células localizadas em diferentes posições ao longo do eixo dorsoventral começam a se diferenciar em vários tipos celulares neuronais e gliais.

Em contrapartida à diversidade de sinais e centros organizadores responsáveis pela estruturação rostrocaudal dos neurônios em desenvolvimento, há uma consistência notável nas estratégias e nos princípios que estabelecem o padrão dorsoventral. Este estudo terá como foco inicialmente os mecanismos da estruturação dorsoventral nos níveis caudais do tubo neural, que originam a medula espinal, sendo então descrito como estratégias similares são utilizadas para a estruturação do prosencéfalo.

Neurônios na medula espinal têm duas funções principais. Eles retransmitem sinais sensoriais cutâneos para centros superiores no encéfalo e transformam sinais de entrada sensoriais em sinais de saída motores. Os circuitos neuronais que medeiam essas funções estão anatomicamente segregados. Os circuitos envolvidos no processamento da informação sensorial cutânea estão localizados na metade dorsal da medula espinal, enquanto aqueles envolvidos no controle de sinais de saída motores estão localizados principalmente na metade ventral da medula espinal. Os neurônios que formam esses circuitos são gerados em diferentes posições ao longo do eixo dorsoventral da medula espinal, em um processo de estruturação que inicia com o estabelecimento de tipos distintos de células progenitoras.

Na metade ventral do tubo neural, neurônios motores são gerados em local próximo à linha média ventral, e a maioria das classes de interneurônios que controlam os

A
Sinais de FGF do organizador ístmico
Expressão de Gbx2
Neurônios dopaminérgicos
Neurônios serotonérgicos
Notocorda
Shh
Expressão de Otx2

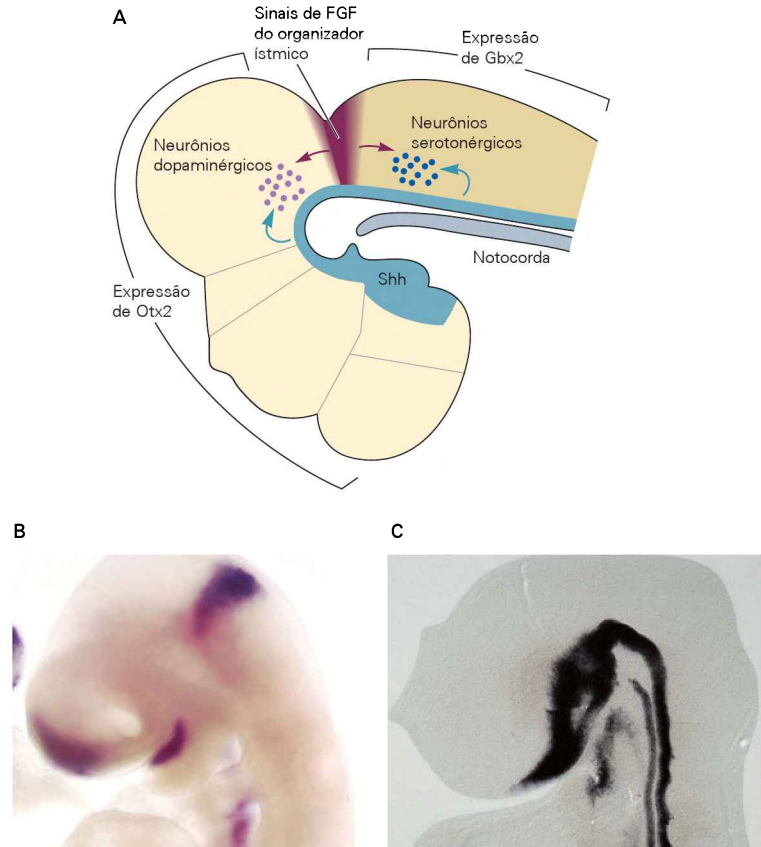
B

C

Figura 52-7 Sinais da região do limite entre mesencéfalo e rombencéfalo determinam padrões para os neurônios nessas estruturas.

A. Sinais do fator de crescimento de fibroblastos (**FGF**) do organizador ístmico atuam em conjunto com sinais de *sonic hedgehog* (**Shh**) da linha média ventral, para especificar a identidade e a posição de neurônios dopaminérgicos e serotonérgicos. Os distintos destinos dessas duas classes de neurônios resultam dos diferentes perfis transcricionais das células no mesencéfalo (Otx2) e no rombencéfalo (Gbx2). (Adaptada, com permissão, de Wurst e Bally-Cuif, 2001.)

B. Expressão do gene codificador de FGF4 por células no limite mesencéfalo-rombencéfalo. (Imagem reproduzida, com permissão, de Gail Martin.)

C. Expressão do gene codificador de Shh por células na linha média ventral do tubo neural e pela notocorda. (Imagem reproduzida, com permissão, de T. Lints e J. Dodd.)

sinais de saída motores é gerada em local imediatamente dorsal à posição onde aparecem os neurônios motores (Figura 52-8). A metade dorsal do tubo neural gera neurônios de projeção e interneurônios de circuitos locais, que processam a informação sensorial que chega. Além disso, o tubo neural dorsal origina células da crista neural, uma população de células-tronco que migra para fora do tubo neural e para a periferia, onde essas células servem como precursoras de todo o sistema nervoso periférico.

Como são estabelecidas as posições e a identidade dos neurônios espinais? A estruturação dorsoventral do tubo neural é iniciada por sinais de células mesodérmicas e ectodérmicas que se situam próximo aos polos ventral e dorsal do tubo neural e é perpetuada por sinais de dois centros organizadores neurais da linha média. Sinais de estruturação ventral são inicialmente fornecidos pela notocorda, um grupo de células mesodérmicas situado imediatamente sob o tubo neural ventral, e essa atividade sinalizadora é transferida para a placa do soalho do tubo neural, um grupo de células gliais especializadas situado na linha média ventral do próprio tubo neural. A sinalização dorsal é fornecida inicialmente por células do ectoderma epidérmico, que abarca a linha média dorsal do tubo neural, e, subsequentemente, pela placa do teto, um grupo de células gliais embutido na linha média dorsal do tubo neural (Figura 52-8D).

Desse modo, a estruturação neural é iniciada por um processo de indução *homogenética*, no qual semelhante gera semelhante: sinais da notocorda induzem a placa do soalho, que induz neurônios ventrais, e sinais do ectoderma induzem a placa do teto, que induz neurônios dorsais. Essa estratégia assegura que sinais indutores estejam posicionados de modo apropriado para controlar o destino das células neurais e a estruturação ao longo de um período prolongado do desenvolvimento, à medida que os tecidos crescem e as células se movem.

O tubo neural ventral é estruturado pela proteína *sonic hedgehog*, secretada pela notocorda e pela placa do soalho

Dentro da metade ventral do tubo neural, a identidade e a posição dos neurônios motores e dos interneurônios locais em desenvolvimento dependem da atividade indutora da proteína Shh, que é secretada pela notocorda e subsequentemente pela placa do soalho (Figura 52-7A). A Shh é membro de uma família de proteínas secretadas relacionadas à proteína *hedgehog* da *Drosophila*, que controla muitos aspectos do desenvolvimento embrionário.

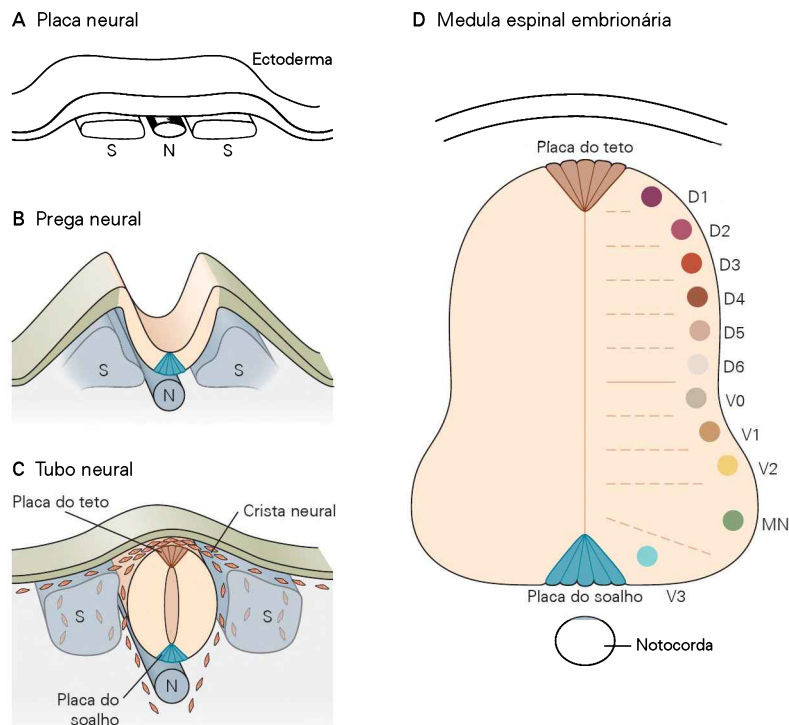
A sinalização da Shh é necessária para a indução de cada uma das classes neuronais geradas na metade ventral da medula espinal. Como pode um único sinal indutor especificar o destino de pelo menos meia dúzia de classes neuronais? A resposta está na capacidade da Shh de atuar como um morfógeno – um sinal que pode direcionar destinos celulares diferentes em limiares de concentração distintos. A secreção da Shh a partir da notocorda e da placa do soalho estabelece um gradiente de atividade da proteína Shh da porção ventral para a dorsal no tubo neural ventral, de modo que células progenitoras que ocupam diferentes posições dorsoventrais dentro do epitélio neural são expostas a pequenas (2 a 3 vezes) diferenças na atividade

Figura 52-8 Estágios no início do desenvolvimento da medula espinal.

A. A placa neural é gerada a partir de células do ectoderma, situadas sobre a notocorda (**N**) e os futuros somitos (**S**). Ela é flanqueada por ectoderma epidérmico.

B. A placa neural dobra-se dorsalmente em sua linha média para formar pregas neurais. Células do soalho (em **azul**) diferenciam-se na linha média ventral do tubo neural.

C. O tubo neural forma-se por fusão das porções mais dorsais das pregas neurais. Células da placa do teto formam-se na linha medial dorsal do tubo neural. Células das cristas neurais migram do tubo neural para dentro do somito e através dele, antes de povoarem gânglios sensoriais e simpáticos.

D. Classes distintas de neurônios são geradas em diferentes posições dorsoventrais na medula espinal embrionária. Interneurônios ventrais (**V0** a **V3**) e neurônios motores (**NMs**) diferenciam-se a partir de domínios progenitores na medula espinal ventral. Seis classes de interneurônios dorsais iniciais (**D1** a **D6**) desenvolvem-se na metade dorsal da medula espinal. (Adaptada, com permissão, de Goulding et al., 2002.)

sinalizadora de Shh no ambiente. Diferentes níveis de atividade sinalizadora de Shh direcionam células progenitoras em distintos domínios ventrais para a diferenciação como neurônios motores e interneurônios (Figura 52-9).

Esses achados levantaram duas questões adicionais. Como a difusão da proteína Shh dentro do epitélio neural ventral é controlada de maneira tão precisa? E como pequenas diferenças na atividade sinalizadora de Shh são convertidas em decisões tudo-ou-nada acerca da identidade das células progenitoras no tubo neural ventral?

A proteína Shh ativa é sintetizada a partir de uma proteína precursora maior, que é clivada via um processo autocatalítico incomum, que envolve uma atividade do tipo serina protease residente na extremidade carboxila da proteína precursora. A clivagem gera um fragmento proteico aminoterminal que possui toda a atividade sinalizadora da Shh. Durante a clivagem, o fragmento aminoterminal ativo é modificado covalentemente pela adição de uma molécula de colesterol. A adição dessa âncora lipofílica amarra a maior parte da proteína Shh à superfície das células da notocorda e da placa do soalho. Ainda assim, uma pequena fração da proteína ancorada é liberada da superfície celular e transferida de célula a célula, dentro do epitélio neural ventral. Na realidade, a maquinaria molecular que assegura a formação de um gradiente de longa distância de proteína Shh extracelular é mais complexa, envolvendo proteínas transmembrana especializadas, que promovem a liberação de Shh da placa do soalho, assim como proteínas que regulam a transferência da proteína Shh entre células.

Como o gradiente da proteína Shh dentro do tubo neural ventral direciona as células progenitoras ao longo de vias de diferenciação distintas? A sinalização de Shh é iniciada por sua interação com um receptor transmembrana complexo, que consiste em uma subunidade de ligação à Shh denominada Ptc (*patched*) e uma subunidade de transdução de sinal denominada SMO (*smoothened*) (designadas a partir dos genes correspondentes na mosca). A ligação de Shh à Ptc diminui a inibição de SMO e, assim, ativa uma via de sinalização intracelular que envolve diversas proteínas-quinase, proteínas de transporte e, mais importante, proteínas Gli, uma classe de fatores de transcrição contendo dedos de zinco.

Na ausência de Shh, as proteínas Gli são proteoliticamente processadas em repressores transcricionais, que impedem a ativação de genes-alvo de Shh. A ativação da via de sinalização de Shh inibe esse processamento proteolítico, de maneira que predominam formas de Gli que são ativadores transcricionais, dirigindo, assim, a expressão de genes-alvo da Shh. Desse modo, um gradiente extracelular de proteína Shh é convertido em um gradiente nuclear de proteínas Gli ativadoras. A razão entre proteínas Gli repressoras e Gli ativadoras em diferentes posições dorsoventrais determina quais genes-alvo são ativados.

Quais genes são ativados pela sinalização de Shh-Gli e como eles participam na especificação dos subtipos neuronais ventrais? Os principais alvos da Gli são genes que codificam ainda outros fatores de transcrição. Uma importante classe de alvos da Gli codifica proteínas contendo homeodomínios, proteínas essas que são fatores de transcrição contendo um motivo conservado de ligação ao DNA, denominado *homeobox*. Uma segunda e importante classe de genes-alvo codifica proteínas com um motivo de ligação ao DNA do tipo hélice-alça-hélice básico*. Algumas proteí-

* N. de T. A presença de resíduos de aminoácidos básicos nesse domínio facilita a ligação ao DNA.

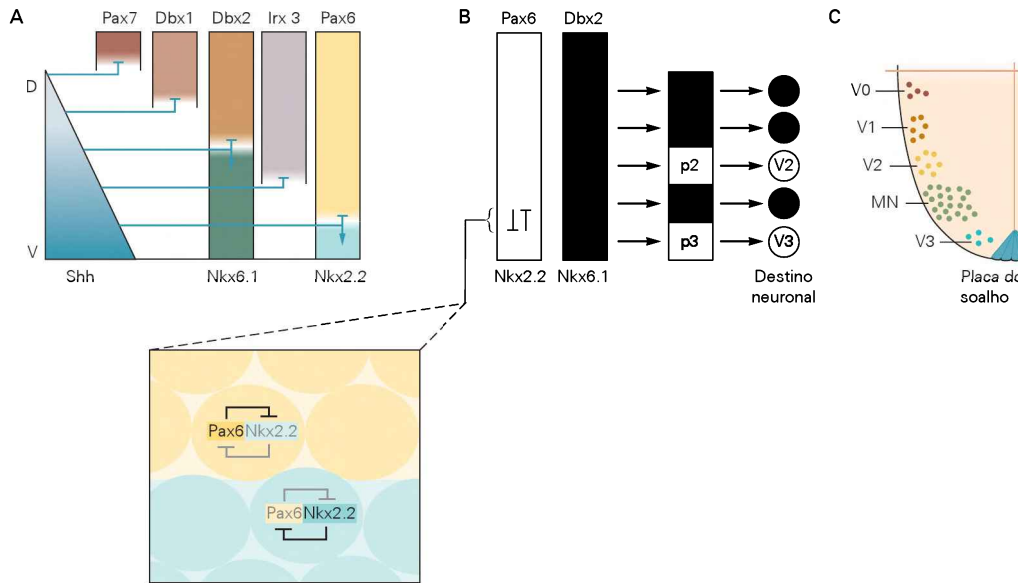



Figura 52-9 Um gradiente de sinalização *sonic hedgehog* controla a identidade e o padrão neuronal na medula espinal ventral.

A. Um gradiente de sinalização de *sonic hedgehog* (Shh) no sentido ventral-dorsal (**V-D**) estabelece domínios dorsoventrais de expressão de proteínas contendo homeodomínios nas células progenitoras dentro da metade ventral do tubo neural. O gradiente de sinalização de Shh gera um gradiente correspondente de atividade do fator de transcrição Gli (não mostrado). Em diferentes concentrações, os gradientes de Shh extracelular e de Gli intracelular determinam diferentes classes neuronais. Em cada concentração, um fator de transcrição distinto contendo um homeodomínio (Pax7, Dbx1, Dbx2, Irx3 ou Pax6) é reprimido, com Pax7 sendo o mais sensível e Pax6 o menos sensível à repressão. Outros fatores de transcrição contendo homeodomínios (Nkx6.1 e Nkx2.2) são induzidos em diferentes níveis de sinalização de Shh e Gli. As proteínas contendo homeodomínios que estão próximas aos limites de domínio de um progenitor comum apresentam limiares semelhantes de concentrações de Shh para repressão e ativação.

B. Esses fatores de transcrição (Pax6 e Nkx2.2, Dbx2 e Nkx6.1 como exemplos) atuam de forma autonômica na célula, reprimindo a expressão um do outro (inserto), conferindo identidade celular às células progenitoras de uma maneira não ambígua. A influência sequencial da graduação da sinalização de Shh e Gli, junto com a repressão transcricional cruzada dos homeodomínios, estabelece cinco domínios progenitores principais.

C. Os neurônios pós-mitóticos que emergem desses domínios originam as cinco principais classes de neurônios ventrais: os interneurônios **V0** a **V3** e os neurônios motores (**NMs**).

nas contendo homeodomínios e domínios hélice-alça-hélice básicos são reprimidas e outras são ativadas pela sinalização de Shh, cada uma a um dado limiar de concentração. Desse modo, células no tubo neural ventral são alocadas a um dos cinco domínios progenitores principais, cada qual marcado por seu próprio perfil de fatores de transcrição (Figura 52-9).

Os fatores de transcrição que definem os domínios de progenitores adjacentes reprimem a expressão uns dos outros. Assim, embora uma célula possa inicialmente expressar diversos fatores de transcrição que poderiam dirigir a célula ao longo de distintas vias de diferenciação, um pequeno desequilíbrio nas concentrações iniciais dos dois fatores é rapidamente amplificado por repressão, e apenas uma dessas proteínas é expressa de modo estável. Essa estratégia do tipo "o vencedor leva tudo" da repressão transcricional torna mais agudos os limites dos domínios progenitores e assegura que um gradiente inicial de Shh e de atividade de Gli determine distinções claras no perfil dos fatores de transcrição. Os fatores de transcrição que especificam um domínio progenitor ventral, então, dirigem a expressão de genes a jusante (*downstream*), que compromete as células progenitoras com determinada identidade neuronal pós-mitótica.

Estudos da lógica da estruturação neuronal ventral mostraram, assim, que o destino de um neurônio é determinado em parte pelas ações de repressores transcricionais, mais que pelas ações de ativadores. Esse princípio funciona em muitos outros tecidos e organismos, enfatizando que os princípios da estruturação neuronal foram incorporados a partir de estratégias previamente utilizadas para o direcionamento de outros aspectos do desenvolvimento embrionário. A interrupção de componentes da via de sinalização de Shh resulta em uma grande variedade de doenças humanas. Mutações em genes da via de Shh em seres humanos resultam em defeitos no desenvolvimento de estruturas do prosencéfalo ventral (holoprosencefalia), assim como em defeitos neurológicos, como espinha bífida, deformidades dos membros e certos tipos de câncer.

Proteínas morfogenéticas do osso induzem a estruturação do tubo neural dorsal

Uma estratégia de sinalização com base em níveis graduados de morfógenos que ativam conjuntos de programas transcricionais também foi observada na determinação da estruturação de tipos celulares na medula espinal dorsal. A diferenciação das células da placa do teto na linha média dorsal do tubo neural é disparada por sinais de BMP de cé-

lulas epidérmicas, que inicialmente estão na orla da placa neural e, mais tarde, flanqueiam o tubo neural dorsal.

Após o fechamento do tubo neural, as próprias células da placa do teto começam a expressar proteínas BMP e Wnt. As proteínas Wnt promovem a proliferação de células progenitoras no tubo neural dorsal. As proteínas BMP induzem a diferenciação de células da crista neural e, posteriormente, a geração de diversas populações de neurônios de retransmissão sensorial que se estabelecem na medula espinal dorsal.

Os mecanismos de estruturação dorsoventral são conservados ao longo da extensão rostrocaudal do tubo neural

As estratégias utilizadas para estabelecer o padrão dorsoventral na medula espinal também controlam a identidade celular e o padrão ao longo do eixo dorsoventral do rombencéfalo e do mesencéfalo, assim como em boa parte do prosencéfalo.

Na região mesencefálica do tubo neural, os sinais de Shh da placa do soalho atuam em concerto com os sinais de estruturação rostrocaudal discutidos anteriormente, para especificar neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmentar ventral, assim como neurônios serotonérgicos dos núcleos da rafe (ver Figura 52-7). No prosencéfalo, sinais de Shh da linha média ventral e sinais de BMP da linha média dorsal atuam em conjunto, para estabelecer diferentes domínios regionais. A sinalização de Shh da linha média ventral estabelece domínios progenitores iniciais, que, mais tarde, produzirão neurônios dos núcleos da base e alguns interneurônios corticais, enquanto a sinalização de BMP da linha média dorsal está envolvida no estabelecimento do caráter neocortical inicial.

Sinais locais determinam subclasses funcionais de neurônios

Até aqui, foi mostrado como um grupo uniforme de células precursoras neurais, a placa neural, é progressivamente dividido em discretos domínios rostrocaudais e dorsoventrais dentro do tubo neural, e como as células nesses domínios são sujeitas a programas especializados de diferenciação neural. Contudo, como as células dentro desses domínios estão capazes de gerar a extraordinária diversidade de classes neuronais que caracteriza o sistema nervoso central dos vertebrados? Essa questão será respondida considerando-se o desenvolvimento do neurônio motor.

Neurônios motores podem ser distinguidos de todas as outras classes de neurônios no sistema nervoso central pelo simples fato de terem axônios que se estendem para fora da medula espinal, para a periferia. Sob esse ponto de vista, os neurônios motores representam um subtipo coerente e distinto. Contudo, os subtipos de neurônios motores podem ser distinguidos por sua posição dentro do sistema nervoso central, assim como pelas células-alvo que inervam. A função primária da maioria dos neurônios motores é a inervação de músculos esqueléticos, dos quais há cerca de 600 em um mamífero típico. Daí se deduz que deve haver um número igual de classes de neurônios motores.

Nesta seção, serão discutidos os mecanismos do desenvolvimento que dirigem a diferenciação dessas diferentes subclasses funcionais. Os detalhes do desenvolvimento dos neurônios motores também são importantes para a compreensão das bases das doenças neurológicas que afetam esses neurônios, incluindo a atrofia muscular espinal e a esclerose lateral amiotrófica (doença de Lou Gehrig). Princípios semelhantes impulsionam a diversificação de outras classes neuronais.

A posição rostrocaudal é um importante determinante do subtipo de neurônio motor

Neurônios motores são gerados ao longo da maior parte do eixo rostrocaudal do tubo neural, do mesencéfalo até a medula espinal. Distintas subclasses de neurônios motores desenvolvem-se em cada nível rostrocaudal (Figura 52-10), sugerindo que um dos objetivos dos sinais de estruturação, que estabelecem a identidade de posição rostrocaudal dentro do tubo neural, seja tornar diferentes os neurônios motores.

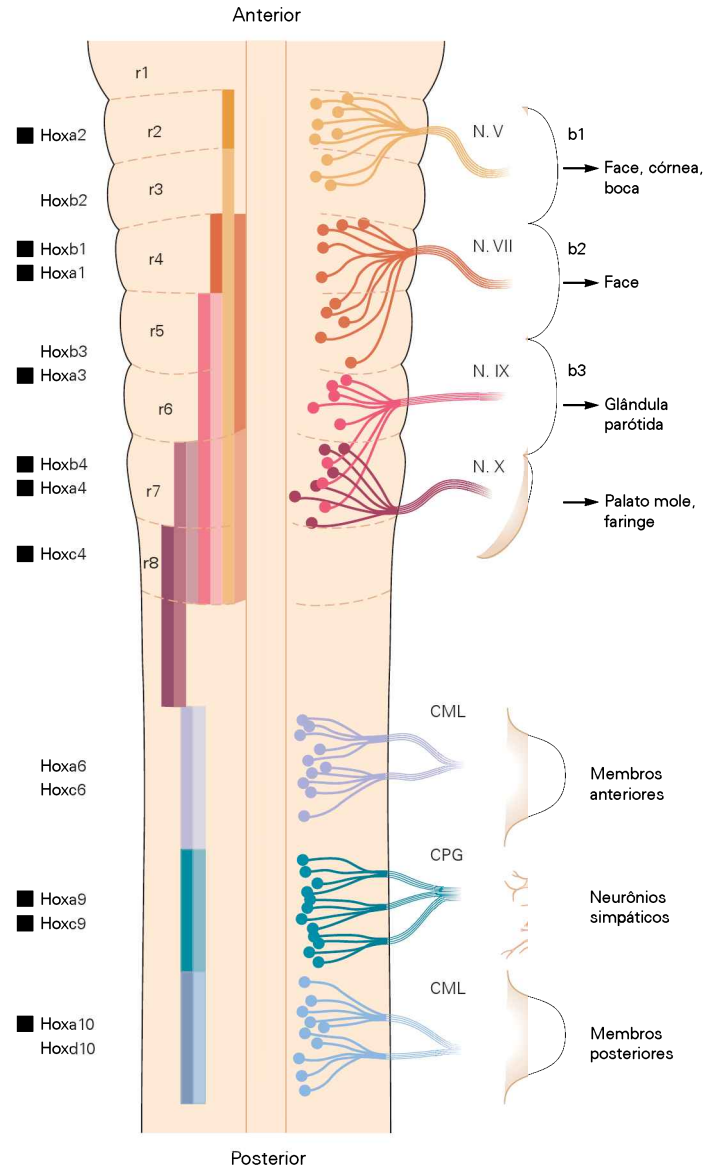
Uma das principais classes de genes envolvidas na especificação dos subtipos de neurônios motores é a família de genes *Hox*. Esses genes homeobox codificam uma família de fatores de transcrição que contém um homeodomínio. Proteínas contendo homeodomínios representam uma das principais classes de fatores de transcrição, que regulam processos do desenvolvimento em organismos tão diversos quanto fungos, plantas e mamíferos. O genoma dos mamíferos contém 39 genes *Hox*, organizados em quatro grupos cromossômicos. Esses genes derivam de um complexo *Hox* ancestral, que também originou o complexo gênico *HOM-C* na *Drosophila* (Figura 52-11).

Membros da família de genes *Hox* dos vertebrados são expressos em domínios que se sobrepõem ao longo do eixo rostrocaudal do mesencéfalo, do rombencéfalo e da medula espinal em desenvolvimento. Como na *Drosophila*, a posição de um gene *Hox* individual dentro de seu grupo prediz seu domínio de expressão rostrocaudal dentro do tubo neural. Em muitos casos, mas não em todos, genes *Hox* localizados em posições mais próximas à extremidade 3′ no grupo cromossômico são expressos em domínios mais rostrais dentro do mesencéfalo e do rombencéfalo, enquanto genes em posições mais próximas à extremidade 5′ são expressos em posições progressivamente mais caudais dentro da medula espinal (Figuras 52-10 e 52-11). Esse arranjo espacial da expressão de genes *Hox* determina muitos aspectos dos subtipos de neurônios motores.

Pode-se ilustrar como os genes *Hox* controlam a identidade de neurônios motores tendo como foco neurônios gerados no rombencéfalo e na medula espinal. Os blocos construtivos celulares fundamentais do rombencéfalo são denominados *rombômeros*, unidades de compartimentos arranjados ao longo do eixo rostrocaudal do rombencéfalo (Figura 52-10). Estudos genéticos em camundongos mostraram que genes *Hox* específicos controlam a identidade de neurônios em rombômeros individuais. Por exemplo, *Hoxb1* é expresso em altos níveis no rombômero 4, o domínio que origina os neurônios motores faciais, mas está ausente no rombômero 2, o domínio que origina os neurônios motores do trigêmeo (Figura 52-10).

Figura 52-10 O perfil anteroposterior de expressão do gene *Hox* determina os subtipos de neurônios motores no rombencéfalo e na medula espinal. Diferentes proteínas Hox são expressas em domínios rostrocaudais discretos, mas parcialmente sobrepostos do rombencéfalo e da medula espinal. A posição dos genes *Hox* nos quatro grupos cromossômicos de mamíferos corresponde grosseiramente a seus domínios de expressão ao longo do eixo anteroposterior do tubo neural.

Nos níveis encontrados no rombencéfalo, neurônios motores que enviam axônios nos nervos cranianos V (trigêmeo), VII (facial), IX (glossofaríngeo) e X (vago) estão representados. Esses nervos motores cranianos projetam-se para alvos periféricos nos arcos branquiais **b1** a **b3**. Os rombômeros (**r1** a **r8**) e os perfis de Hox no rombencéfalo são mostrados à esquerda.

Nos níveis espinais, neurônios motores que enviam axônios para os membros anteriores e posteriores estão contidos nas colunas motoras laterais (**CMLs**), localizadas nos níveis braquial e lombar da medula espinal, respectivamente. Neurônios motores autonômicos da coluna pré-ganglionar (**CPG**), destinados a inervar alvos ganglionares simpáticos, são gerados nos níveis torácicos. (Adaptada, com permissão, de Kiecker e Lumsden, 2005.)

No camundongo, mutações que eliminam a atividade de *Hoxb1* mudam o destino das células no rombômero 4; existe uma troca na identidade e na conectividade dos neurônios motores que emergem desse domínio. Na ausência de função de *Hoxb1*, células no rombômero 4 geram neurônios motores que inervam alvos do trigêmeo, e não os alvos do nervo facial, ou seja, o subtipo de neurônio motor normalmente gerado no rombômero 2 (Figura 52-12).

Outros estudos da função do gene *Hox* dentro do rombencéfalo confirmaram o princípio geral de que a identidade dos neurônios motores é controlada pela distribuição espacial da expressão do gene *Hox*.

O desafio de conectar neurônios motores espinais individuais com determinados músculos nos membros e no tronco requer um programa ainda mais complexo de diferenciação celular e molecular. Neurônios motores espinais são agrupados dentro de colunas longitudinais que ocupam posições segmentares discretas, de acordo com seus alvos periféricos. Neurônios motores que inervam músculos dos membros anteriores e posteriores são encontrados em colunas motoras laterais, nos níveis cervical e lombar da medula espinal, respectivamente. Em contraste, neurônios motores que inervam alvos do sistema simpático são encontrados dentro de colunas motoras pré-ganglionares em níveis torácicos da medula espinal. Dentro de colunas motoras laterais, neurônios motores que inervam um único músculo de um membro estão reunidos em grupos discretos denominados *conjuntos motores*. Uma vez que nos vertebrados superiores cada membro contém mais de 50 diferentes grupos musculares, é necessário um número correspondente de conjuntos motores.

A identidade dos neurônios motores na medula espinal é controlada pela atividade coordenada de genes *Hox*, encontrados em mais posições 5′ dentro do grupo de genes *Hox* no cromossomo. Por exemplo, os domínios espaciais de expressão e atividade de proteínas Hox6 e Hox9 estabelecem as identidades de neurônios motores na coluna motora lateral braquial e na coluna motora pré-ganglionar.

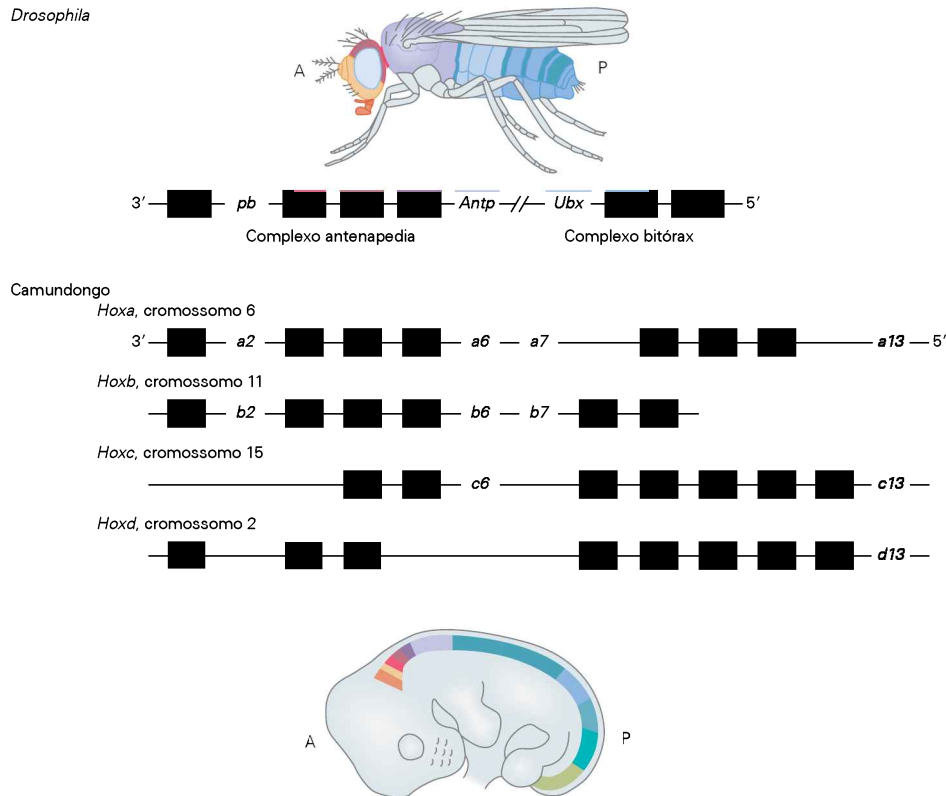



Figura 52-11 A organização em grupos dos genes *Hox* é conservada, de moscas a vertebrados. O diagrama mostra o arranjo cromossômico dos genes *Hox* no camundongo e dos genes *HOM-C* na *Drosophila*. Os insetos têm um grupo ancestral de genes *Hox*, enquanto vertebrados superiores, como pássaros e mamíferos, têm quatro grupos de genes *Hox* duplicados. A posição de determinado gene *Hox* ou *HOM-C* no grupo cromossômico geralmente está relacionada à posição onde o gene é expresso no eixo anteroposterior do corpo. (Adaptada, com permissão, de Wolpert et al., 1988.)

Proteínas Hox6 especificam a identidade da coluna motora lateral braquial, enquanto proteínas Hox9 especificam a identidade da coluna motora pré-ganglionar. Neurônios motores nos limites das regiões dos membros anteriores e torácica adquirem uma identidade colunar não ambígua, pois as proteínas Hox6 e Hox9 são mutuamente repressoras (Figura 52-13), de modo similar à repressão transcricional cruzada que ocorre na estruturação dorsoventral da medula espinal.

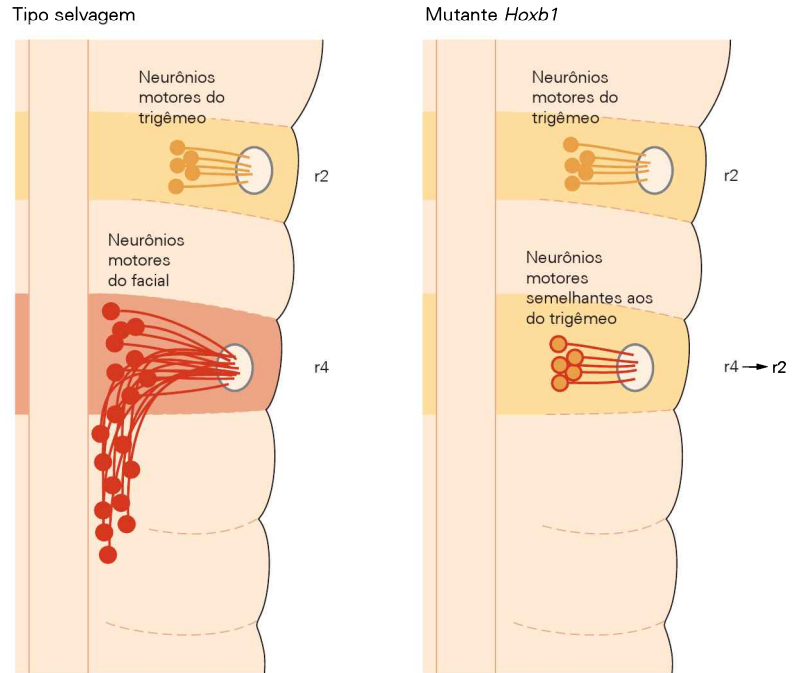
Sinais locais e circuitos transcricionais ampliam a diversificação de subtipos de neurônios motores

Como os neurônios motores dentro das colunas motoras laterais desenvolvem identidades mais refinadas, dirigindo seus axônios para músculos específicos dos membros? Mais uma vez, genes *Hox* controlam esse estágio da diversificação dos neurônios motores. Essa função das proteínas Hox será ilustrada considerando-se a via que gera as distintas identidades de divisão e de conjunto de neurônios dentro da coluna motora lateral braquial, que inerva os músculos dos membros anteriores (Figura 52-13A).

Interações repressoras adicionais entre proteínas Hox expressas por neurônios em diferentes colunas motoras laterais asseguram que os neurônios que constituem diferentes conjuntos motores expressem distintos perfis de expressão de proteínas Hox. Esses perfis Hox dirigem a expressão de fatores de transcrição a jusante, assim como de receptores da superfície axonal, que permitem que axônios motores respondam a dicas locais dentro do membro, o que os guia a alvos musculares específicos (Figura 52-13A).

Proteínas Hox controlam a expressão de receptores para dicas de orientação, que direcionam os axônios motores para o membro. A expressão de proteínas Hox6 ativa uma via de sinalização do ácido retinoico, que induz a expressão de dois fatores de transcrição contendo homeodomínios, Isl1 e Lhx1. Esses fatores, por sua vez, estabelecem que os neurônios motores se dividam em duas classes e determinam o padrão de expressão de receptores de efrina, que guiam os axônios motores no membro. Os axônios dos neurônios motores nessas duas divisões projetam-se para as metades ventral e dorsal do mesênquima do membro, sob o controle da sinalização pela efrina (Figura 52-14). O mecanismo pelo qual as efrinas dirigem os axônios ao longo de trajetórias específicas é descrito no Capítulo 54.

Contudo, nem todas as colunas de neurônios motores são determinadas pela atividade de proteínas Hox. A coluna motora medial é gerada em todos os níveis segmentares da medula espinal, em consonância com os músculos axiais. O desenvolvimento das células da coluna motora medial é controlado por sinais de Wnt4/5, secretados na linha média ventral da medula espinal, e pela expressão das proteínas contendo homeodomínios Lhx3 e Lhx4, que

Figura 52-12 O gene *Hoxb1* do camundongo controla a identidade e a projeção dos neurônios motores do rombencéfalo. *Hoxb1* normalmente é expresso em níveis mais altos por células no rombômero r4. Em camundongos do tipo selvagem, neurônios motores do trigêmeo são gerados no rombômero r2, e seus corpos celulares migram lateralmente antes de projetarem seus axônios para fora do rombencéfalo no nível de r2. Em contraste, os corpos celulares dos neurônios motores do nervo facial, gerados no rombômero r4, migram caudalmente, mas ainda projetam seus axônios para fora do rombencéfalo no nível de r4. Em camundongos mutantes *Hoxb1*, os neurônios motores gerados no rombômero r4 migram lateralmente em vez de caudalmente, adquirindo características dos neurônios motores do trigêmeo do nível de r2. Elipses indicam pontos de saída de axônios. (Adaptada, com permissão, de Struder et al., 1996.)

tornam os neurônios nessa coluna imunes às ações de estruturação segmentar das proteínas Hox.

Desse modo, tanto no rombencéfalo quanto na medula espinal, a conectividade ponto a ponto dos neurônios motores com músculos específicos surge de programas firmemente orquestrados de expressão e atividade de proteínas contendo homeodomínios. Nos vertebrados, esses genes evoluíram para dirigir os subtipos neuronais e sua conectividade, assim como o plano básico do organismo.

O prosencéfalo em desenvolvimento é estruturado por influências intrínsecas e extrínsecas

Neurônios no prosencéfalo dos mamíferos formam circuitos que medeiam comportamentos emocionais, percepção e cognição, e participam no armazenamento e na evocação de memórias. De modo bastante semelhante ao rombencéfalo, o prosencéfalo embrionário é inicialmente dividido ao longo de seu eixo rostrocaudal em domínios organizados transversalmente, denominados *prosômeros*. Os prosômeros 1 a 3 desenvolvem-se na parte caudal do diencéfalo, da qual emerge o tálamo. Os prosômeros 4 a 6 originam o diencéfalo rostral e o telencéfalo. A região ventral do diencéfalo rostral origina o hipotálamo e os núcleos da base, enquanto o telencéfalo origina o neocórtex e o hipocampo.

Foi descrito até aqui como sinais estabelecem os domínios dorsoventrais do prosencéfalo, que, mais tarde, originarão o hipotálamo, os núcleos da base e o telencéfalo. Agora, será vista a estruturação do próprio neocórtex, questionando-se os mecanismos do desenvolvimento e os princípios que governam o desenvolvimento de outras regiões do sistema nervoso central também controlam o surgimento de áreas corticais especializadas em determinadas funções sensoriais, motoras e cognitivas.

Sinais indutores e gradientes de fatores de transcrição estabelecem a diferenciação regional

Sabe-se, desde a época da descrição anatômica clássica de Brodmann no início do século XX, que o córtex cerebral é subdividido em muitas áreas funcionais distintas. Estudos recentes do desenvolvimento cortical começaram a fornecer vislumbres dos mecanismos de sinalização que estabelecem essas subdivisões básicas, formando áreas somatossensoriais, auditivas e visuais.

Há agora evidências da existência de um "protomapa" cortical, um plano básico no qual áreas corticais diferentes são estabelecidas no início do desenvolvimento, antes que sinais de outras regiões encefálicas possam influenciar o desenvolvimento. Essa ideia é apoiada por estudos da expressão de fatores de transcrição no neocórtex em desenvolvimento. Dois fatores de transcrição que contêm homeodomínios, Pax6 e Emx2, são expressos em gradientes complementares anteroposteriores na zona ventricular do neocórtex em desenvolvimento – altos níveis de Pax6 nas porções anteriores e altos níveis de Emx2 nas porções posteriores. Esses padrões iniciais são estabelecidos, em parte, por uma fonte rostral local de sinais de FGF, que promovem a expressão de Pax6 e reprimem a expressão de Emx2 (Figura 52-15A).

Os distintos domínios espaciais da expressão de Pax6 e Emx2 também dependem de interações repressoras cruzadas entre os dois fatores de transcrição. A distribuição espacial de Pax6 e Emx2 ajuda a estabelecer o padrão regional inicial do neocórtex. Em camundongos que não apresentam atividade de Emx2, há uma expansão do neocórtex rostral – as áreas motoras e somatossensoriais – à custa das áreas auditivas e visuais, mais caudais. Por sua vez, em camundongos que não apresentam atividade de Pax6, as áreas auditivas e visuais estão expandidas, à custa das áreas motoras e somatossensoriais (Figura 52-15B).

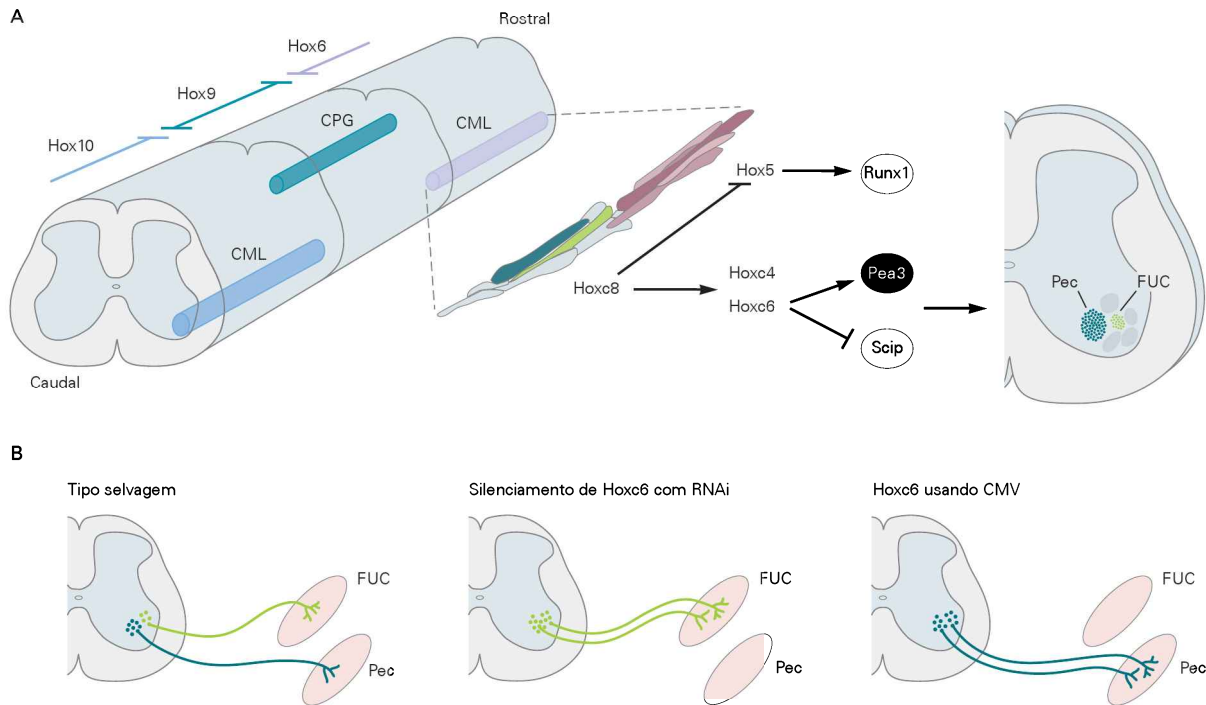



Figura 52-13 Proteínas Hox controlam a identidade de neurônios nas colunas motoras e em conjuntos motores. (Adaptada, com permissão, de Daser et al., 2005.)

A. As proteínas Hox6, Hox9 e Hox10 são expressas nos neurônios motores em distintos níveis rostrocaudais da medula espinal e direcionam o estabelecimento da identidade de neurônios motores e sua conectividade com alvos periféricos. Atividades de Hox6 controlam a identidade de células na coluna motora lateral (**CML**) braquial, Hox9 controla a identidade de células na coluna pré-ganglionar (**CPG**), e Hox10 controla a identidade de células na coluna lombar (**CML**). Interações com repressões cruzadas entre as proteínas Hox6, Hox9 e Hox10 tornam mais refinados os perfis de Hox, e funções de ativador de Hox definem as identidades de CML e CPG. Uma rede transcricional de Hox mais complexa controla a identidade de conjuntos motores e sua conectividade. Genes *Hox* determinam a posição rostrocaudal dos conjuntos motores dentro da CML. Hoxc8 é necessária para os neurônios da CML caudal gerarem os conjuntos motores para os músculos peitoral maior (**Pec**) e flexor ulnar do carpo (**FUC**); esses neurônios expressam os fatores de transcrição Pea3 e Scip respectivamente. Os padrões de expressão de Hox nos conjuntos Pec e FUC são estabelecidos por meio de uma rede transcricional que parece ser estimulada principalmente por interações de repressões cruzadas entre Hox.

B. A mudança do código Hox dentro dos conjuntos motores altera o padrão de conectividade muscular. Alterações no perfil da expressão de Hox6 determinam a expressão de Pea3 e Scip e controlam projeções de axônios motores para músculos Pec ou FUC. O silenciamento gênico de Hox6 utilizando RNAi suprime a inervação do músculo Pec, de modo que axônios motores inervam apenas o músculo FUC. A expressão ectópica de Hoxc6, possibilitada por um promotor de citomegalovírus (**CMV**), reprime a conectividade com FUC, de modo que axônios motores inervam apenas o músculo Pec.

Assim, como na medula espinal, no rombencéfalo e no mesencéfalo, padrões neocorticais iniciais são estabelecidos por meio de interações entre sinais indutores locais e expressão de gradientes de fatores de transcrição. Ainda não está bem esclarecido como esses gradientes especificam áreas funcionais discretas no neocórtex. Fatores de transcrição que marcam precisamente áreas neocorticais individuais no início do desenvolvimento ainda não foram identificados, embora se saiba que proteínas de adesão da superfície celular, como as caderinas, estão segregadas em áreas sensoriais e motoras específicas.

Sinais aferentes também contribuem para a regionalização

No neocórtex adulto, áreas funcionalmente diferentes podem ser distinguidas pelas diferenças no padrão de camadas dos neurônios – a citoarquitetura das áreas – e por suas conexões neuronais. Um exemplo notável da distinção regional no padrão celular é o arranjo semelhante a um retículo dos neurônios e das células gliais, denominado "barril", no córtex somatossensorial primário de roedores. Cada barril cortical recebe informação somatossensorial de uma única vibrissa no focinho do animal, e o arranjo regular de barris corticais reflete a organização somatotópica da informação aferente que chega da superfície corporal, culminando na projeção de aferentes talâmicos para barris corticais específicos (Figura 52-16A).

Barris corticais são evidenciados logo após o nascimento, e seu desenvolvimento depende de um período crítico de chegada de sinais aferentes da periferia; sua formação é perturbada se o campo das vibrissas na superfície corporal for eliminado durante esse período crítico. De modo notável, se o tecido que originará o córtex visual for transplantado para o córtex somatossensorial no momento do nascimento, formam-se barris no tecido transplantado, com um padrão que se assemelha bastante àquele do campo normal

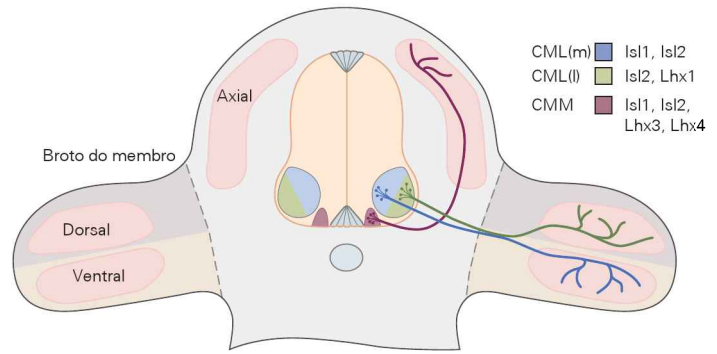
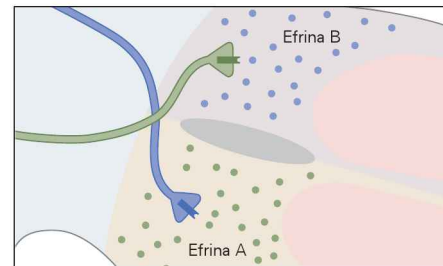
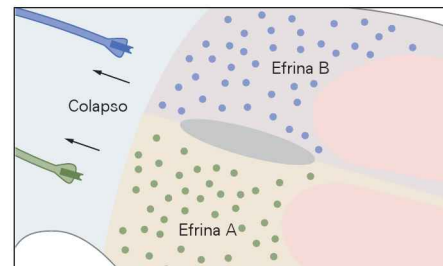
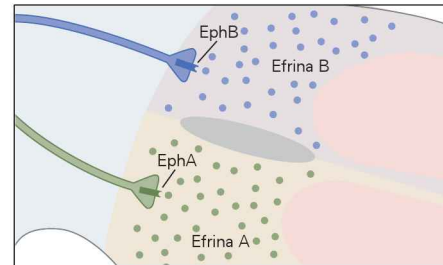



Figura 52-14 Os axônios dos neurônios da coluna motora lateral são guiados para os membros por receptores do tipo tirosina-quinase, da classe das efrinas. Neurônios motores nas divisões medial e lateral da coluna motora lateral (**CML**) projetam axônios para as metades ventral e dorsal, respectivamente, do mesênquima do membro. O perfil de expressão de proteínas da classe LIM contendo homeodomínios regula essa projeção dorsoventral. A proteína LIM Isl1, contendo homeodomínio, expressa por neurônios da CML medial, determina um alto nível de expressão de receptores de efrina B (EphB), de modo que, conforme os axônios dessas células entram no membro, são impedidos de se projetarem dorsalmente pelo alto nível de ligantes B de efrina, que são repulsores, e são expressos por células do mesênquima da porção dorsal do membro. Esses axônios, portanto, projetam-se para o mesênquima da porção ventral do membro. Por sua vez, a proteína LIM contendo homeodomínio Lhx1, expressa por neurônios da CML lateral, determina um alto nível de expressão de receptores EphA, de modo que, conforme os axônios dessas células entram no membro, são impedidos de se projetar ventralmente pelo alto nível de ligantes de efrina A repulsores, expressos pelas células do mesênquima da porção ventral do membro. Esses axônios, portanto, projetam-se para o mesênquima dorsal do membro. (**CMM**, coluna motora medial.)

dos barris somatossensoriais (Figura 52-16B). Juntos, esses achados demonstram que sinais aferentes se sobrepõem a aspectos de estruturação neocortical nas características básicas do protomapa.

A natureza dos sinais aferentes para diferentes áreas corticais influencia a função neural, assim como sua citoarquitetura. Isso pode ser demonstrado pelo monitoramento de respostas fisiológicas e comportamentais após a mudança de circuitos de vias aferentes de uma modalidade sensorial, redirecionando-as para uma região do neocórtex que normalmente processa uma modalidade diferente. Em animais nos quais os sinais aferentes vindos da retina são redirecionados para a via auditiva, o córtex auditivo primário contém uma representação sistemática do espaço visual, e não da frequência do som (Figura 52-17). Quando os animais são treinados para distinguir uma dica visual de uma dica auditiva, eles percebem a dica como visual quando o córtex auditivo primário que sofreu alteração em seus circuitos é ativado pela visão.

Assim, vias encefálicas e regiões neocorticais são estabelecidas por meio de programas genéticos durante o início do desenvolvimento, mas dependem posteriormente de sinais aferentes para suas funções anatômicas, fisiológicas e comportamentais especializadas.

Visão geral

As diversas funções do sistema nervoso central maduro dos vertebrados surgem de subdivisões regionais distintas do tubo neural. O estabelecimento dessas subdivisões ocorre por meio de quatro passos principais no desenvolvimento: (1) a geração de células progenitoras na placa neural e

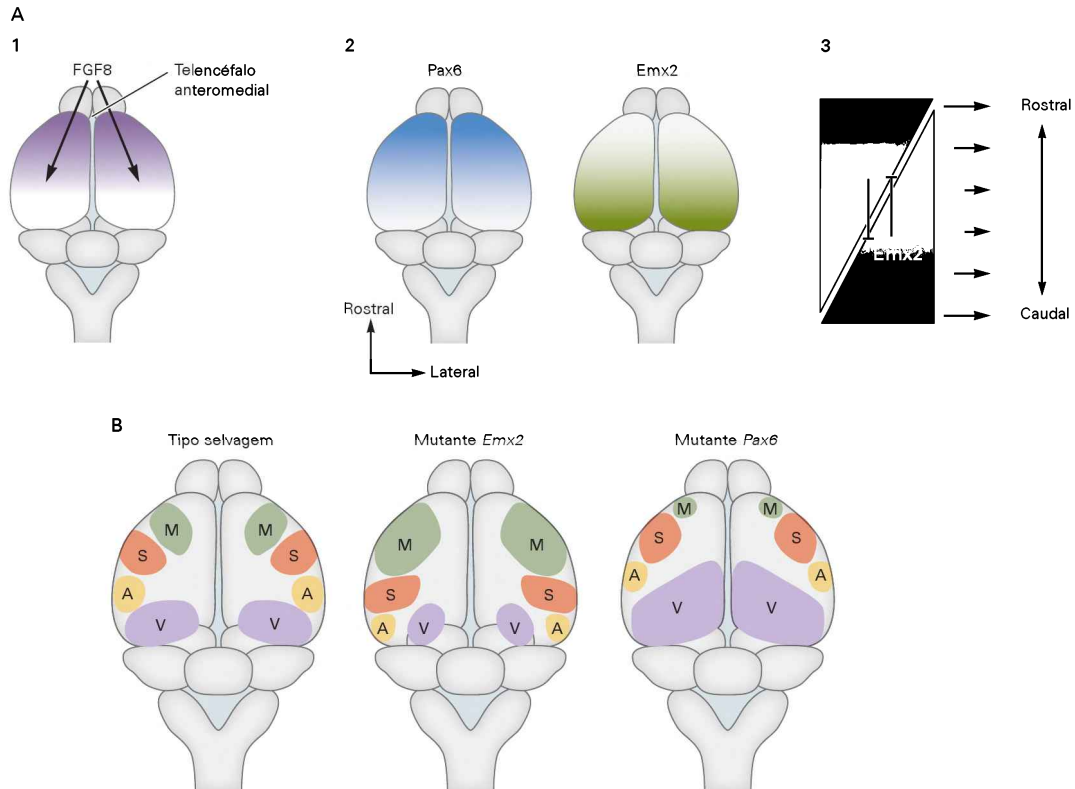



Figura 52-15 Gradientes anteroposteriores de expressão de fatores de transcrição estabelecem áreas funcionais delimitadas ao longo do eixo anteroposterior do prosencéfalo em desenvolvimento. (Adaptada, com permissão, de Hamasaki et al., 2004.)

A. (**1**) Sinais de FGF8, do telencéfalo anteromedial, estabelecem o padrão rostrocaudal do córtex cerebral. (**2**) Visão superior do córtex cerebral de camundongo em desenvolvimento mostrando gradientes rostrocaudais invertidos para os fatores de transcrição Pax6 e Emx2. (**3**) Esses dois fatores de transcrição reprimem mutuamente a expressão um do outro.

B. Diferentes áreas funcionais desenvolvem-se em diferentes posições rostrocaudais. Áreas motoras desenvolvem-se na região anterior (**M**) e áreas visuais desenvolvem-se nas regiões mais posteriores (**V**). A eliminação genética da função de Emx2 resulta na expansão das áreas motoras e na contração das áreas auditivas (**A**) e visuais. Por sua vez, a eliminação da função de Pax6 resulta na expansão das áreas visuais e na contração das áreas motoras e auditivas. (**S**, áreas somatossensoriais.)

Figura 52-16 Sinais de entrada sensoriais regulam a organização dos "barris" no córtex somatossensorial em desenvolvimento de roedores. (Adaptada, com permissão, de Schlagger e O'Leary, 1991.)

A. A área em barris do córtex somatossensorial de roedores forma uma representação somatotópica das colunas de vibrissas no focinho do animal. Representações similares dos campos das vibrissas estão presentes a montante – no tronco encefálico e nos núcleos talâmicos que retransmitem sinais somatossensoriais da face para o córtex.

B. Uma organização celular semelhante a barris é induzida no tecido do córtex visual em desenvolvimento, que foi transplantado em um estágio pós-natal inicial para o córtex somatossensorial.

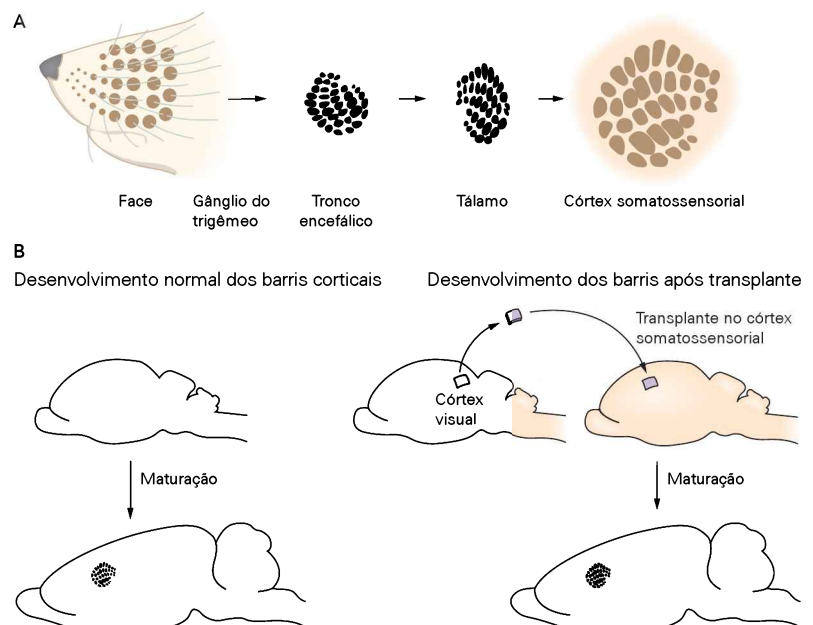
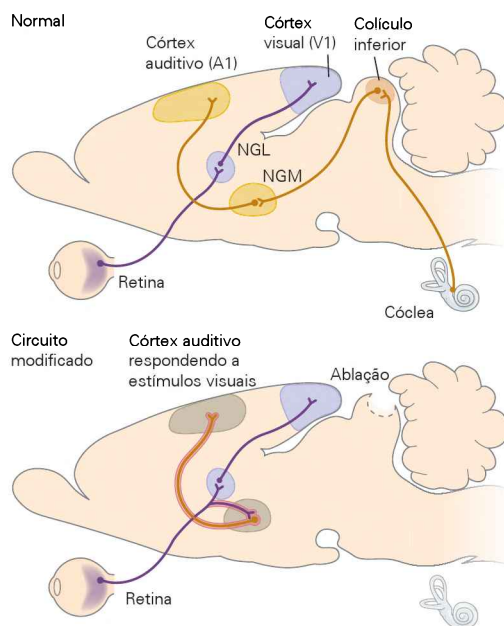



Figura 52-17 O redirecionamento de sinais talamocorticais pode recrutar áreas corticais para novas funções sensoriais. (Adaptada de Sharma, Angelucci e Sur, 2000.)

A. A via visual consiste em fibras aferentes provenientes da retina que inervam o núcleo geniculado lateral (**NGL**) e o colículo superior. Axônios do NGL projetam-se para o córtex visual primário (**V1**). A via auditiva projeta-se do núcleo coclear (não mostrado) para o colículo inferior e, então para o núcleo geniculado medial (**NGM**), seguindo para o córtex auditivo primário (**A1**). A ablação do colículo inferior em furões no período neonatal faz os aferentes da retina inervarem o NGM. Como consequência, o córtex auditivo é reprogramado para processar informação visual.

B. Mapas de orientação visual, similares àqueles observados usando-se imagem óptica de sinais intrínsecos no córtex V1 normal, são encontrados no córtex auditivo A1 de furões que tiveram seus circuitos alterados. As diferentes cores representam diferentes orientações de campos de receptores (ver barras à direita). O padrão de atividade no A1 que teve seus circuitos alterados se assemelha àquele do V1 normal.

no tubo neural; (2) a geração de diferenças regionais dentro do tubo neural, que correspondem às principais subdivisões do sistema nervoso maduro; (3) a especificação de subtipos regionais distintos; e (4) a influência dos sinais de entrada neuronais.

O padrão inicial de diferenciação celular no tubo neural pode ser visto como uma série de interações indutivas nas quais sinais fornecidos por um grupo celular direcionam o destino de células vizinhas. A grande diversificação de tipos celulares é orquestrada por um número surpreendentemente pequeno de fatores indutores que controlam programas de expressão de fatores de transcrição nas células-alvo. A história do desenvolvimento da célula, assim como o perfil de fatores de transcrição que ela expressa a um dado momento no desenvolvimento, determina sua responsividade a esses fatores indutores.

Apesar das diferenças na organização dos sistemas nervosos de invertebrados e vertebrados, as moléculas sinalizadoras responsáveis pela diferenciação e pelo padrão de desenvolvimento neuronal foram conservadas na evolução dos animais em um grau surpreendentemente alto, refletindo um uso econômico da informação genética. Não apenas são utilizadas as mesmas moléculas sinalizadoras em muitos organismos diferentes, como os receptores desses sinais e os programas que eles ativam no desenvolvimento também são conservados. Além disso, os mesmos sinais são utilizados em muitos estágios diferentes do desenvolvimento dentro de um organismo. Assim, a análise do desenvolvimento do sistema nervoso dos vertebrados tem sido muito beneficiada pelos estudos genéticos de moscas e vermes.

Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

Leituras selecionadas

Dessaud E, McMahon AP, Briscoe J. 2008. Pattern formation in the vertebrate neural tube: a sonic hedgehog morphogen-regulated transcriptional network. Development 135:2489–2503.

Goulding M. 2009. Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction. Nat Rev Neurosci 10:507–518.

Hamburger V. 1988. *The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organizer.* New York: Oxford Univ. Press.

Jessell TM. 2000. Neuronal specification in the spinal cord: inductive signals and transcriptional codes. Nat Rev Genet 1:20–29.

Kiecker C, Lumsden A. 2005. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. Nat Rev Neurosci 6:553–564.

Lumsden A, Krumlauf R. 1996. Patterning the vertebrate neuraxis. Science 274:1109–1115.

Rakic P. 2002. Evolving concepts of cortical radial and areal specification. Prog Brain Res 136:265–280.

Stern CD. 2005. Neural induction: old problem, new findings, yet more questions. Development 132:2007–2021.

Sur M, Rubenstein JL. 2005. Patterning and plasticity of the cerebral cortex. Science 310:805–810.

Wurst W, Bally-Cuif L. 2001. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer. Nat Rev Neurosci 2:99–108.

Referências

Bell E, Wingate RJ, Lumsden A. 1999. Homeotic transformation of rhombomere identity after localized Hoxb1 misexpression. Science 284:2168–2171.

Cholfin JA, Rubenstein JL. 2007. Patterning of frontal cortex subdivisions by Fgf17. Proc Natl Acad Sci USA 104:7652–7657.

Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM. 2005. A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity. Cell 123:477–491.

Goulding M, Lanuza G, Sapir T, Narayan S. 2002. The formation of sensorimotor circuits. Curr Opin Neurobiol 12:505–515.

Hamasaki T, Leingartner A, Ringstedt T, O'Leary DD. 2004. EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors. Neuron 43:359–372.

Horng S, Sur M. 2006. Visual activity and cortical rewiring: activity-dependent plasticity of cortical networks. Prog Brain Res 157:3–11

Ille F, Atanasoski S, Falkm S, Ittner LM, Marki D, Buchmann-Moller S, Wurdak H, Suter U, Taketo MM, Sommer L. 2007. Wnt/BMP signal integration regulates the balance between proliferation and differentiation of neuroepithelial cells in the dorsal spinal cord. Dev Biol 304:394–408.

Kiecker C, Lumsden A. 2005. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. Nat Rev Neurosci 6:553--564.

Levine AJ, Brivanlou, AH. 2007. Proposal of a model of mammalian neural induction. Dev Biol 308:247–256.

Lim Y, Golden JA. 2007. Patterning the developing diencephalon. Brain Res Rev 53:17–26.

Liu A, Niswander LA. 2005. Bone morphogenetic protein signalling and vertebrate nervous system development. Nat Rev Neurosci 6:945–954.

Lupo G, Harris WA, Lewis KE. 2006. Mechanisms of ventral patterning in the vertebrate nervous system. Nat Rev Neurosci 7:103–114.

Maden M. 2006. Retinoids and spinal cord development. J Neurobiol 66:726–738.

Mallamaci A, Stoykova A. 2006. Gene networks controlling early cerebral cortex arealization. Eur J Neurosci 23:847–856.

Nordstrom U, Maier E, Jessell TM, Edlund T. 2006. An early role for WNT signaling in specifying neural patterns of Cdx and Hox gene expression and motor neuron subtype identity. PLoS Biol 4:1438–1452.

Rash BG, Grove EA. 2006. Area and layer patterning in the developing cerebral cortex. Curr Opin Neurobiol 16:25–34.

Schlaggar BL, O'Leary DDM. 1991. Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. Science 252:1556–1560.

Sharma K, Leonard AE, Lettieri K, Pfaff SL. 2000. Genetic and epigenetic mechanisms contribute to motor neuron pathfinding. Nature 406:515–519.

Sharma J, Angelucci A, Sur M. 2000. Induction of visual orientation modules in auditory cortex. Nature 404:841–847.

Song MR, Pfaff SL. 2005. Hox genes: the instructors working at motor pools. Cell 123:363–365.

Stamataki D, Ulloa F, Tsoni SV, Mynett A, Briscoe J. 2005. A gradient of Gli activity mediates graded Sonic Hedgehog signaling in the neural tube. Genes Dev 19:626–641.

Struder M, Lumsden A, Ariza-McNaughton L, Bradley A, Krumlauf R. 1996. Altered segmental identity and abnormal migration of motor neurons in mice lacking *Hoxb-1.* Nature 384:630–634.

von Melchner L, Pallas SL, Sur M. 2000. Visual behaviour mediated by retinal projections directed to the auditory pathway. Nature 404:871–876.

Wilson SI, Edlund T. 2001. Neural induction: toward a unifying mechanism. Nat Neurosci 24:1161–1168 Suppl.

Wolpert L, Beddinton R, Brockes J, Jessell TM, Lawrence PA, Meyerowitz E. 1998. *Principles of Development*. New York: Oxford Univ Press.

Wolpert L, Smith J, Jessell T, Lawrence P, Robertson E, Meyerowitz E. 2006. *Principles of Development*, 3rd ed. New York: Oxford Univ Press.

Wurst W, Bally-Cuif L. 2001. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer. Nat Rev Neurosci 2:99–108.

53

Diferenciação e sobrevivência de células nervosas

NO CAPÍTULO ANTERIOR, FOI DESCRITO como sinais locais indutivos modelam o tubo neural e estabelecem as primeiras subdivisões regionais do sistema nervoso – medula espinal, rombencéfalo, mesencéfalo e prosencéfalo. Aqui é retomado o tema de como as células progenitoras, dentro de cada uma dessas regiões, diferenciam-se em neurônios e células gliais, os dois principais tipos celulares que compõem o sistema nervoso.

São discutidas algumas das moléculas que governam o destino de células neuronais e gliais, com seus mecanismos de regulação. Os mecanismos básicos de neurogênese dotam as células de propriedades neuronais comuns, características que são basicamente independentes da região do sistema nervoso em que são geradas ou das funções específicas que desempenham. Também são discutidos os mecanismos pelos quais os neurônios em desenvolvimento expressam neurotransmissores e receptores sinápticos.

Após os neurônios adquirirem identidade e propriedades funcionais, processos ainda relacionados ao desenvolvimento determinarão sua sobrevivência ou morte. Um aspecto notável é que cerca da metade dos neurônios gerados no sistema nervoso de mamíferos é perdida por morte celular programada. Nesse sentido, são examinados os fatores que regulam a sobrevivência dos neurônios e os possíveis benefícios da perda neuronal generalizada. Por fim, são descritas algumas das vias bioquímicas centrais envolvidas na programação da morte das células nervosas.

A proliferação de células progenitoras neurais envolve modos simétricos e assimétricos de divisão celular

O encéfalo maduro contém bilhões de células nervosas e provavelmente um número ainda maior de células gliais. No entanto, seu precursor, a placa neural, contém inicialmente apenas algumas centenas de células. A partir dessa simples comparação, pode-se inferir que a regulação da proliferação de células neurais seja a principal força motriz no ajuste do desenvolvimento do encéfalo. Histologistas do final do século XIX mostraram que as células do epitélio neural próximas ao lúmen ventricular exibem características mitóticas no encéfalo embrionário. Atualmente, sabe-se

que as zonas proliferativas que circundam os ventrículos são as principais regiões envolvidas na produção de células neurais no córtex cerebral, bem como em outras regiões do sistema nervoso central.

Nos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, a maioria das células progenitoras na zona ventricular do tubo neural se prolifera rapidamente. Muitos desses primeiros progenitores neurais têm propriedades de células-tronco: eles podem gerar cópias de si mesmos, um processo chamado de *autorrenovação*, e também dar origem a células neuronais e gliais diferenciadas (Figura 53-1B). Assim como outros tipos de células-tronco, as células progenitoras neurais sofrem programas estereotipados de divisão celular.

Um modo de divisão celular é assimétrico: o progenitor produz uma célula-filha diferenciada e outra que mantém suas propriedades do tipo célula-tronco. Esse modo não permite a ampliação da população de células-tronco. Em um segundo modo, as células-tronco neurais dividem-se simetricamente para produzir duas células-tronco e, dessa maneira, propiciam a expansão da população de células progenitoras com potencial proliferativo. Ambos os modos, simétrico e assimétrico, têm sido observados no córtex cerebral embrionário *in vivo* e em células corticais crescendo em cultura de tecidos (Figura 53-1C).

A incidência de divisão celular simétrica e assimétrica é influenciada pelos sinais que surgem em torno das células em divisão, o que torna possível controlar a possibilidade de autorrenovação ou diferenciação. Esses fatores externos podem influenciar o desfecho da divisão das células progenitoras de duas maneiras fundamentais. Eles podem agir de modo "instrutivo", influenciando o resultado do processo de divisão e fazendo com que a célula-tronco adote um destino em detrimento de outros. Alternativamente, esses fatores podem agir de modo "seletivo", permitindo a sobrevivência e a maturação de apenas certas células descendentes.

As células gliais radiais servem como progenitores neurais e suporte estrutural

As células gliais radiais são os primeiros tipos celulares com distinção morfológica que surgem dentro do epitélio neural primitivo. Seus corpos celulares estão localizados na zona ventricular, e seus longos processos se estendem até a superfície pial. Mesmo com o espessamento do encéfalo, os processos das células gliais radiais permanecem associados às superfícies ventricular e pial. Após a geração dos neurônios estar completa, muitas das células gliais radiais se diferenciam em astrócitos, que é uma classe de células gliais bastante relevante no encéfalo maduro. O formato alongado coloca as células gliais radiais em uma condição favorável para servir como uma plataforma para a migração dos neurônios que surgem a partir da zona ventricular (Figura 53-2).

No passado, foi postulado que a zona ventricular conteria dois tipos celulares principais: células gliais radiais e um grupo de progenitores neuroepiteliais, o qual serviria como fonte de neurônios. Essa visão clássica foi consideravelmente modificada nos últimos anos, pois as células gliais radiais, além de seu papel na migração neuronal, são de fato células progenitoras que podem gerar neurônios e astrócitos (Figura 53-2). Quando células gliais radiais são seletivamente marcadas com corante fluorescente ou vírus, o rastreamento de sua progênie clonal revela agrupamentos celulares contendo células neuronais e células gliais radiais. Essas observações indicam que essas células possam sofrer divisão celular assimétrica, bem como autorrenovação, servindo como uma importante fonte de neurônios pós-mitóticos e astrócitos. Além disso, as células gliais radiais também funcionam como progenitores de neurônios no sistema nervoso central adulto.

A geração de neurônios e de células gliais é regulada por sinais delta-*notch* e por fatores de transcrição básicos hélice-alça-hélice

Como as células gliais radiais decidem pela autorrenovação, pela geração de neurônios ou de astrócitos maduros? A resposta para essa questão envolve um sistema de sinalização conservado em termos evolutivos.

Em moscas e vertebrados, o destino neural é regulado por um sistema de sinalização presente na superfície celular, formado por um ligante transmembrana delta e seu receptor *notch*, que regulam uma cascata de fatores de transcrição básicos hélice-alça-hélice (bHLH, de *basic helix-loop-helix*). Esse sistema foi descoberto em estudos genéticos em *Drosophila*. Neurônios emergem do interior de um grande agrupamento de células ectodérmicas, as quais têm o potencial de gerar neurônios. Essa região *pró-neural* é definida pela expressão de genes pró-neurais, os quais codificam fatores de transcrição da classe bHLH. Ainda dentro da região pró-neural, somente certas células geram neurônios; outras se tornam células epidérmicas de suporte.

Inicialmente, o ligante delta e seu receptor *notch* são expressos em níveis similares por todas as células pró-neurais (Figura 53-3A). Entretanto, com o decorrer do tempo, a atividade *notch* é aumentada em uma célula e suprimida em sua vizinha. A célula com atividade *notch* mais alta perde o potencial para formar neurônios e toma um destino alternativo. A ligação da delta à *notch* resulta em clivagem proteolítica do domínio citoplasmático da *notch*, o qual entra no núcleo. Nesse local, ele funciona como um fator de transcrição, regulando a atividade de fatores de transcrição bHLH que suprimem a capacidade da célula de se tornar um neurônio e reduzem o nível de expressão do ligante Delta (Figura 53-3B). Por essa via de retroalimentação, uma pequena diferença inicial no nível da sinalização *notch* é rapidamente amplificada, gerando uma diferença tudo-ou-nada no estado de ativação da *notch* e, consequentemente, no destino das duas células. Essa lógica básica de sinalização delta-*notch* e bHLH se apresenta conservada no tecido neural de vertebrados e invertebrados.

Como a sinalização *notch* regula a produção neuronal e glial nos mamíferos? Nos estágios iniciais do desenvolvimento cortical de mamíferos, a sinalização *notch* promove a geração de células gliais radiais pela ativação de membros da família Hes de repressores transcricionais bHLH. Duas dessas proteínas, Hes1 e Hes5, parecem manter o caráter de células gliais radiais ativando a expressão

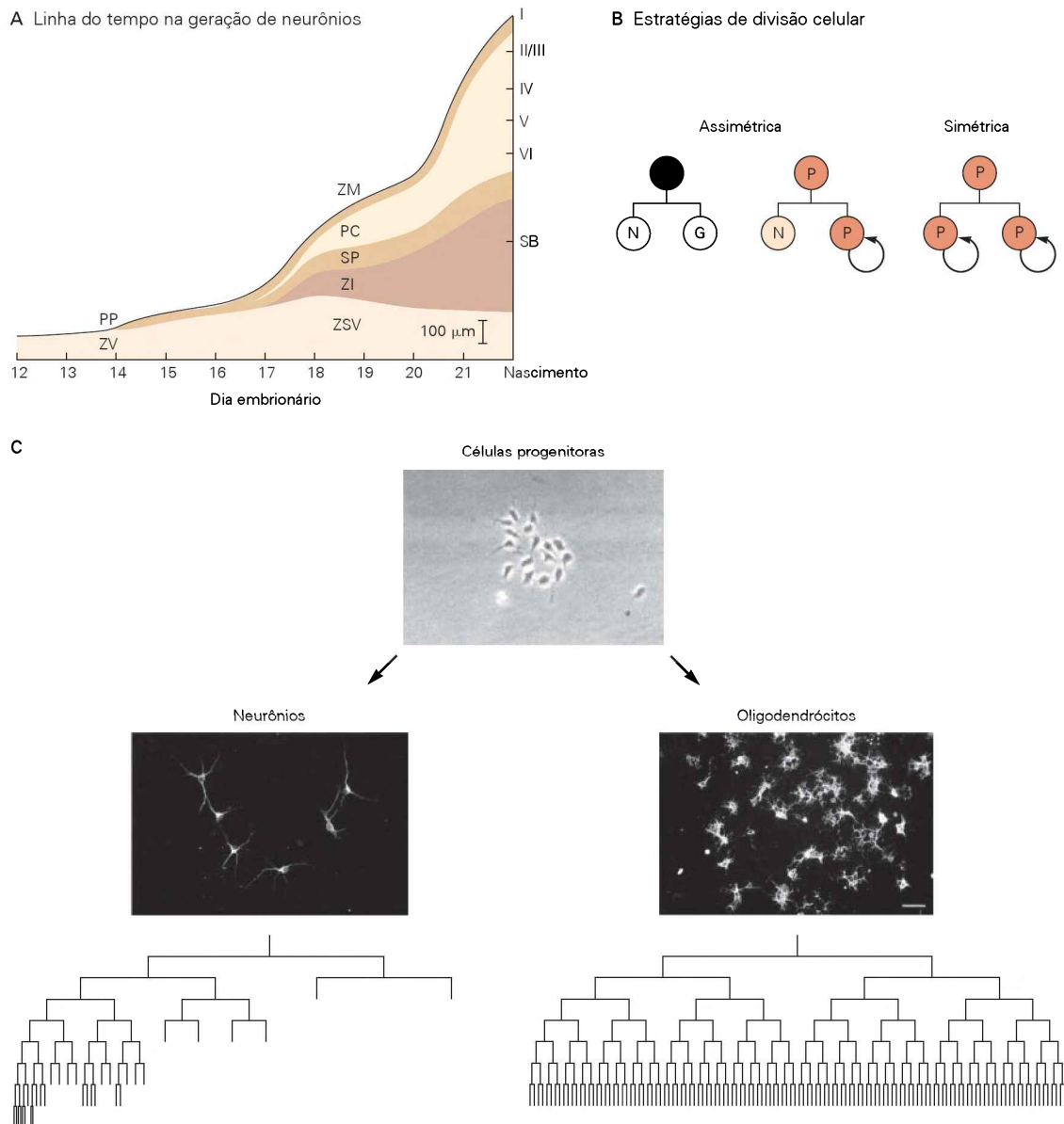



Figura 53-1 Células progenitoras neurais têm diferentes modos de divisão.

A. Sequência temporal da neurogênese no córtex cerebral de camundongos. Neurônios começam a se acumular na placa cortical (**PC**) durante os últimos cinco dias do desenvolvimento embrionário. Dentro da PC, os neurônios ocupam as camadas mais profundas antes de se estabelecerem nas camadas superficiais. (**ZM**, zona marginal; **PP**, pré-placa; **SP**, subplaca; **ZI**, zona intermediária; **ZSV**, zona subventricular; **ZV**, zona ventricular; **SB**, substância branca.)

B. Modos de divisão celular simétrico e assimétrico. Uma célula progenitora (**P**) sofre divisão assimétrica para gerar um neurônio (**N**) e uma célula glial (**G**) (à esquerda). Uma célula progenitora sofre divisão assimétrica, dando origem a outra célula progenitora e a um neurônio. Esse modo de divisão contribui para a geração de neurônios nos estágios iniciais do desenvolvimento e de células gliais em fases posteriores, típicas de várias regiões do sistema nervoso central (no meio). Uma célula progenitora sofre divisão simétrica para gerar duas outras células progenitoras (à direita).

C. Cinematografia com lapso de tempo capta as divisões e a diferenciação de células progenitoras corticais isoladas de roedor. Os diagramas das linhagens ilustram as células que sofrem divisão predominantemente assimétrica, dando origem a neurônios (à esquerda), ou simétrica, dando origem a oligodendrócitos (à direita). (Modificada, com permissão, de Qian et al., 1998.)

de ErbB, uma classe de receptor tirosina-quinase para a neurregulina, um sinal secretado que promove a identidade das células gliais radiais. O ligante delta1-*notch*, bem como a neurregulina, é expresso pelos neurônios corticais recém-gerados; dessa forma, as células gliais radiais dependem de sinais de retroalimentação da progênie neuronal para sua produção continuada.

Em estágios posteriores do desenvolvimento cortical, sinais *notch* continuam a ativar proteínas Hes, mas uma modificação das vias de resposta intracelular resulta na di-

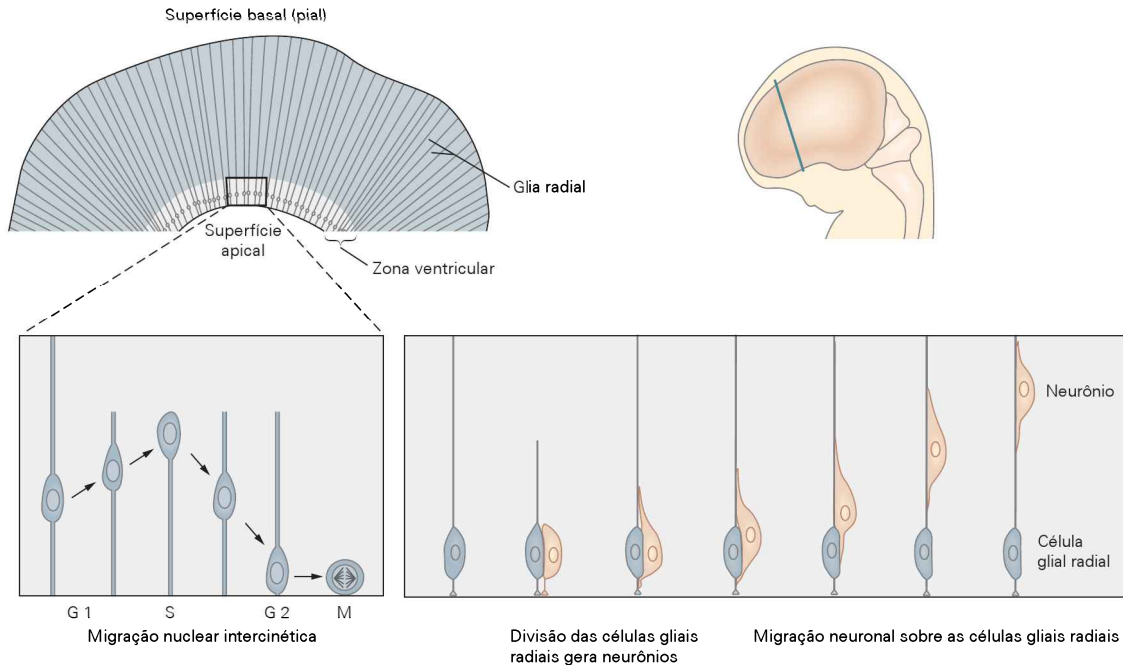



Figura 53-2 Células gliais radiais servem como precursores de neurônios no sistema nervoso central e também fornecem um arcabouço para a migração neuronal radial. Células progenitoras na zona ventricular do córtex cerebral em desenvolvimento têm núcleos que migram ao longo do eixo apical-basal conforme progridem pelo ciclo celular. **Esquerda**: durante a fase G1, os núcleos ascendem da superfície interna (apical) da zona ventricular. Durante a fase S, eles localizam-se no terço externo (basal) da zona ventricular. Durante a fase G2, eles migram apicalmente, e ocorre mitose quando os núcleos atingem a superfície ventricular. **Direita**: durante a divisão celular, as células gliais radiais dão origem a neurônios pós-mitóticos, que migram para longe da zona ventricular usando as células gliais radiais como guia.

ferenciação em astrócitos. Nesse estágio, as proteínas Hes promovem a ativação de um fator de transcrição, STAT3, que recruta a serina-treonina-quinase JAK2, um potente indutor da diferenciação de astrócitos. STAT3 também ativa a expressão de genes específicos de astrócitos, como o da proteína glial fibrilar ácida (GFAP, de *glial-fibrillary acidic protein*).

A geração de oligodendrócitos, a segunda principal classe de células gliais do sistema nervoso central, segue em grande parte os princípios que regulam a produção de neurônios e astrócitos. Sinais *notch* regulam a expressão de dois fatores de transcrição bHLH, Olig1 e Olig2, os quais têm papel essencial na produção de oligodendrócitos no período embrionário e pós-natal.

A geração de neurônios corticais requer que as células não sejam expostas aos sinais *notch* (Figura 53-4). Esse processo ocorre, em parte, por meio da expressão de *numb*, uma proteína citoplasmática que antagoniza a sinalização *notch*. O papel-chave da *numb* na neurogênese foi primeiro demonstrado na *Drosophila*, onde ela determina a diferenciação neuronal de células-filhas de progenitores que sofreram divisão assimétrica. No córtex de mamíferos, *numb*, assim como *notch*, está preferencialmente localizada em células neuronais filhas e antagoniza a sinalização *notch*. Como consequência, a perda da atividade de *numb* causa uma extensa proliferação das células progenitoras. A inibição da sinalização *notch* resulta na expressão de vários fatores de transcrição bHLH pró-neurais, notavelmente Mash1, neurogenina-1 e neurogenina-2. As neurogeninas promovem a produção neuronal por ativarem, a jusante, proteínas bHLH, como a neuroD, e bloqueiam a formação de astrócitos via inibição da sinalização JAK e STAT.

Apesar da sinalização delta-*notch* e dos ativadores de fatores de transcrição bHLH estarem no cerne da decisão para produzir neurônios ou células gliais, várias outras vias transcricionais corroboram com esse programa molecular central. Um importante fator de transcrição, REST/NRSF, é expresso em progenitores neurais e células gliais, onde ele reprime a expressão de genes neuronais. REST/NRSF é rapidamente degradado assim que os neurônios se diferenciam, permitindo a expressão de fatores neurogênicos bHLH e outros genes neuronais. Fatores de transcrição com homeodomínios da classe SoxB também desempenham um importante papel na manutenção de progenitores neurais por bloquearem a atividade de proteínas neurogênicas bHLH. Portanto, a diferenciação de neurônios requer um escape da atividade de proteínas REST/NRSF e SoxB.

A migração neuronal estabelece a organização laminar do córtex cerebral

O córtex cerebral de mamíferos desenvolve-se em três estágios principais: pré-placa, placa cortical e, finalmente, padrão laminar maduro. Precursores neurais na zona ventricular da pré-placa diferenciam-se em neurônios que migram ao longo das fibras gliais radiais antes de se estabelecerem

Supressor de *hairless*
Amplificador de *split*
Achaete-scute
Delta
Notch

A

B

C

Torna-se um precursor neuronal

Torna-se uma célula de suporte

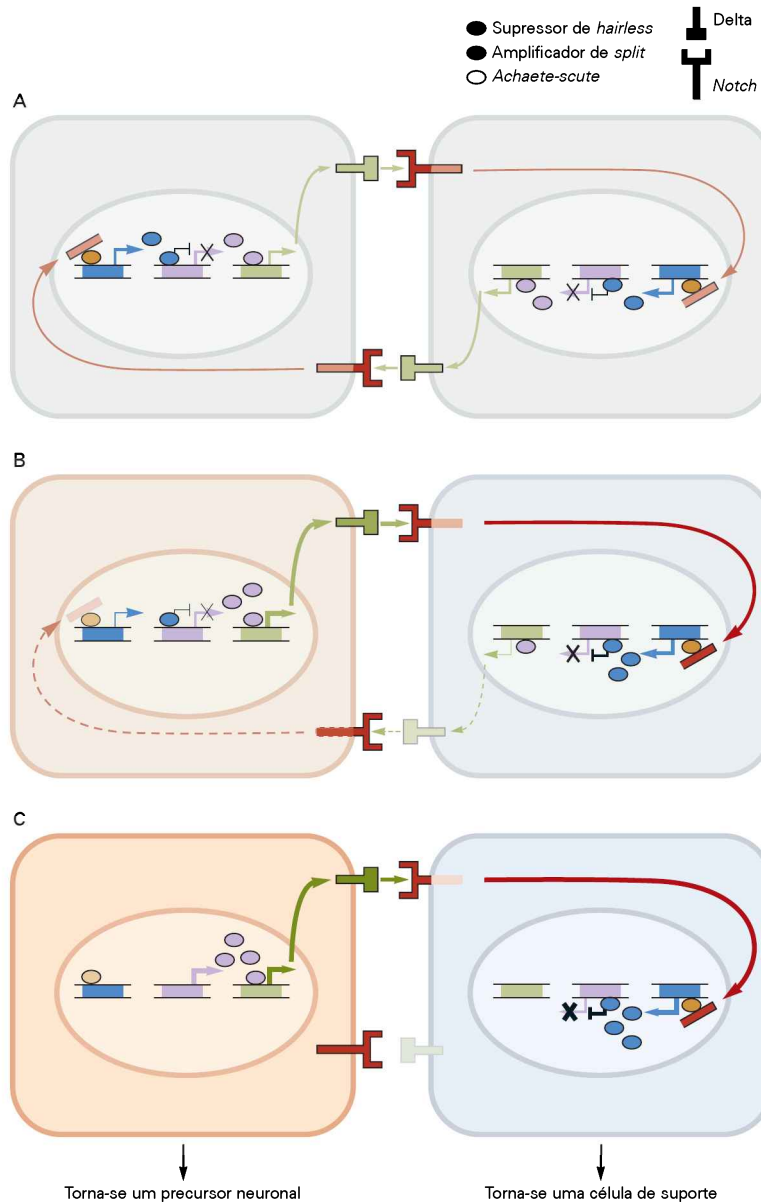



Figura 53-3 Delta age como um ligante para *notch* e determina o destino neuronal.

A. No início da interação entre duas células, o ligante delta conecta-se ao receptor *notch*. Delta e *notch* são expressos em níveis semelhantes em cada célula e, portanto, sua força inicial de sinalização é igual.

B. Um pequeno desequilíbrio na força de sinalização delta-*notch* quebra a simetria da interação. Neste exemplo, a célula à esquerda fornece um sinal delta ligeiramente maior, ativando assim a sinalização *notch* com maior intensidade na célula à direita. Pela ligação de delta, o domínio citoplasmático de *notch* é clivado para formar um fragmento proteolítico chamado *notch*-Intra, que entra no núcleo da célula e inicia uma cascata de transcrição hélice-alça-hélice básica (bHLH) que regula o nível de expressão de delta. *Notch*-Intra forma um complexo transcricional com uma proteína bHLH, a proteína supressora de *hairless**, o qual liga e ativa o gene de uma segunda proteína bHLH, amplificador de *split*. Uma vez ativado, o amplificador de *split* liga-se e reprime a expressão de genes que codifica outras proteínas bHLH, *achaete-scute*. A atividade dessas proteínas promove a expressão de delta. Então, pela repressão de *achaete-scute*, o amplificador de *split* diminui a ativação transcricional do gene *delta* e a produção da proteína delta consequentemente. Isso diminui a capacidade da célula à direita de ativar a sinalização *notch* da célula à esquerda.

C. Uma vez que tenha sido reduzido o nível de sinalização *notch* na célula à esquerda, o supressor de *hairless* não mais ativa o amplificador de *split*, e o nível de expressão de *achaete-scute* aumenta, resultando no incremento da expressão de delta e na subsequente ativação da sinalização *notch* na célula à direita. Dessa forma, uma pequena desigualdade inicial na sinalização delta-*notch* é rapidamente amplificada até atingir uma marcada assimetria no nível de ativação de *notch* nas duas células. No sistema nervoso central de mamíferos, as células com elevado nível de ativação *notch* são impedidas de se tornarem neurônios e dirigidas a outros destinos, enquanto as células com baixo nível de ativação *notch* se tornam neurônios.

* N. de R.T. *Hairless* é uma proteína cuja mutação faz com que a *Drosophila* apresente uma redução no número de pelos (órgãos dos sentidos), daí seu nome. Essa proteína também interage com a proteína supressora de *hairless* (citada no texto), interferindo em sua função de efetor transcricional.

Célula-tronco

Progenitor glial

Progenitor neuronal

Precursor de oligodendrócitos

Sinal *notch* inibe

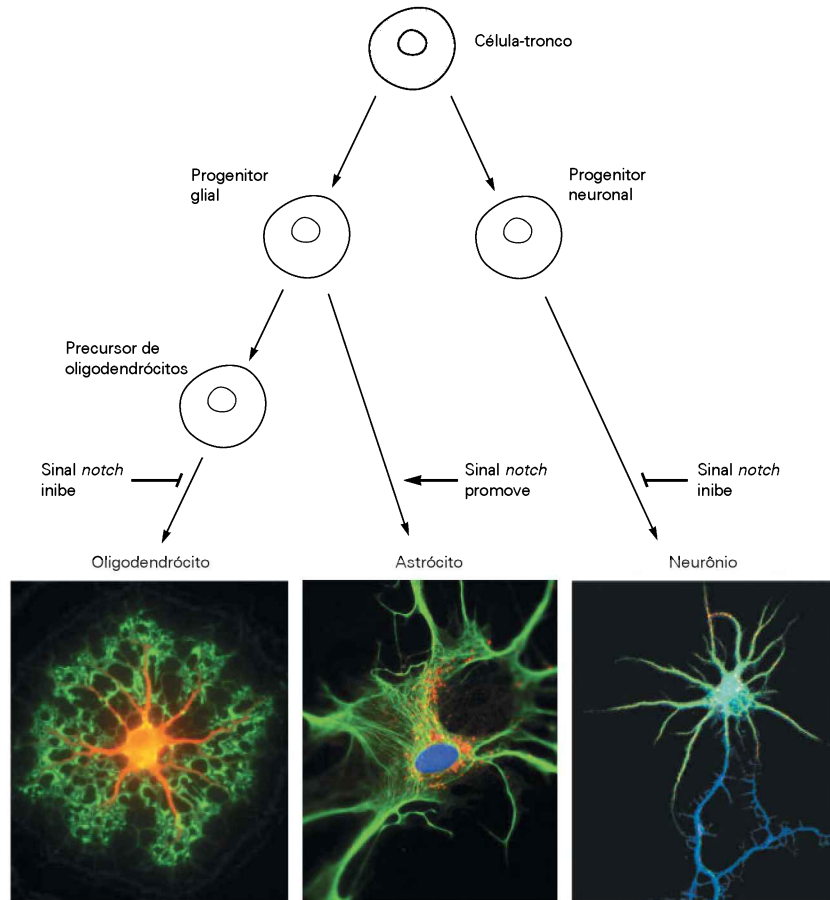
Sinal *notch* promove

Sinal *notch* inibe

Oligodendrócito

Astrócito

Neurônio

Figura 53-4 A sinalização *notch* regula o destino das células no córtex cerebral em desenvolvimento. A sinalização *notch* tem diversos papéis na diferenciação celular no córtex cerebral em desenvolvimento. A ativação da sinalização *notch* em células progenitoras gliais resulta em diferenciação para astrócitos e na inibição da diferenciação para oligodendrócitos (via à esquerda). A sinalização *notch* também inibe a diferenciação de células progenitoras neuronais em neurônios (via à direita). (A foto da esquerda foi reproduzida, com permissão, de David H. Rowitch; a foto do meio foi reproduzida, com permissão, de Edward Nyatia e Dirk Michael Lang/SA Science Lens Competition (SAASTA); a foto da direita foi reproduzida, com permissão, de Masatoshi Takeichi, Riken Center for Developmental Biology.)

na placa cortical. Essas células migratórias dividem a pré-placa em uma subplaca e uma zona marginal (Figura 53-5).

Uma vez dentro da placa cortical, neurônios tornam-se organizados em camadas bem definidas. O estabelecimento do posicionamento em camadas dos neurônios está precisamente correlacionado com seu *nascimento*, ou seja, o período no qual uma célula precursora sofre seu ciclo final de divisões e origina um neurônio pós-mitótico. Células que migram a partir da zona ventricular e deixam de fazer o ciclo celular em estágios anteriores originam neurônios que se estabelecem nas camadas mais profundas do córtex. Células que deixam de realizar o ciclo celular em estágios progressivamente posteriores migram distâncias mais longas, ultrapassando os neurônios nascidos anteriormente, até se estabelecerem em camadas mais superficiais do córtex. Dessa forma, o estabelecimento de camadas no córtex cerebral segue uma regra: primeiro, o interior e, por último, a porção exterior (Figura 53-6A).

A ruptura dos programas de migração e de estabelecimento dos neurônios corticais responde por muitas das patologias corticais humanas (Figura 53-6C, D). Na *lisencefalia* (do grego, encéfalo que se perde, referindo-se a uma característica com menos dobras da superfície cortical em pacientes com esse distúrbio), neurônios deixam a zona ventricular, mas falham em completar a migração dentro da placa cortical. Como resultado, o córtex maduro em geral é reduzido de seis para quatro camadas corticais; além disso, o arranjo dos neurônios dentro das camadas remanescentes é desordenado. Ocasionalmente, a lisencefalia é acompanhada pela presença de um grupo adicional de neurônios na substância branca subcortical. Pacientes com lisencefalia devido a mutações nos genes *Lis1* e *doblecortina* com frequência sofrem de deficiência mental grave e epilepsia intratável. As proteínas Lis1 e doblecortina aparentemente localizam-se nos microtúbulos, sugerindo que estejam envolvidas no movimento nuclear dependente de microtúbulos; entretanto sua função precisa na migração neuronal ainda necessita ser esclarecida.

Mutações que desregulam a via de sinalização da reelina rompem os estágios finais da migração neuronal através da subplaca cortical. A reelina é uma proteína de matriz extracelular que é secretada a partir das células de Cajal-Retzius, uma classe de neurônios encontrada na pré-placa e na zona marginal. Sinais a partir dessas células são cruciais para a migração de neurônios corticais. Em camundongos, a falta de reelina ocasiona uma falha no desprendimento dos neurônios da plataforma glial radial, causando um estacionamento abaixo da placa cortical, desobedecendo a regra da migração celular em que o interior migra para fora. Como consequência, a distribuição normal das células em camadas é invertida e a zona marginal é perdida. A reelina age por meio de receptores localizados na superfície celular, incluindo os receptores 2 de ApoE e os receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL). A ligação da reelina a esses receptores ativa uma proteína intracelular, a Dab1, que realiza a transdução de sinal da

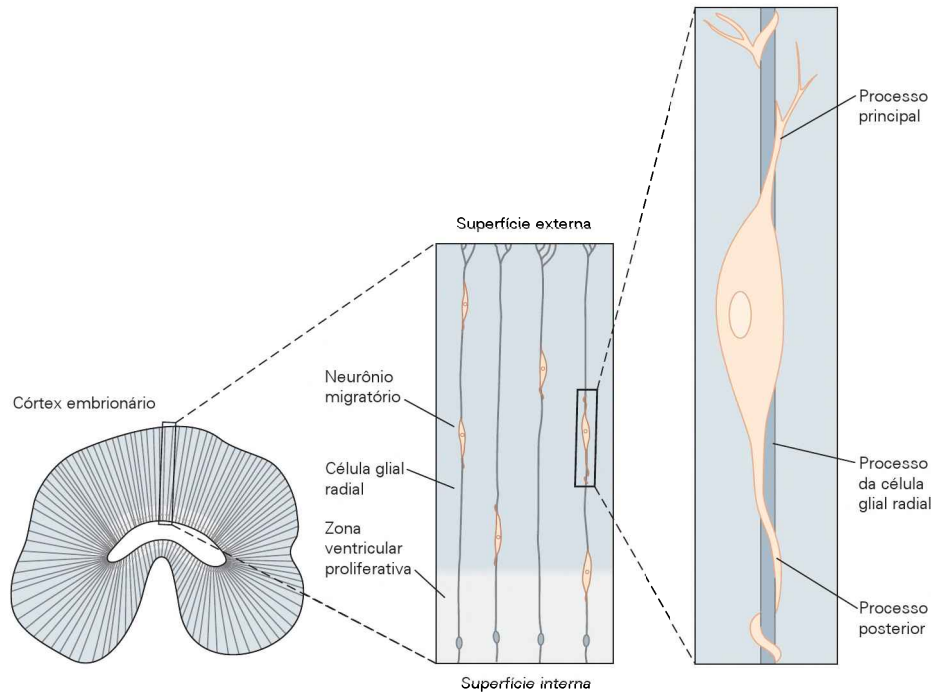



Figura 53-5 Os Neurônios migram ao longo das células gliais radiais. Após sua geração a partir de células gliais radiais, os neurônios recém-gerados no córtex cerebral embrionário estendem um processo principal que envolve o eixo da célula glial radial, usando assim a célula glial radial como um arcabouço (uma plataforma para sua migração) durante sua migração da zona ventricular até a superfície pial do córtex.

reelina. Além disso, proteínas de adesão celular, similares à caderina, também podem estar envolvidas na transdução de sinal da reelina. Não é surpreendente que a perda de proteínas da via de transdução de sinal da reelina produza fenótipos migratórios similares.

Neurônios centrais migram ao longo de células gliais e axônios para atingirem sua posição final

A migração de neurônios segue um dos três principais programas, denominados migrações *radial*, *tangencial* e *livre*. Na migração radial, os neurônios centrais movem-se ao longo de processos não ramificados das células gliais radiais. Na migração tangencial, os neurônios centrais utilizam os tratos axonais como guia. Já a migração livre ocorre no sistema nervoso periférico sem os tratos da glia radial ou dos axônios.

As células gliais funcionam como uma plataforma na migração radial

Estudos anatômicos clássicos do desenvolvimento cortical do encéfalo de primatas na década de 1970 evidenciaram que neurônios gerados na zona ventricular migram para suas posições de estabelecimento ao longo de uma via composta por fibras gliais radiais. Células gliais radiais servem como plataforma primária para a migração neuronal radial. Seus corpos celulares estão localizados próximos à superfície ventricular e originam fibras alongadas que atravessam a parede do cérebro em desenvolvimento. Cada célula glial radial apresenta um terminal basal na zona ventricular na superfície apical e processos que terminam em múltiplos terminais na superfície pial do encéfalo (Figura 53-5). A plataforma glial radial é especialmente importante no desenvolvimento do córtex de primatas, onde neurônios necessitam migrar longas distâncias à medida que a parede cerebral se expande.

Em sua maioria, as células gliais radiais são estruturas transitórias; como foi observado, elas originam neurônios e, por fim, diferenciam-se em astrócitos. Uma única plataforma de células gliais radiais pode suportar a migração de até 30 gerações de neurônios corticais.

Quais forças e moléculas impulsionam a migração neuronal sobre as células gliais radiais? Após um neurônio concluir o ciclo celular, seu processo principal se envolve ao redor do eixo da célula glial radial e seu núcleo transloca-se dentro do citoplasma do processo principal. Apesar do processo principal do neurônio em migração estender-se lenta e constantemente, o núcleo move-se de maneira intermitente, passo a passo, em função do arranjo complexo do citoesqueleto. Uma rede microtubular forma um invólucro em torno do núcleo, e o movimento do núcleo depende de uma estrutura similar ao centrossoma, chamada de *corpo basal*, que projeta um sistema de microtúbulos dentro do processo principal, fornecendo o conduto para o movimento nuclear (Figura 53-7A). Defeitos na migração neuronal resultantes da perda de *Lis1* ou *doblecortina* (Figura 53-6) refletem o papel crítico desses genes na função e na organização microtubular.

A migração neuronal junto à glia radial também envolve interações de adesão entre as células. Receptores para adesão, como integrinas, promovem a extensão neuronal sobre as células gliais radiais. A migração de neurônios ao

A Células corticais seguem um padrão de migração "interior-primeiro,exterior-depois"

ZM
PC
ZV

B Tipo selvagem (final)

C Mutante em *reelina*

D Mutante em *doblecortina*

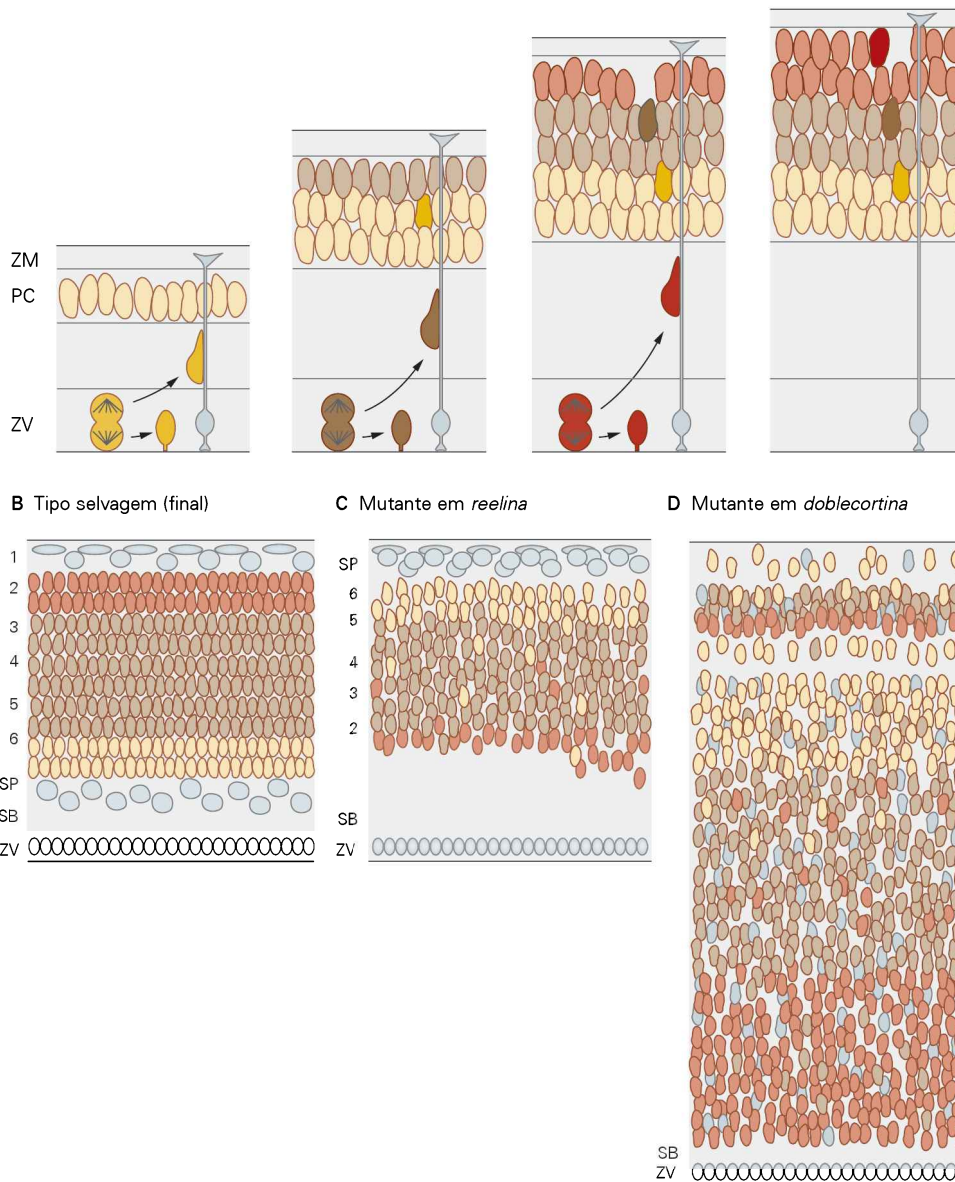



Figura 53-6 A migração de neurônios no córtex cerebral é responsável pela organização laminar do córtex. (Modificada, com permissão, de Olsen e Walsh, 2002.)

A. Durante o desenvolvimento cortical normal, os neurônios utilizam as células gliais radiais como plataforma migratória para entrarem na placa cortical. Assim que se aproximam da superfície pial, os neurônios interrompem a migração e desprendem-se das células gliais radiais. (**PC**, placa cortical; **ZM**, zona marginal; **ZV**, zona ventricular.)

B. Um padrão de ordenação da migração neuronal de dentro para fora resulta na formação de seis camadas neuronais no córtex cerebral maduro, arranjadas entre a substância branca (**SB**) e a subplaca (**SP**).

C. No camundongo mutante *reeler* sem a proteína reelina funcional, a distribuição das camadas de neurônios na placa cortical é gravemente perturbada e parcialmente invertida. Além disso, a placa cortical inteira desenvolve-se abaixo da subplaca.

D. Nos mutantes *doblecortina* (*dcx*), o córtex fica mais espesso, os neurônios perdem a característica de camadas distintas, e algumas camadas contêm poucos neurônios. Uma desordem similar é observada em mutantes *Lis1*, que causa certas formas de lisencefalia em seres humanos.

longo da fibra glial é, contudo, diferente da extensão axonal dirigida pelos cones de crescimento (ver Capítulo 54). Na migração neuronal, o processo principal é desprovido dos filamentos de actina estruturados que caracterizam os cones de crescimento e parece mais um dendrito em extensão, uma inferência feita primeiro por Santiago Ramon y Cajal.

O trato axonal serve como uma plataforma para a migração tangencial

O segundo mecanismo relevante de translocação neuronal no desenvolvimento encefálico é a migração tangencial. Essa forma de migração é utilizada para preencher regiões distintas do sistema nervoso e pode ter evoluído

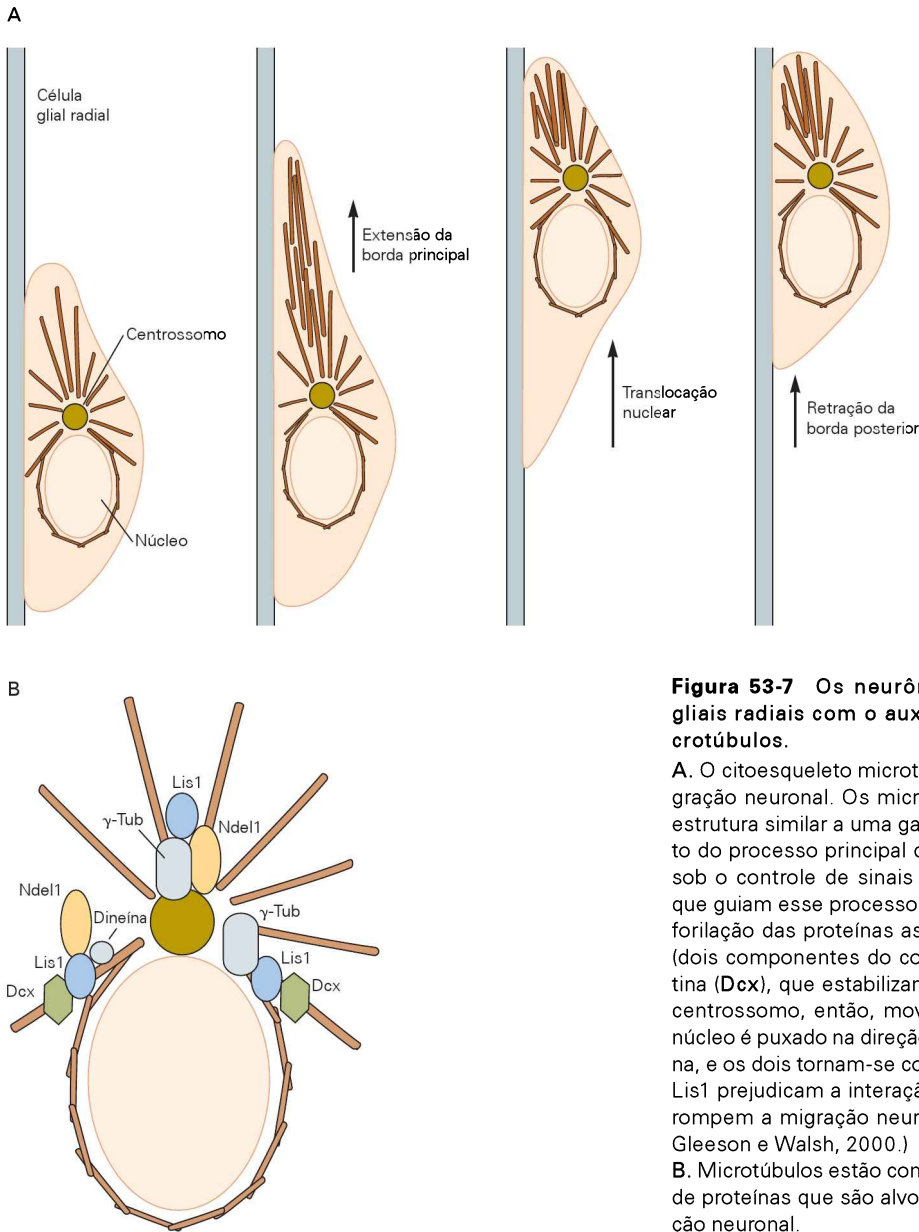



Figura 53-7 Os neurônios migram ao longo das células gliais radiais com o auxílio de motores associados aos microtúbulos.

A. O citoesqueleto microtubular tem um importante papel na migração neuronal. Os microtúbulos circundam o núcleo em uma estrutura similar a uma gaiola. A migração envolve o alongamento do processo principal do neurônio na direção do movimento, sob o controle de sinais extracelulares de atração e repulsão, que guiam esse processo. Esses sinais regulam o estado de fosforilação das proteínas associadas a microtúbulos Ndel1 e Lis1 (dois componentes do complexo motor dineína) e de doblecortina (**Dcx**), que estabilizam os microtúbulos do citoesqueleto. O centrossomo, então, move-se dentro do processo alongado, o núcleo é puxado na direção do centrossomo pelo complexo dineína, e os dois tornam-se conectados. Distúrbios de Dcx, Ndel1 ou Lis1 prejudicam a interação entre núcleo e centrossomo e interrompem a migração neuronal. (Modificada, com permissão, de Gleeson e Walsh, 2000.)

B. Microtúbulos estão conectados ao centrossomo por uma série de proteínas que são alvo de alterações em distúrbios da migração neuronal.

como um mecanismo para aumentar a complexidade dos circuitos neuronais. O substrato celular principal parece ser tratos axonais preexistentes que conectam regiões de geração neuronal com a posição final de estabelecimento dos neurônios. No córtex em desenvolvimento, os axônios de neurônios corticais de projeção atingem a cápsula interna, enquanto neurônios migratórios começam a entrar no neocórtex; nessa intersecção, neurônios imigrantes ficam firmemente associados aos feixes de axônios que deixam o córtex.

Os neurônios que usam a migração tangencial seguem vias precisas de deslocamento e de estabelecimento. Isso pode ser facilmente observado no telencéfalo ventral, o qual contém dois sítios principais de produção neuronal, as eminências gangliônicas lateral e medial. Alguns dos neurônios gerados nessa região são destinados a ocupar os núcleos da base. A migração tangencial dos neurônios dessas estruturas ventrais também supre o córtex cerebral, o hipocampo e o bulbo olfatório com interneurônios.

Neurônios gerados na eminência gangliônica medial migram tangencialmente e se estabelecem no neocórtex, onde originam várias populações de interneurônios, incluindo neurônios de Cajal-Retzius. Desse modo, neurônios corticais originam-se de duas fontes: neurônios excitatórios a partir da zona ventricular cortical e interneurônios a partir da eminência gangliônica medial. Em contraste, neurônios gerados na eminência gangliônica lateral migram rostralmente e fornecem os interneurônios granulares e periglomerulares do bulbo olfatório (Figura 53-8). Nessa corrente migratória rostral, neurônios utilizam neurônios vizinhos como substratos para a migração (cadeia de migração). Por sua vez, no encéfalo adulto, os neurônios que seguem a corrente migratória rostral se originam na zona subventricular do estriado.

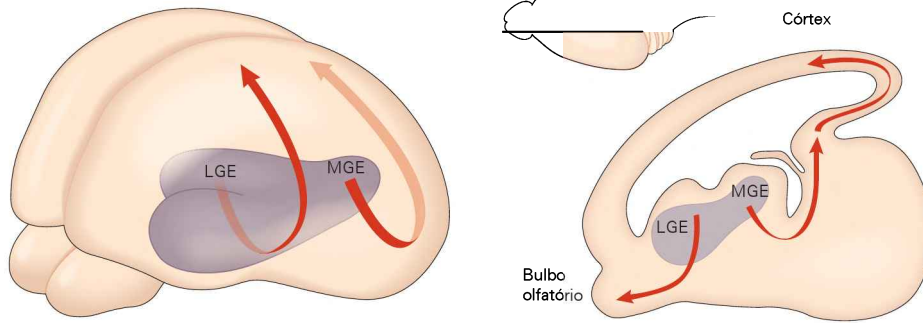



Figura 53-8 Os interneurônios gerados no telencéfalo ventral migram tangencialmente para o córtex cerebral. Os neurônios gerados na eminência gangliônica medial (**MGE**, de *medial ganglionic eminence*) migram tangencialmente e se estabelecem no neocórtex. Na chegada, eles dão origem a interneurônios, incluindo neurônios de Cajal-Retzius. Os neurônios gerados na eminência gangliônica lateral (**LGE**, de *lateral ganglionic eminence*) migram rostralmente e fornecem os interneurônios granulares e periglomerulares do bulbo olfatório. Os neurônios que migram para o bulbo olfatório utilizam células migratórias vizinhas como substratos para a migração (um processo chamado de migração em cadeia). (Adaptada de Rallu, Corbin e Fishell, 2002.)

Fatores de transcrição controlam as características dos neurônios da eminência gangliônica e garantem sua migração tangencial. As proteínas homeodomínio Dlx1 e Dlx2 são expressas pelas células nas eminências gangliônicas. Em camundongos sem a atividade Dlx1 e Dlx2, a perturbação da migração neuronal leva a uma profunda redução no número de interneurônios GABAérgicos no córtex. De forma similar, em camundongos sem o gene que codifica o fator de transcrição homeodomínio Gsh2, a corrente migratória rostral é rompida e o aparecimento de interneurônios no bulbo olfatório é retardado.

A migração de células da crista neural no sistema nervoso periférico não depende de uma plataforma

O sistema nervoso periférico origina-se de células-tronco da crista neural, um pequeno grupo de células neuroepiteliais na periferia do tubo neural e do ectoderma epidérmico. Logo após sua indução, células da crista neural são transformadas de células epiteliais em células mesenquimais e começam a se dissociar do tubo neural. Elas então migram para diversos locais ao longo do corpo. A migração das células da crista neural não depende de plataformas (p. ex., células gliais radiais ou tratos axonais preexistentes), sendo então chamada de migração livre. Essa forma de migração neuronal requer modificações citoarquitetônicas e de adesão celular, diferindo da maioria dos eventos migratórios no sistema nervoso central.

A sinalização desencadeada pela proteína morfogenética óssea (BMP, de *bone morphogenetic protein*) é crucial para a indução da crista neural (ver Capítulo 52), bem como para a migração das células dessa crista. A exposição de células epiteliais neurais às BMPs desencadeia modificações que convertem células epiteliais a um estado mesenquimal, causando um desprendimento dessas células a partir do tubo neural e migração para a periferia. As BMPs desencadeiam modificações nas células da crista neural pela indução da expressão de fatores de transcrição, em especial as proteínas dedos de zinco snail, slug e twist, as quais têm um papel conservado na promoção da transição de epitelial para mesenquimal. Esses fatores de transcrição dirigem a expressão de proteínas que regulam as propriedades do citoesqueleto, bem como de enzimas que degradam proteínas da matriz extracelular. Essas enzimas habilitam as células da crista neural a quebrar a membrana basal que circunda o epitélio do tubo neural, permitindo que elas ingressem em sua jornada mimgratória até a periferia.

Assim que as células da crista neural começam a se dissociar, a expressão de moléculas de adesão celular modifica-se. Alterações na expressão de proteínas de adesão, em especial caderinas, permitem que as células da crista neural percam seus contatos de adesão com células do tubo neural e comecem então o processo de dissociação. Células da crista neural também começam a expressar integrinas, receptores para proteínas de matriz extracelular, como lamininas e colágenos, que são observados ao longo das vias periféricas de migração.

A primeira estrutura encontrada pelas células migratórias da crista neural são somitos, células epiteliais que posteriormente dão origem a músculo e cartilagem. Células da crista neural atravessam a metade anterior de cada somito, mas evitam a metade posterior (Figura 53-9). A canalização rostral da migração das células da crista neural é imposta pelas proteínas efrina B, que estão concentradas na metade posterior de cada somito. As efrinas funcionam como um sinal repelente que interage com os receptores tirosina-quinase da classe EphB nas células da crista neural para prevenir sua invasão. As células da crista neural que permanecem dentro do esclerótomo anterior dos somitos se diferenciam em neurônios sensoriais dos gânglios da raiz dorsal; aquelas que migram em torno da região dorsal do somito se aproximam da pele e dão origem aos melanócitos.

A diferenciação das células da crista neural em neurônios do gânglio da raiz dorsal é iniciada no momento em que as células migram a partir do tubo neural e depende de uma exposição precoce aos sinais Wnt secretados do tubo neural dorsal e dos somitos, bem como da expressão do fator bHLH neurogenina. Em contrapartida, aquelas células da crista neural que seguem uma via migratória mais medial e ventral são expostas às BMPs secretadas a partir

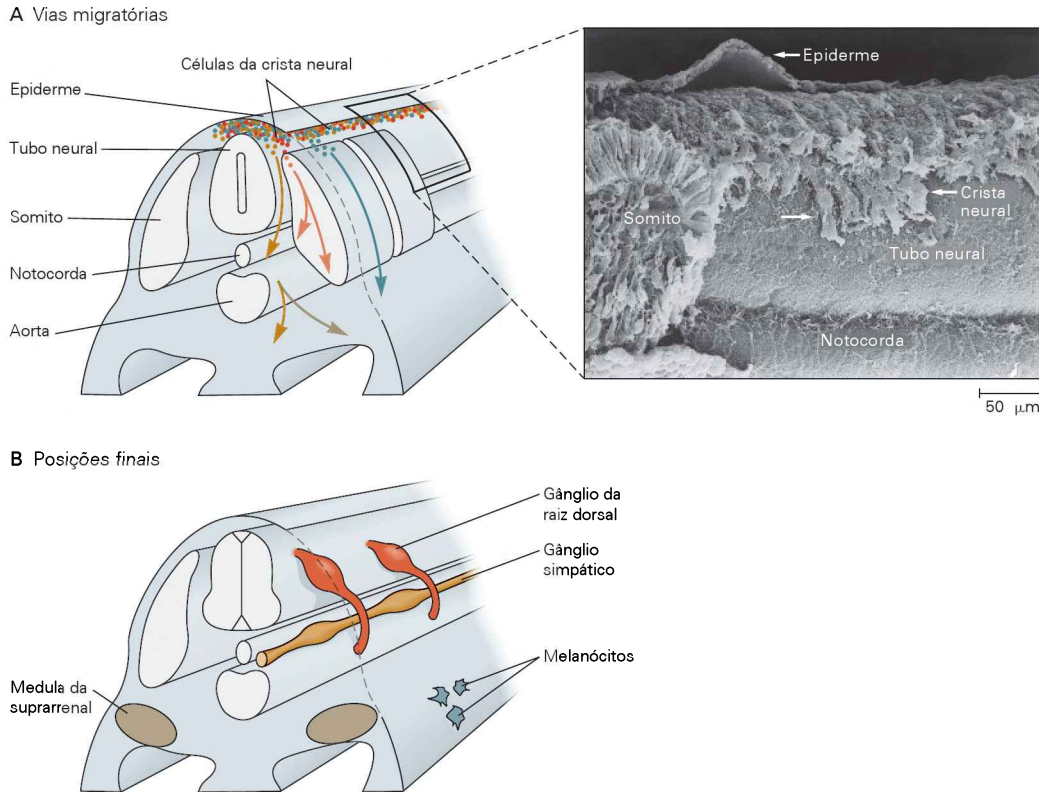



Figura 53-9 Migração de células da crista neural no sistema nervoso periférico.

A. Uma secção transversal através da parte média do tronco de um embrião de pinto mostra as principais vias das células da crista neural. Algumas células migratórias migram ao longo de uma via superficial, logo abaixo do ectoderma, e diferenciam-se em células pigmentares da pele. Outras migram ao longo de uma via mais profunda, que as leva através dos somitos, onde se juntam para formar os gânglios sensoriais da raiz dorsal. Ainda outras migram entre o tubo neural e os somitos, passando pela aorta dorsal. Essas células se diferenciam em gânglios simpáticos e medula da suprarrenal. A micrografia eletrônica de varredura mostra células da crista neural migrando para longe da superfície dorsal do tubo neural do embrião de pinto. (Micrografia, usada com permissão, cortesia de K. Tosney.)

B. Posições finais de estabelecimento das células da crista neural após terem completado suas migrações e sofrido diferenciação.

da aorta dorsal e se desenvolvem como neurônios simpáticos que adquirem um fenótipo noradrenérgico. As BMPs promovem a diferenciação de neurônios noradrenérgicos por induzirem a expressão de uma variedade de fatores de transcrição que incluem a proteína bHLH Mash1, a proteína homeodomínio Phox2 e a proteína dedos de zinco Gata2 (Figura 53-10).

O fenótipo do neurotransmissor de um neurônio é plástico

Os neurônios continuam o desenvolvimento após terem migrado para suas posições finais, e nenhum aspecto de sua diferenciação é mais importante do que a escolha do neurotransmissor químico. A via migratória que as células da crista neural seguem até atingirem seu local final expõe as células a sinais ambientais que têm papel crucial na determinação do fenótipo do neurotransmissor.

O fenótipo do transmissor de um neurônio periférico é influenciado por sinais originados do alvo neuronal

O fenótipo do transmissor dos neurônios autonômos é plástico, e o fenótipo do transmissor final é determinado em parte pelo órgão terminal inervado. A maioria dos neurônios simpáticos usa noradrenalina como seu transmissor primário. Entretanto, aqueles que inervam glândulas sudoríparas exócrinas na planta do pé usam acetilcolina; ainda assim, esses neurônios expressam noradrenalina no momento em que primeiro inervam as glândulas sudoríparas da pele. Somente após seus axônios terem contatado a glândula sudorípara é que eles param de sintetizar noradrenalina e começam a produzir acetilcolina.

Quando as glândulas da planta do pé de um rato recém-nascido são transplantadas para uma região que normalmente é inervada por neurônios simpáticos noradrenérgicos, o neurônio que faz sinapse com tais glândulas adquire propriedades de transmissor colinérgico, indicando que as células da glândula sudorípara secretam fatores que induzem propriedades colinérgicas em neurônios simpáticos.

Vários fatores secretados acionam a alteração do fenótipo noradrenérgico para o colinérgico em neurônios simpáticos. As glândulas sudoríparas secretam um coquetel de citocinas similares à interleucina-6, em especial cardiotrofina-1, fator inibitório de leucemia e fator neurotrófico ciliar. Vários aspectos do metabolismo neuronal que estão

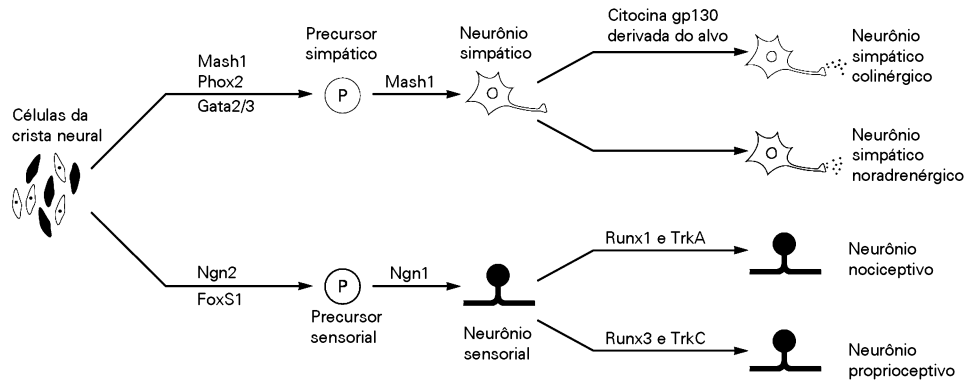



Figura 53-10 Células da crista neural diferenciam-se em neurônios simpáticos e sensoriais. Os destinos neuronais das células da crista neural do tronco são controlados pela expressão de fatores de transcrição. A expressão da proteína bHLH Mash1 direciona as células da crista neural ao longo de uma via neuronal simpática. Neurônios simpáticos podem adquirir fenótipos de transmissor noradrenérgico ou colinérgico, dependendo das células-alvo que inervam e do nível de sinalização da citocina gp130 (ver Figura 53-11). Duas proteínas bHLH, neurogenina-1 e 2, direcionam as células da crista neural ao longo de uma via neuronal sensorial. Neurônios sensoriais que expressam o fator de transcrição Runx1 e o receptor tirosina-quinase TrkA se tornam nociceptores, enquanto aqueles que expressam Runx3 e TrkC se tornam proprioceptores.

ligados à síntese e à liberação de transmissores são controlados por esses fatores. Os neurônios param de produzir os grânulos grandes de núcleo denso, característicos de neurônios noradrenérgicos, e começam a produzir as vesículas pequenas eletrotranslúcidas, típicas de neurônios colinérgicos (Figura 53-11).

O fenótipo do transmissor de um neurônio central é controlado por fatores de transcrição

Os neurônios situados no sistema nervoso central usam dois neurotransmissores principais. O aminoácido L-glutamato é o principal transmissor excitatório, e o GABA é o principal transmissor inibitório. Programas moleculares distintos são usados para estabelecer o fenótipo do neurotransmissor em diferentes regiões do encéfalo e classes neuronais. Será ilustrada a estratégia geral utilizada para determinar o fenótipo do aminoácido neurotransmissor, com foco nos neurônios do córtex cerebral e cerebelo.

O córtex cerebral contém neurônios piramidais glutamatérgicos que são gerados dentro da placa cortical e dependem dos fatores bHLH neurogenina-1 e neurogenina-2 para sua diferenciação. Em contraste, como discutido anteriormente neste capítulo (ver "O trato axonal serve como uma plataforma para a migração tangencial"), a maioria dos interneurônios inibitórios GABAérgicos migra para o córtex a partir das eminências gangliônicas, e seu caráter de conter o transmissor inibitório é especificado pela proteína bHLH Mash1 (Figura 53-12A), assim como pelas proteínas Dlx1 e Dlx2.

De forma similar, o cerebelo contém diversas classes de neurônios inibitórios (neurônios de Purkinje, Golgi, células em cesta e estrelares) e duas classes de neurônios excitatórios (neurônios granulares e grandes neurônios nucleares cerebelares). Esses neurônios inibitórios e excitatórios têm diferentes origens; neurônios GABAérgicos derivam da zona ventricular, enquanto neurônios glutamatérgicos migram para o cerebelo a partir do lábio rômbico. A geração de neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos é controlada por dois diferentes fatores de transcrição bHLH, Ptf1a para neurônios inibitórios e Math-1 para neurônios excitatórios (Figura 53-12B). Esses fatores bHLH são expressos por células neuroepiteliais, mas não por neurônios maduros, sugerindo que a diferenciação em neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos seja iniciada antes da geração neuronal.

A sobrevivência de um neurônio é regulada por sinais neurotróficos originados do alvo desse neurônio

Nem todos os neurônios são destinados a sobreviver e, dessa forma, decisões relativas à vida ou à morte são aspectos do destino de um neurônio. O fato surpreendente e contraintuitivo é que a morte celular é pré-programada na maioria das células animais, incluindo os neurônios.

A hipótese do fator neurotrófico foi confirmada pela descoberta do fator de crescimento neural

O alvo de um neurônio é uma fonte-chave de fatores essenciais para sua sobrevivência. O papel crítico das células-alvo na sobrevivência neuronal foi descoberto em estudos do gânglio da raiz dorsal.

Na década de 1930, Samuel Detwiler e Viktor Hamburger descobriram que o número de neurônios sensoriais em embriões é aumentado se um membro em crescimento adicional for transplantado no campo-alvo e diminuído se o membro-alvo for removido. Na época, foi postulado que essas observações refletiam uma influência do membro sobre a proliferação e subsequente diferenciação dos precursores de neurônios sensoriais. Entretanto, na década de 1940, Rita Levi-Montalcini fez a surpreendente observação de que a morte neuronal não é simplesmente uma consequência de patologias ou manipulações experimentais, mas ocorre durante o programa normal de desenvolvimento embrionário. Dentro desse paradigma, Levi-Montalcini e Hamburger mostraram que a remoção de um membro leva a uma morte excessiva de neurônios sensoriais em vez de um decréscimo de sua produção.

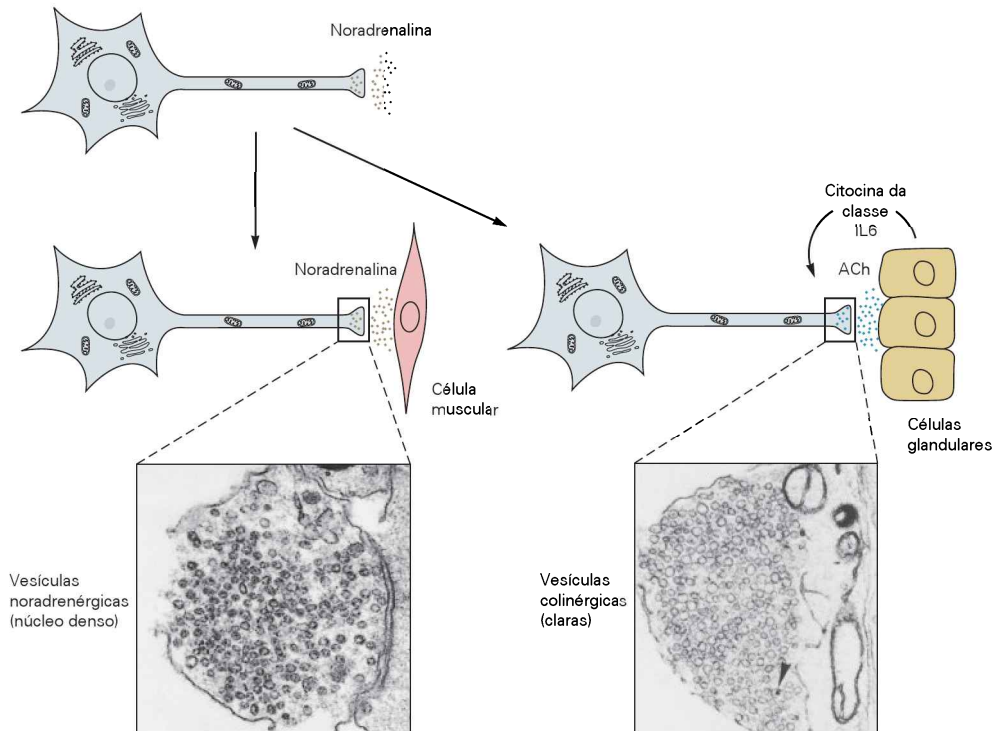



Figura 53-11 O alvo dos neurônios simpáticos determina o fenótipo neurotransmissor. Neurônios simpáticos são inicialmente especificados com um fenótipo transmissor noradrenérgico. A maioria dos neurônios simpáticos, incluindo aqueles que inervam as células do músculo cardíaco, retém esse fenótipo transmissor, e os seus terminais estão preenchidos com vesículas densas, nas quais a noradrenalina é armazenada. Contudo, neurônios simpáticos que inervam alvos como glândulas sudoríparas são induzidos a mudar para um fenótipo de transmissor colinérgico; seus terminais ficam preenchidos com pequenas vesículas claras, nas quais a acetilcolina (**ACh**) é armazenada. Glândulas sudoríparas direcionam a mudança no fenótipo transmissor pela secreção de membros da família das citocinas interleucina. Muitos membros dessa família, incluindo o fator inibidor de leucemia (**LIF**, de *leukemia inhibitory factor*) e o fator neurotrófico ciliar (**CNTF**, de *ciliary neurotrophic factor*), são indutores potentes do fenótipo colinérgico em neurônios simpáticos crescidos em cultura celular. (Micrografias reproduzidas com permissão; cortesia de S. Landis.)

Essas primeiras descobertas sobre a vida e a morte de neurônios sensoriais foram rapidamente estendidas para neurônios do sistema nervoso central. Hamburger observou que aproximadamente metade de todos os neurônios motores gerados na medula espinal morre durante o desenvolvimento embrionário. Além disso, em experimentos similares àqueles realizados com o gânglio sensorial, Hamburger descobriu que a morte de neurônios motores poderia ser aumentada pela remoção de um membro e reduzida pela adição de um membro extra (Figura 53-13). Essas observações indicam que sinais originados de células-alvo são cruciais para a sobrevivência de neurônios, tanto no sistema nervoso central como no periférico. Atualmente, sabe-se que o fenômeno de superprodução neuronal, seguido por uma fase de morte neuronal, ocorre na maioria das regiões do sistema nervoso de vertebrados. O bloqueio da atividade neuromuscular com fármacos como o curare também reduz o nível de morte de neurônios motores (Figura 53-13).

As primeiras descobertas de Levi-Montalcini e Hamburger forneceram os fundamentos para a *hipótese do fator neurotrófico*. O cerne dessa hipótese é que células-alvo do neurônio ou próximas a ele secretam pequenas quantidades de nutrientes essenciais ou fatores tróficos, e que a captura desses fatores pelos terminais nervosos é necessária para a sobrevivência neuronal (Figura 53-14). Essa hipótese foi confirmada de modo notável na década de 1970 quando Levi-Montalcini e Stanley Cohen purificaram, no começo de 1970, a proteína conhecida atualmente como fator de crescimento neural (NGF, de *nerve growth factor*) e mostraram que ela é produzida por células-alvo e sustenta a sobrevivência de neurônios sensoriais e simpáticos *in vitro*. Além disso, foi observado que anticorpos neutralizantes, dirigidos contra o NGF, causam uma perda profunda de neurônios sensoriais e simpáticos *in vivo*.

As neurotrofinas são os fatores neurotróficos mais bem estudados

A descoberta do NGF encorajou a procura de outros fatores neurotróficos. Hoje é conhecida mais de uma dúzia de fatores secretados que promovem a sobrevivência neuronal. Os fatores neurotróficos mais bem estudados são relacionados ao NGF e são chamados de família de neurotrofinas.

Existem três principais neurotrofinas: o próprio NGF, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain derived neurotrophic factor*) e a neurotrofina-3 (NT-3). Outras classes de proteínas que promovem a sobrevivência

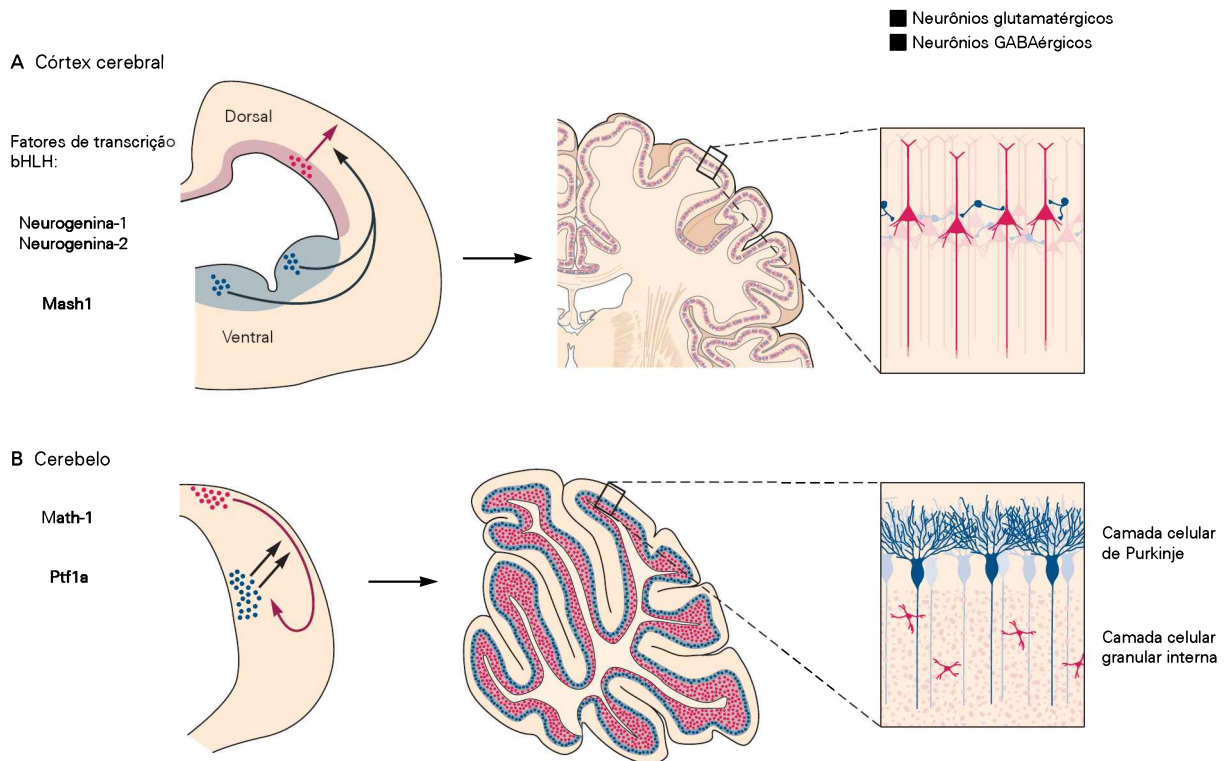



Figura 53-12 O fenótipo neurotransmissor de neurônios centrais é controlado por fatores de transcrição hélice-alça-hélice básicos.

A. No córtex cerebral, neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos derivam de diferentes zonas proliferativas e são diferenciados por distintos fatores de transcrição hélice-alça-hélice básicos (**bHLH**, *basic helix-loop-helix*). Neurônios piramidais glutamatérgicos derivam da zona ventricular cortical, e a sua diferenciação depende das atividades das neurogeninas-1 e 2. A diferenciação dos interneurônios GABAérgicos nas eminências gangliônicas do telencéfalo ventral depende da proteína bHLH Mash1. Esses neurônios migram dorsalmente para suprir o córtex cerebral com a maioria dos seus interneurônios inibitórios (ver Figura 53-8).

B. No cerebelo em desenvolvimento, neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos também derivam de diferentes zonas proliferativas e são especificados por fatores de transcrição bHLH. Células granulares glutamatérgicas migram para dentro do cerebelo a partir do lábio rômbico, estabelecem-se na camada granular interna (**IGL**, de *inner granular layer*) e são diferenciadas pela proteína bHLH Math-1. Neurônios GABAérgicos de Purkinje migram da zona proliferativa cerebelar profunda, estabelecem-se na camada celular de Purkinje (**PCL**, de *Purkinje cell layer*) e são diferenciados pela proteína bHLH Ptf1a.

neuronal incluem membros da família de fatores de crescimento transformante β, citocinas relacionadas à interleucina-6, fatores de crescimento de fibroblastos e até mesmo certos sinais indutores comentados anteriormente (BMPs e *hedgehogs*). Outros fatores neurotróficos, como os membros da família do fator neurotrófico derivado de célula glial (GDNF, de *glial cell line-derived neurotrophic factor*), são responsáveis pela sobrevivência de diversos tipos de neurônios sensoriais e simpáticos (Figura 53-15).

As neurotrofinas interagem com duas categorias principais de receptores, os receptores Trk e p75. Elas promovem sobrevivência e morte celular pela ativação de receptores Trk, sendo que a sinalização pelo receptor p75 promove a morte celular. A família Trk compreende três tirosinas-quinase transmembrana, chamadas TrkA, TrkB e TrkC, cada uma ocorrendo como um dímero (Figura 53-16).

Da mesma forma que outros receptores tirosina-quinase, a ligação da neurotrofina ao receptor Trk leva à sua dimerização e à fosforilação em resíduos específicos de tirosina em domínios intracelulares. Isso inclui a fosforilação da alça de ativação no domínio quinase, que garante uma mudança conformacional do receptor, e a fosforilação de resíduos de tirosina em outras regiões do receptor que servem como sítios de interação com proteínas adaptadoras. A ativação de receptores Trk promove a sobrevivência de neurônios e também aciona sua diferenciação. Essas respostas biológicas divergentes envolvem diferentes vias de sinalização intracelular: diferenciação neuronal, principalmente pela via da enzima proteína-quinase ativada por mitógenos (MAPK, de *mitogen-activated protein kinase*), e sobrevivência, principalmente pela via da fosfatidilinositol-3-quinase (Figura 53-17).

Em contrapartida à com a especificidade das interações com receptores Trk, todas as neurotrofinas se ligam ao receptor p75 (Figura 53-16). A ativação de p75 promove a sobrevivência neuronal pela via que envolve a ativação do fator NF-B. Na ausência de exposição a neurotrofinas, a ativação do receptor p75 promove a morte neuronal. O receptor p75 é um membro da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF, de *tumor necrosis factor*) e promove a morte celular pela ativação de proteases da família das caspases, o que será discutido a seguir.

Figura 53-13 A sobrevivência de neurônios motores depende de sinais fornecidos por seu alvo muscular.

O papel do alvo muscular na sobrevivência dos neurônios motores foi demonstrado por Viktor Hamburger em uma clássica série de experimentos realizados em embrião de pinto. (Adaptada, com permissão, de Purves e Lichtman, 1985.)

A. Um brotamento do membro foi removido de um embrião de pinto com 2,5 dias de idade, logo após a chegada dos nervos motores. Uma secção da medula espinal lombar, avaliada uma semana mais tarde, revelou que poucos neurônios motores sobreviveram no lado da medula espinal destituído do membro. O número de neurônios motores no lado contralateral (com o membro intacto) era normal.

B. Um broto extra de membro foi enxertado no lado de um membro preexistente antes do período normal de morte dos neurônios motores. Uma secção da medula espinal lombar, avaliada duas semanas mais tarde, mostrou um aumento do número de neurônios motores no lado com o membro adicional.

C. O bloqueio da atividade neuromuscular com a toxina curare, que bloqueia os receptores de acetilcolina, resgatou muitos neurônios motores que, de outra forma, morreriam. O curare pode agir pelo aumento da liberação de fatores tróficos a partir do músculo inativo.

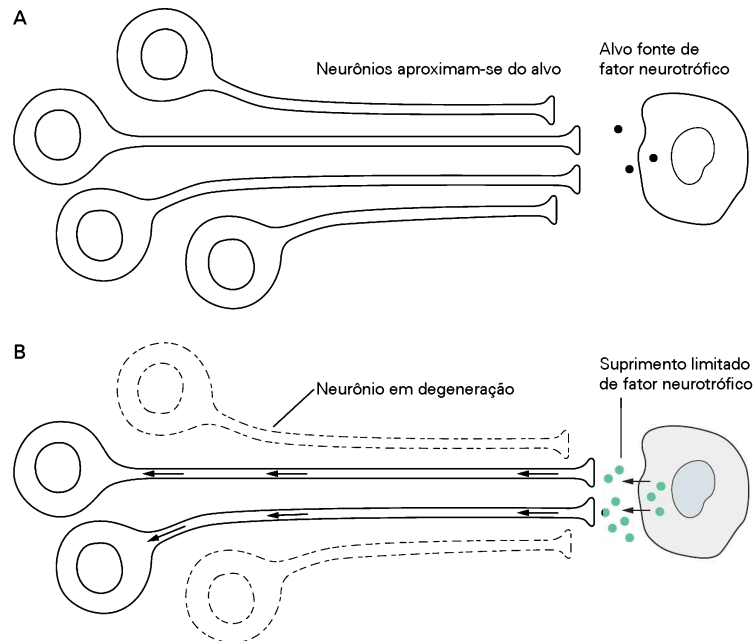
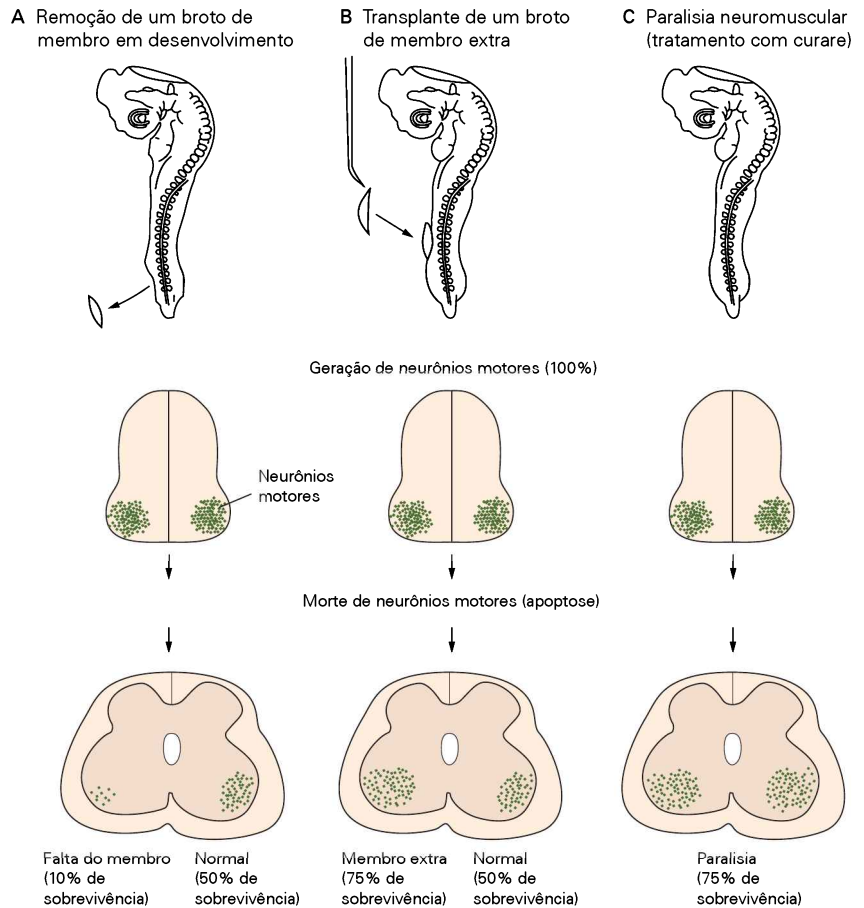



Figura 53-14 A hipótese do fator neurotrófico. (Adaptada, com permissão, de Reichardt e Farinas, 1997.)

A. Os neurônios estendem seus axônios até as células-alvo, as quais secretam baixos níveis de fatores neurotróficos. (Por questões de simplicidade, apenas uma célula-alvo é mostrada.) O fator neurotrófico liga-se a receptores específicos e é internalizado e transportado para o corpo da célula, onde promove a sobrevivência neuronal.

B. Os neurônios que não conseguem receber quantidades suficientes de fator neurotrófico morrem por meio de um programa de morte celular, denominado apoptose.

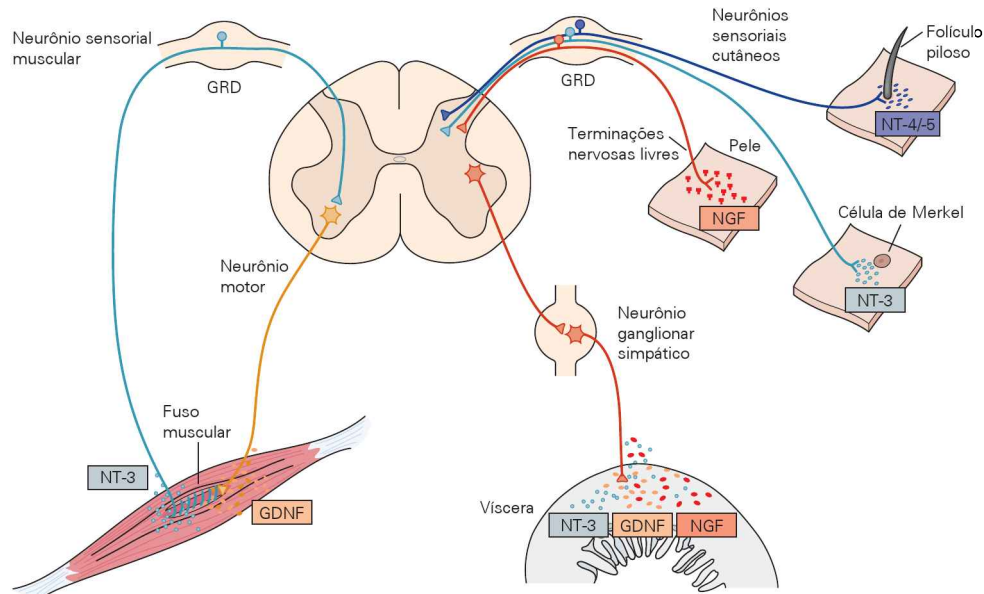



Figura 53-15 Diferentes fatores neurotróficos promovem a sobrevivência de populações distintas de neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD). Os neurônios sensoriais proprioceptivos que inervam os fusos musculares dependem da neurotrofina-3 (**NT-3**); os neurônios nociceptivos que inervam a pele dependem do fator de crescimento neural (**NGF**); os neurônios mecanoceptivos que inervam as células de Merkel dependem da neurotrofina-3, e aqueles que inervam os folículos pilosos dependem de neurotrofina-4 e 5 (**NT-4/5**). Os neurônios motores dependem do fator neurotrófico derivado de células da linhagem glial (**GDNF**) e de outros fatores. Os neurônios simpáticos dependem de NGF, NT-3 e GDNF. (Adaptada, com permissão, de Reichardt e Farinas, 1997.)

A sinalização da neurotrofina é enviada a partir do terminal axonal para o corpo celular do neurônio por um processo que envolve a internalização de um complexo neurotrofina ligado ao receptor Trk. O transporte retrógrado desse complexo ocorre em uma classe de vesículas endocíticas chamadas de endossomos sinalizadores. O transporte dessas vesículas dirige receptores Trk ativados para dentro de compartimentos celulares que são capazes de ativar vias de sinalização e programas transcricionais essenciais para a sobrevivência neuronal.

O quadro é mais complexo para neurônios do sistema nervoso periférico. A sobrevivência de neurônios motores, por exemplo, não depende de um único fator neurotrófico; diversas classes de neurônios motores requerem neurotrofinas, GDNF, proteínas similares à interleucina-6 expressas por células musculares ou células gliais periféricas. Assim, a sobrevivência dessa classe neuronal depende da exposição dos axônios a fatores neurotróficos locais.

Os fatores neurotróficos suprimem um programa de morte celular latente

Acreditava-se que os fatores neurotróficos promoviam a sobrevivência das células neurais por estimularem seu metabolismo de forma benéfica, justificando seu nome. Entretanto, agora é evidente que esses fatores suprimem um programa de morte latente em todas as células do corpo, incluindo os neurônios.

Essa via bioquímica pode ser considerada como um programa suicida. Uma vez ativado, as células morrem por *apoptose* (palavra de origem grega que significa o ato

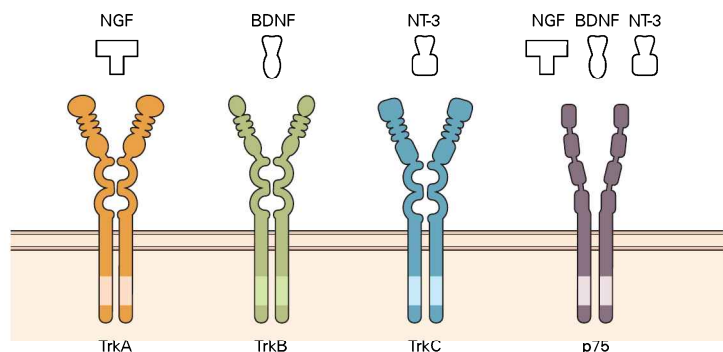



Figura 53-16 Neurotrofinas e seus receptores. Cada uma das três principais neurotrofinas interage com um diferente receptor tirosina-quinase (**Trk**) transmembrana. Além disso, todas as três neurotrofinas podem se ligar ao receptor de baixa afinidade para neurotrofina, o p75. (**BDNF**, fator neurotrófico derivado do encéfalo; **NGF**, fator de crescimento neural; **NT-3**, neurotrofina-3.) (Adaptada, com permissão, de Reichardt e Farinas, 1997.)

de cair): as células encolhem, bolhas aparecem, e condensação da cromatina e fragmentação do núcleo ocorrem. A morte celular do tipo apoptótica é distinta da *necrose*, que costuma resultar de dano traumático agudo e envolve lise da membrana celular sem ativação do programa de morte celular programada.

A primeira evidência de que a privação de fatores neurotróficos mate neurônios acionando um programa bioquímico surgiu de estudos que avaliavam a sobrevivência neuronal após a inibição da síntese de RNA e de proteínas. Foi observado que a exposição de neurônios simpáticos a inibidores da síntese proteica previne sua morte desencadeada pela remoção de NGF. Esses resultados sugerem que neurônios são sempre capazes de sintetizar proteínas letais e que o NGF previne a síntese dessas proteínas: neurotrofinas suprimem um programa de morte endógeno.

Informações importantes sobre a natureza bioquímica do programa de morte endógeno emergiram de estudos do nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Durante o desenvolvimento do *C. elegans*, um número preciso de células é gerado e um número fixo de células morre – esse número é similar de embrião para embrião. Essa observação incentivou uma avaliação dos genes que bloqueiam ou aumentam a morte celular, levando à identificação dos genes de morte celular (*ced*, de *cell death*). Dois desses genes, *ced-3* e *ced-4*, são necessários para a morte de neurônios; na ausência deles, todas as células que teriam o destino de morte, em vez disso, sobrevivem. Um terceiro gene, *ced-9*, é necessário para a sobrevivência e funciona antagonizando a atividade de *ced-3* e *ced-4* (Figura 53-18). Então, na ausência de *ced-9*, ocorre morte celular extra de forma dependente da atividade de *ced-3* e *ced-4*.

A via de morte celular no *C. elegans* é conservada em mamíferos. Proteínas e vias similares controlam a morte apoptótica de neurônios centrais e periféricos e mesmo de todas as células em desenvolvimento. O gene *ced-9* do verme codifica uma proteína que é relacionada aos membros da família Bcl-2 de mamíferos, a qual protege linfócitos e outras células da morte apoptótica. O gene *ced-3* do verme codifica uma proteína que é intimamente relacionada com uma classe de cisteínas proteases de mamíferos chamadas caspases. O gene *ced-4* do verme codifica uma proteína

Figura 53-17 A ligação do fator de crescimento neural ao receptor TrkA ativa vias alternativas de sinalização intracelular. A ligação do fator de crescimento neural (NGF) induz a dimerização do receptor TrkA, o que desencadeia a fosforilação do receptor em diversos resíduos de tirosina. Essa fosforilação de TrkA resulta no recrutamento das proteínas adaptadoras SHC, GRB2 e SOS. O recrutamento adicional de FRS2 a esse complexo (à esquerda) ativa, via Ras, uma série de quinases que promovem a diferenciação neuronal. Na ausência de FRS2 (à direita), o complexo ativa a via da fosfatidilinositol-3-quinase (**PI3-K**), que promove a sobrevivência neuronal. (**Akt/PKB**, proteína-quinase B; **MAPK**, proteína-quinase ativada por mitógenos; **MEK**, mitógeno-ativada/ERK-quinase.) (Adaptada, com permissão, de Reichardt e Farinas, 1997.)

Figura 53-18 Neurônios e outras células expressam um programa conservado de morte. Diferentes danos celulares desencadeiam uma cascata genética que envolve uma série de genes efetores de morte. Esses genes e as vias de morte têm sido conservados na evolução das espécies desde vermes até seres humanos. O alvo central da via de morte é a ativação de um conjunto de enzimas proteolíticas, as caspases. Essas enzimas clivam muitos substratos proteicos essenciais a jusante (ver Figura 53-19), resultando na morte de células por um processo denominado *apoptose*. A análise genética do verme *Caenorhabditis elegans* indica que a proteína Ced-9 atua a montante na via e inibe a atividade de Ced-4 e Ced-3, duas proteínas que promovem a morte celular. Muitos homólogos de Ced-9 em vertebrados, da família de proteínas Bcl-2, foram identificados. Algumas dessas proteínas, como a própria Bcl-2, inibem a morte celular, enquanto outras promovem a morte celular, antagonizando as ações da proteína Bcl-2. As proteínas da classe Bcl-2 atuam a montante de Apaf-1 (um homólogo de Ced-4 em vertebrados) e das caspases (homólogos de Ced-3 em vertebrados).

que é funcionalmente relacionada com a proteína de mamíferos, chamada fator-1 ativador da apoptose (Apaf-1, de *apoptosis activating factor-1*).

A morte celular apoptótica de mamíferos funciona de uma forma que lembra a via que se processa no verme. As modificações morfológicas e histológicas, que acompanham a apoptose de células de mamíferos, resultam da ativação de caspases, que clivam proteínas celulares em resíduos específicos de ácido aspártico no seu interior. Duas classes de caspases regulam a morte celular apoptótica: iniciadoras e efetoras. As caspases iniciadoras (caspase-8, 9 e 10) clivam e ativam as efetoras. As caspases efetoras (caspase-3 e 7) clivam outros substratos proteicos, acionando então o processo apoptótico. Talvez 1% de todas as proteínas na célula sirva como substrato para as caspases efetoras. A clivagem dessas proteínas contribui para a apoptose neuronal de muitas maneiras: por ativação de cascatas proteolíticas, inativação de sistemas de reparo, clivagem do DNA, permeabilização mitocondrial e iniciação da fagocitose.

A sobrevivência de neurônios em mamíferos é determinada pelo balanço entre proteínas antiapoptóticas e pró-apoptóticas membros da família Bcl-2. Algumas proteínas da família Bcl-2, como BAX e BAK, permeabilizam a membrana mitocondrial externa, causando a liberação de proteínas pró-apoptóticas, como citocromo *c* no citosol. A liberação do citocromo *c* faz o Apaf-1 se ligar e ativar a caspase-9, levando à clivagem e à ativação de caspases efetoras. A ligação de fatores neurotróficos a seus receptores tirosina-quinase parece levar à fosforilação de substratos proteicos que promove a atividade de proteínas do tipo Bcl-2 (Figura 53-19B). Dessa forma, a carência de fato-

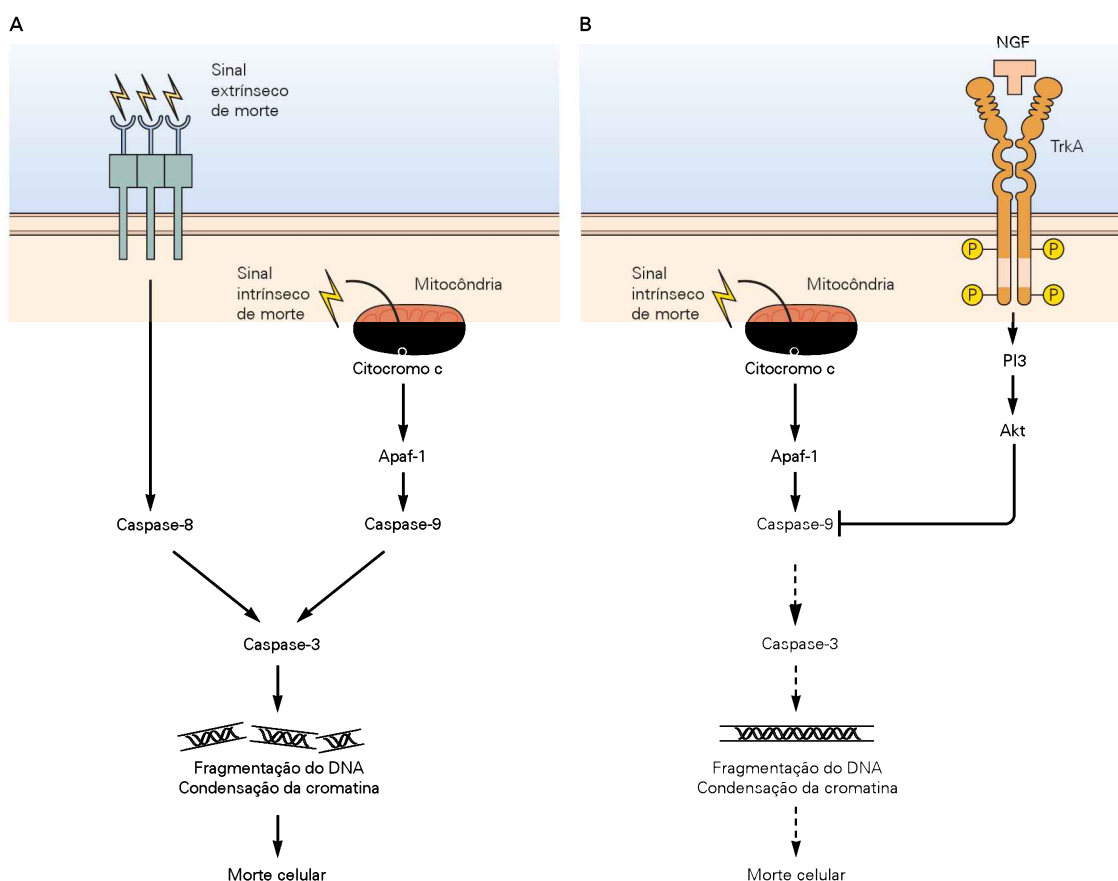



Figura 53-19 Fatores neurotróficos suprimem a atividade das caspases e a morte celular. (Adaptada, com permissão, de Jesenberger e Jentsch, 2002.)

A. Dois tipos de vias desencadeiam a morte celular: ativação extrínseca de receptores de morte na membrana celular e ativação intrínseca de uma via mitocondrial. Ambas as vias resultam na ativação de caspases, como a caspase-8 e a caspase-9, que iniciam uma cascata de clivagens proteolíticas que convergem na ativação da caspase-3. A clivagem do precursor da caspase remove o pró-domínio da caspase e produz uma conformação enzimática proteoliticamente ativa.

A via extrínsica envolve a ativação de receptores de morte por ligantes como o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNF) ou Fas/CD95. A via intrínseca envolve sinais induzidos por estresse, como uma lesão do DNA, que inicia a liberação de citocromo *c* do espaço intermembranas da mitocôndria. O citocromo *c* liga-se a Apaf-1 e recruta e ativa a caspase-9.

B. A ligação de neurotrofinas a receptores Trk recruta a via da PI3K e a Akt, suprimindo a via de morte celular por inibir a caspase-9. (**Akt**, proteína-quinase B [**PKB**].) Essa via é inibida em neurônios em desenvolvimento por fatores neurotróficos, o que explica por que sua remoção leva à apoptose.

res neurotróficos nos neurônios modifica o balanço entre os membros da família Bcl-2 antiapoptóticos e pró-apoptóticos em favor do último, o qual determina a destruição do neurônio.

O programa de morte celular dependente de caspases pode ser ativado por diversos danos celulares, incluindo dano ao DNA e anoxia (Figura 53-19A). A ativação de receptores de morte celular na superfície celular, como Fas, por ligantes extracelulares, resulta na ativação de caspase-8 ou 10, bem como no recrutamento de proteínas efetoras de morte celular, como FADD. O recrutamento de uma caspase iniciadora para o complexo Fas-FADD leva, então, à ativação de caspases efetoras. Em razão de muitos processos neurodegenerativos resultarem em morte apoptótica, estratégias farmacológicas para inibir as caspases estão sendo investigadas.

Visão geral

O sistema nervoso gera um excesso de neurônios e células supérfluas. Do começo ao fim, sinais intercelulares fornecem instruções cruciais para o desenvolvimento do sistema nervoso. Após muitos anos de embriologia descritiva, tem-se agora um conhecimento molecular primário dentro de dois tópicos fundamentais da neurogênese: os mecanismos pelos quais as células adquirem identidade neuronal e glial e aqueles pelos quais determinados neurônios e células gliais jovens sobrevivem em detrimento de outros.

Os conceitos mais importantes dentro desses aspectos da neurogênese têm emergido de estudos genéticos de dois organismos invertebrados: a mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster* e o verme nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Esses estudos têm mostrado, mais uma vez, uma marcada conservação filogenética da maquinaria molecular responsável pelo desenvolvimento animal. Por outro lado, o entendimento sobre os fatores tróficos que promovem o desenvolvimento e a sobrevivência de células nervosas surgiu primeiro de estudos realizados em vertebrados. Por fim, a pesquisa da sinalização de fatores tróficos e os mecanismos bioquímicos da morte celular estão começando a ser aplicados na busca de tratamentos para doenças neurodegenerativas.

Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

Leituras selecionadas

Bibel M, Barde YA. 2000. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. Genes Dev 14:2919–2937.

Bredesen DE, Rao RV, Mehlen P. 2006. Cell death in the nervous system. Nature 443:796–802.

Corbin JG, Nery S, Fishell G. 2001. Telencephalic cells take a tangent: non-radial migration in the mammalian forebrain. Nat Neurosci 4:1177–1182 Suppl.

Duband JL. 2006. Neural crest delamination and migration: integrating regulations of cell interactions, locomotion, survival and fate. Adv Exp Med Biol 589:45–77.

Feng Y, Walsh CA. 2001. Protein-protein interactions, cytoskeletal regulation and neuronal migration. Nat Rev Neurosci 2:408–416.

Gaiano N, Fishell G. 2002. The role of *notch* in promoting glial and neural stem cell fates. Annu Rev Neurosci 25:471–90.

Gleeson JG, Walsh CA. 2000. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. Trends Neurosci 23:352–359.

Guillemot F. 2007. Cell fate specification in the mammalian telencephalon. Prog Neurobiol 83:37–52.

Hoshino M. 2006. Molecular machinery governing GABAergic neuron specification in the cerebellum. Cerebellum 5:193–198.

Howard MJ. 2005. Mechanisms and perspectives on differentiation of autonomic neurons. Dev Biol 277:271–286.

Kriegstein AR, Alvarez-Buylla A. 2009 The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci 32:149–184.

Kriegstein AR, Noctor SC. 2004. Patterns of neuronal migration in the embryonic cortex. Trends Neurosci 27:392–399.

Kriegstein AR, Parnavelas JG. 2006. Progress in corticogenesis. Cereb Cortex 16:1–2 Suppl.

Marin O, Rubenstein JL. 2003. Cell migration in the forebrain. Annu Rev Neurosci 26:441–483.

Monuki ES, Walsh CA. 2002. Mechanisms of cerebral cortical patterning in mice and humans. Nat Neurosci 4:1199–1206 Suppl.

Nery S, Fishell G, Corbin, JG. 2002. The caudal ganglionic eminence is a source of distinct cortical and subcortical cell populations. Nat Neurosci 5:1279–1287.

Rallu M, Corbin JG, Fishell G. 2002. Parsing the prosencephalon. Nat Rev Neurosci 3:943–951.

Reichardt LF. 2006. Neurotrophin-regulated signaling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1545–1564.

Sun Y, Nadal-Vicens M, Misono S, Lin MZ, Zubiaga A, Hua X, Fan G, Greenberg ME. 2001. Neurogenin promotes neurogenesis and inhibits glial differentiation by independent mechanisms. Cell 104:365–376.

Wonders CP, Anderson SA. 2006. The origin and specification of cortical interneurons. Nat Rev Neurosci 7:687–696.

Yuan J, Yankner BA. 2000. Apoptosis in the nervous system. Nature 407:802–809.

Referências

Anderson DJ. 1997. Cellular and molecular biology of neural crest cell lineage determination. Trends Genet 13:276–280.

Detwiler SR. 1936. *Neuroembryology: An Experimental Study.* New York: Macmillan.

Doupe AJ, Landis SC, Patterson PH. 1985. Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity. J Neurosci 5:2119–2142.

Furshpan EJ, Potter DD, Landis SC. 1982. On the transmitter repertoire of sympathetic neurons in culture. Harvey Lect 76:149–191.

Hamburger V. 1975. Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. J Comp Neurol 160:535–546.

Hamburger V, Levi-Montalcini R. 1949. Proliferation differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. J Exp Zool 111:457–501.

Henderson CE. 1996. Programmed cell death in the developing nervous system. Neuron 17:579–585.

Jesenberger V, Jentsch S. 2002. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis. Nat Rev Mol Cell Biol 3:112–121.

Landis SC. 1980. Developmental changes in the neurotransmitter properties of dissociated sympathetic neurons: a cytochemical study of the effects of medium. Dev Biol 77:349–361.

Le Douarin NM. 1998. Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny. Science 231:1515–1522.

Olson EC, Walsh CA. 2002. Smooth, rough and upside-down neocortical development. Curr Opin Genet Dev 12:320–327.

Oppenheim RW. 1981. Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report. In: WM Cowan (ed.), *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honor of Viktor Hamburger,* pp. 74–133. New York: Oxford Univ. Press.

Qian X, Goderie SK, Shen Q, Stern JH, Temple S. 1998. Intrinsic programs of patterned cell lineages in isolated vertebrate CNS ventricular zone cells. Development 125:3143–3152.

Purves D, Lichtman JW. 1985. *Principles of Neural Developement,* p. 433. Sunderland, MA: Sinauer.

Reichardt LF. 2006. Neurotrophin-regulated signaling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1545–1564.

Shah NM, Groves AK, Anderson DJ. 1996. Alternative neural crest cell fates are instructively promoted by TGF beta superfamily members. Cell 85:331–343.

54

Crescimento e direcionamento de axônios

Nos dois capítulos anteriores, foi examinado como os neurônios são gerados em números apropriados, em momentos e locais corretos durante o desenvolvimento do sistema nervoso. Essas etapas precoces ao longo do desenvolvimento criam as condições para os eventos mais tardios que direcionam os neurônios para formarem conexões funcionais com células-alvo. Para formarem conexões, os neurônios estendem longos processos – axônios e dendritos –, os quais permitem que se conectem com células pós-sinápticas e recebam conexões sinápticas de outros neurônios.

Muitos neurônios estendem seus axônios a grandes distâncias – que podem ser de vários metros em uma girafa – ignorando muitos alvos sinápticos inapropriados antes de terminarem na área correta e de reconhecerem os alvos sinápticos corretos. Neste capítulo, será examinado como os neurônios formam axônios e dendritos e como os axônios são direcionados até seus alvos. Nos capítulos subsequentes, será considerado como os neurônios formam sinapses e como padrões de conexões são modelados pela atividade.

Este capítulo tem início com a discussão de como certos processos neuronais se tornam axônios enquanto outros se tornam dendritos. A partir dessa discussão, são considerados os desafios que um axônio enfrenta quando se projeta ao longo de tortuosos caminhos até chegar a seu alvo. Finalmente, são ilustradas as características gerais do direcionamento axonal, descrevendo-se o desenvolvimento de duas vias axonais bem estudadas: uma que carrega informação visual da retina para o encéfalo e outra que carrega informação sensorial cutânea da medula espinal para o encéfalo.

As diferenças nas propriedades moleculares de axônios e dendritos emergem precocemente no desenvolvimento

Os processos dos neurônios variam bastante em comprimento, espessura, padrão de ramificação e arquitetura molecular. No entanto, a maioria dos processos axonais se enquadra em duas categorias funcionais: axônios e dendritos. Há mais de um século, Santiago Ramón y Cajal postulou a hipótese de que essa distinção esteja subjacente à capacidade dos neurônios de transmitir informação em determinado sentido, uma ideia que ele formalizou como a lei da polarização dinâmica dos neurônios. Cajal escreveu que "a transmissão do impulso nervoso ocorre sempre das ramificações dendríticas e do corpo celular para o axônio". Nas décadas que antecederam os métodos eletrofisiológicos, essa lei forneceu uma forma de analisar histologicamente os circuitos neurais. Embora tenham sido encontradas exceções à lei de Ramón y Cajal, ela permanece sendo um princípio básico que relaciona a estrutura e a função no sis-

tema nervoso e destaca a importância do conhecimento de como os neurônios adquirem sua forma polarizada.

A polaridade neuronal é estabelecida por meio de rearranjos do citoesqueleto

Muito do conhecimento atual sobre a polarização neuronal é proveniente de estudos de neurônios retirados do encéfalo de roedores e mantidos em cultivo. Neurônios hipocampais em cultura desenvolvem processos que lembram aqueles vistos *in vivo*: um único axônio, longo e cilíndrico, e vários dendritos mais curtos e cônicos (Figura 54-1A). Os axônios e os dendritos logo adquirem características moleculares distintas, uma vez que proteínas sinápticas e proteínas do citoesqueleto são direcionadas a esses componentes. Por exemplo, uma forma particular de proteína Tau está localizada nos axônios, e a proteína MAP2 está localizada nos dendritos (Figura 54-1B).

Neurônios em cultura são especialmente úteis para estudos do desenvolvimento, uma vez que eles inicialmente não mostram sinais óbvios de polarização e adquirem suas características especializadas gradualmente em uma sequência estereotipada de passos celulares. Essa sequência começa com a extensão de vários processos curtos, cada um equivalente aos outros. Logo após, um processo é estabelecido como um axônio, e os processos remanescentes adquirem características dendríticas (Figura 54-1A).

Como isso ocorre? Proteínas do citoesqueleto que mantêm processos alongados e direcionam o crescimento são essenciais nesse processo. Se os filamentos de actina em um neurito precoce forem desestabilizados, os rearranjos do citoesqueleto resultantes levam o neurito a se tornar axônio, enquanto os neuritos remanescentes se tornam dendritos. Se o axônio nascente for removido, um dos neuritos remanescentes rapidamente assume uma característica axonal. Essa sequência sugere que a especificação axonal é um evento primordial na polarização neuronal e que sinais dos axônios recém-formados tanto suprimem a formação de axônios adicionais quanto promovem a formação dendrítica.

A natureza do sinal axonal que reprime outros axônios não é bem conhecida. Entretanto, algumas pistas sobre os sinais que controlam os arranjos do citoesqueleto são provenientes do estudo de um grupo de proteínas codificadas pelos genes do complexo *Par*. Como mostrado inicialmente no nematódeo *Caenorhabditis elegans*, as proteínas Par estão envolvidas em vários aspectos da reorganização do citoesqueleto, incluindo a polarização de processos neuronais. Neurônios do prosencéfalo de mamíferos que não apresentam *Par3*, *Par4*, *Par6* ou membros da família *Par1* desenvolvem múltiplos processos que são intermediários em crescimento entre axônios e dendritos e ostentam marcadores de ambos os processos (Figura 54-1B).

Embora os neurônios que crescem em cultura sejam similares aos neurônios do encéfalo, eles são destituídos de pistas e sinais extrínsecos essenciais. Neurônios em cultura tornam-se randomicamente dispostos um em relação ao outro, enquanto em muitas regiões do encéfalo em desenvolvimento os neurônios se alinham em filas, com seus dendritos apontando na mesma direção (Figura 54-2A). Essa diferença *in vivo* e *in vitro* indica que sinais extrínsecos regulam a maquinaria de polarização. No encéfalo em desenvolvimento, a liberação local de semaforinas e outros fatores de direcionamento axonal, que serão discutidos mais adiante neste capítulo, pode ajudar a orientar os dendritos (Figura 54-2C). O papel do complexo proteico Par é ligar esses sinais extracelulares à maquinaria celular que rearranja o citoesqueleto, um processo conseguido em parte pela regulação de proteínas que modificam a função da actina e da tubulina. De fato, tanto a proteína Tau nos axônios como a proteína MAP2 nos dendritos se associam aos microtúbulos e afetam sua função.

Se sinais locais são necessários para polarizar os neurônios encefálicos, como a polaridade é estabelecida no ambiente uniforme de uma cultura de tecidos? Uma possível explicação é que pequenas variações na intensidade da sinalização dentro de um neurônio ou de sinais das imediações irão ativar as proteínas Par em um pequeno domínio de um neurônio, fazendo com que um processo mais próximo se torne um axônio. Se, por acaso, um processo crescer levemente mais rápido do que os seus vizinhos, a probabilidade de se tornar um axônio aumenta de modo significativo (Figura 54-2B). Presumivelmente, esse processo protoaxonal emite sinais que diminuem a probabilidade de outros processos seguirem esse caminho, forçando-os a se tornarem dendritos.

Os dendritos são padronizados por fatores intrínsecos e extrínsecos

Embora os processos destinados a se tornarem axônios e dendritos sejam inicialmente indistinguíveis, eles logo adquirem características distintas. Dendritos nascentes crescem em ângulos agudos, e suas ramificações geralmente são mais numerosas e mais próximas do corpo celular do que aquelas dos axônios. Além disso, pequenas protrusões chamadas de espinhos estendem-se a partir das ramificações distais dos dendritos. Finalmente, algumas ramificações dendríticas são retraídas para dar à arborização sua forma final definitiva (Figura 54-3).

Embora as características centrais da formação dendrítica sejam comuns a muitos neurônios, há uma variação marcante no número, na forma e no padrão de ramificação entre os tipos neuronais. Na verdade, a forma e o modelo de sua árvore dendrítica estão entre as principais maneiras pelas quais os neurônios podem ser classificados. As células cerebelares de Purkinje podem ser distinguidas das células granulares, dos neurônios motores espinais e dos neurônios piramidais do hipocampo simplesmente analisando-se a estrutura de seus dendritos.

Como o padrão dendrítico é estabelecido? Os neurônios devem possuir informação intrínseca sobre sua forma, visto que os padrões em cultura de tecido são marcadamente similares aos padrões *in vivo* (Figura 54-4). Os programas transcricionais que especificam subtipos neuronais (ver Capítulo 52) presumivelmente também codificam informação sobre a forma neuronal. Um segundo mecanismo para o estabelecimento da arborização dendrítica é o reconhecimento de um dendrito por outros da mesma célula. No sistema nervoso da *Drosophila*, sinais repelentes entre dendritos do mesmo neurônio, mediados por diferentes isoformas de uma proteína de reconhecimento, conhecida como DS-CAM, ajudam a assegurar que os

A Estágios do desenvolvimento de um neurônio que cresce em cultura

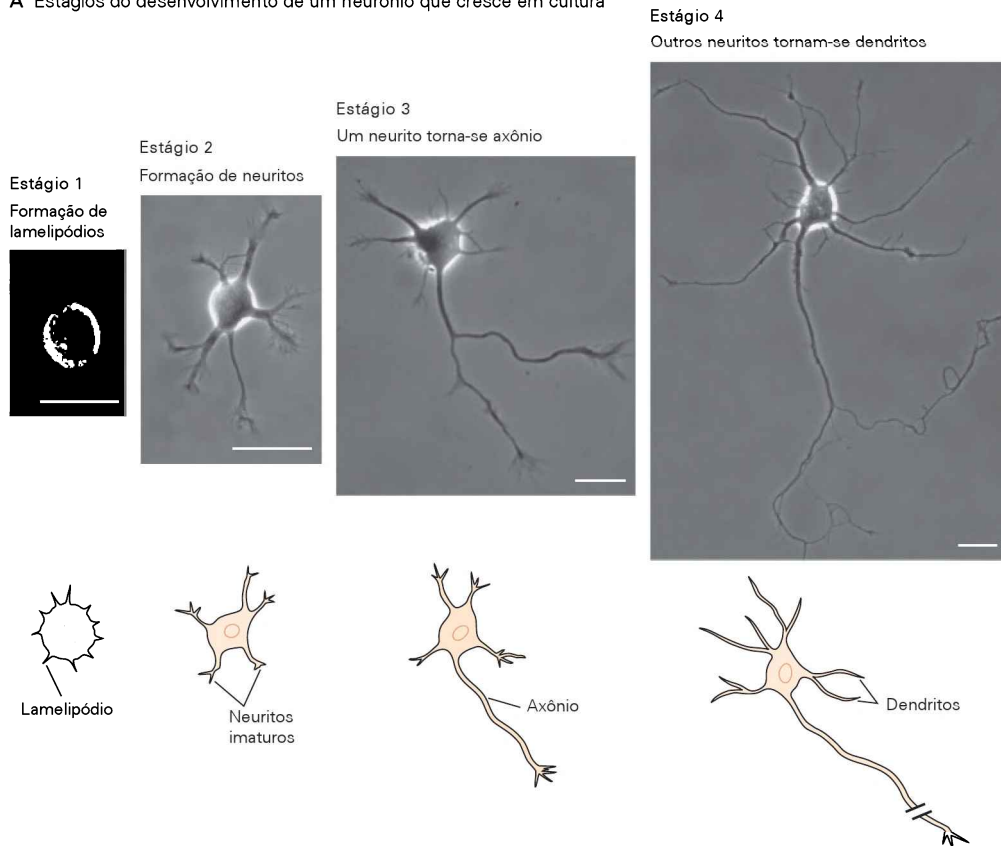
Estágio 1
Formação de lamelipódios

Estágio 2
Formação de neuritos

Estágio 3
Um neurito torna-se axônio

Estágio 4
Outros neuritos tornam-se dendritos

Lamelipódio

Neuritos imaturos

Axônio

Dendritos

B Quinases SAD são necessárias para a polarização neuronal

Marcador axonal, Tau
Marcador dendrítico, Map2

Controle

Mutante para quinase SAD

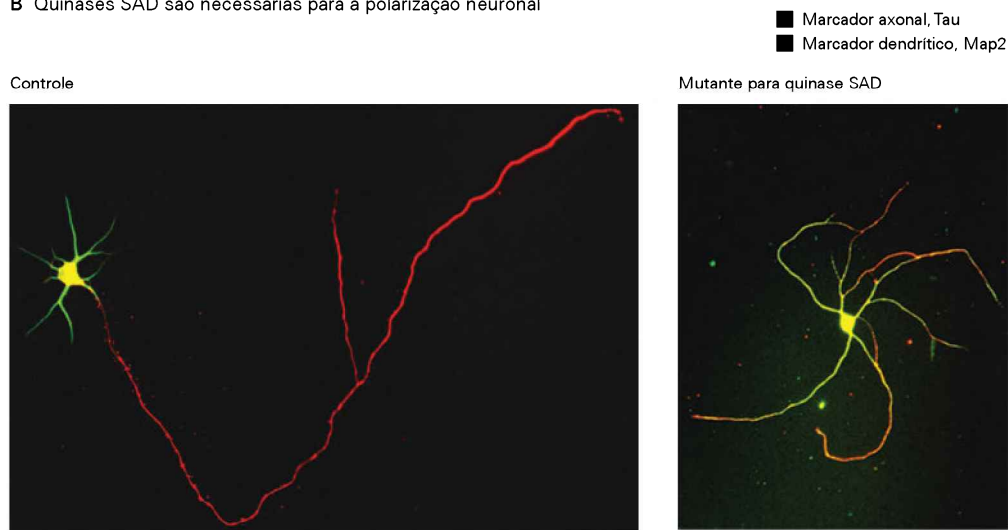



Figura 54-1 A diferenciação de axônios e dendritos marca a emergência da polaridade neuronal.

A. Quatro estágios da polarização de um neurônio hipocampal crescido em cultura. (Adaptada, com permissão, de Kaech e Banker, 2006.)

B. Neurônios hipocampais crescidos em cultura possuem múltiplos dendritos curtos e espessos que são enriquecidos em proteína associada aos microtúbulos, MAP2. Eles também possuem um único e longo axônio que é marcado pela forma desfosforilada da proteína Tau associada aos microtúbulos (**à esquerda**). Um neurônio em cultura isolado de um camundongo mutante possui uma expressão deficiente em um gene da família *Par* (quinase SAD). O neurônio gera neuritos que coexpressam Tau e MAP2, marcadores de axônios e dendritos, respectivamente. Os comprimentos e os diâmetros desses neuritos são intermediários em tamanho entre aqueles dos axônios e dos dendritos (**à direita**). (Reproduzida, com permissão, de Kishi et al., 2005.)

A
Dendritos
Axônios

B
Laminina

C
Sema 3A
Camundongo selvagem
Camundongo mutante para Sema 3A

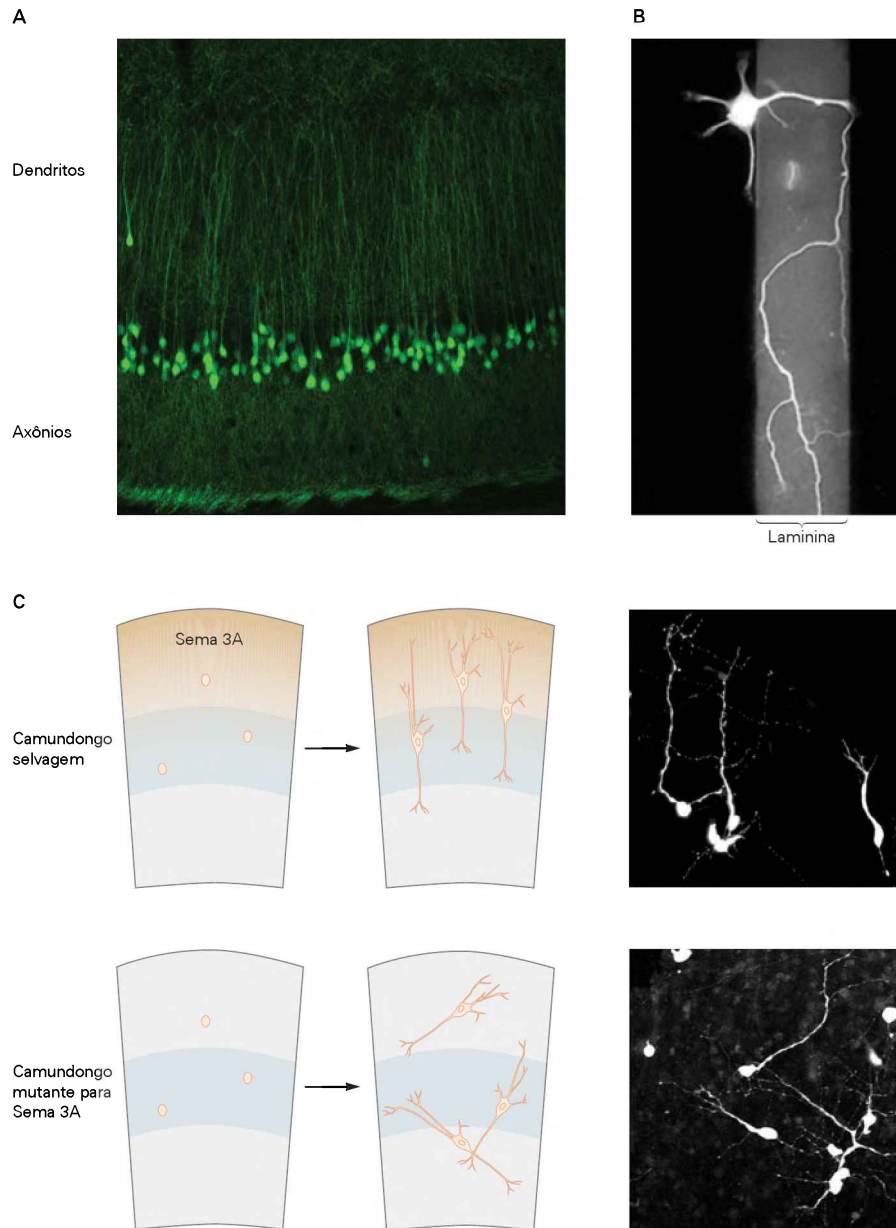



Figura 54-2 Fatores extracelulares determinam se os processos neuronais tornam-se axônios ou dendritos.

A. Neurônios piramidais corticais *in vivo* apresentam uma orientação comum axonal e dendrítica. (Imagem reproduzida, com permissão, de Josh Sanes.)

B. Neurônios em crescimento sobre laminina adquirem polaridade. Quando um neurônio cortical estende um processo de um substrato menos atrativo para a laminina, o processo cresce mais rapidamente e, em geral, torna-se um axônio. (Imagem reproduzida, com permissão, de Paul Letourneau.)

C. No neocórtex em desenvolvimento, semaforina-3A (Sema 3A) é secretada pelas células próximas à superfície pial. A semaforina-3A atrai dendritos em crescimento, ajudando-os a estabelecer a polaridade e a orientação neuronal. A orientação paralela dos neurônios piramidais corticais é comprometida em camundongos mutantes desprovidos de semaforina-3A funcional. (Reproduzida, com permissão, de Polleux, Morrow e Ghosh, 2000.)

dendritos se expandam por um amplo território em vez de se agruparem.

Os dendritos dos neurônios vizinhos também fornecem pistas. Em muitos casos, os dendritos de uma classe particular de neurônios cobrem a superfície com um mínimo de sobreposição, um padrão de espaçamento chamado de *mosaico*. O mosaico dendrítico parece ser o resultado de interações inibitórias específicas entre os dendritos de uma determinada classe de neurônio. Esse mosaico permite que cada classe de neurônio receba informação de toda a superfície ou área que inerva. A formação do mosaico pelos dendritos de uma classe de neurônios também evita a confusão que poderia surgir se os dendritos de muitos neurônios diferentes ocupassem a mesma área.

Iniciação Crescimento Ramificação Formação de espinhos Parada/poda

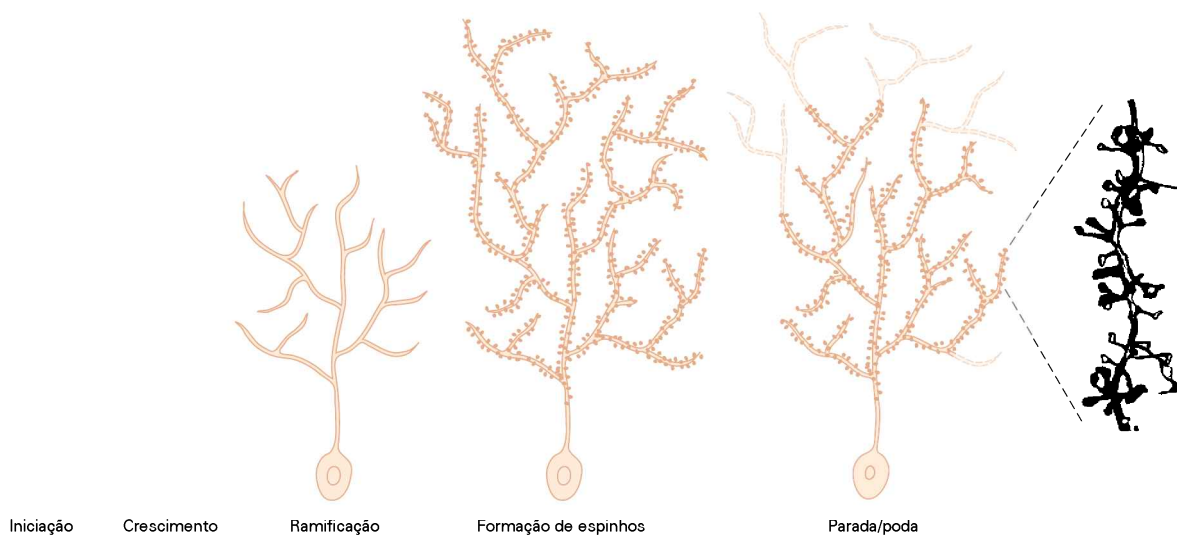



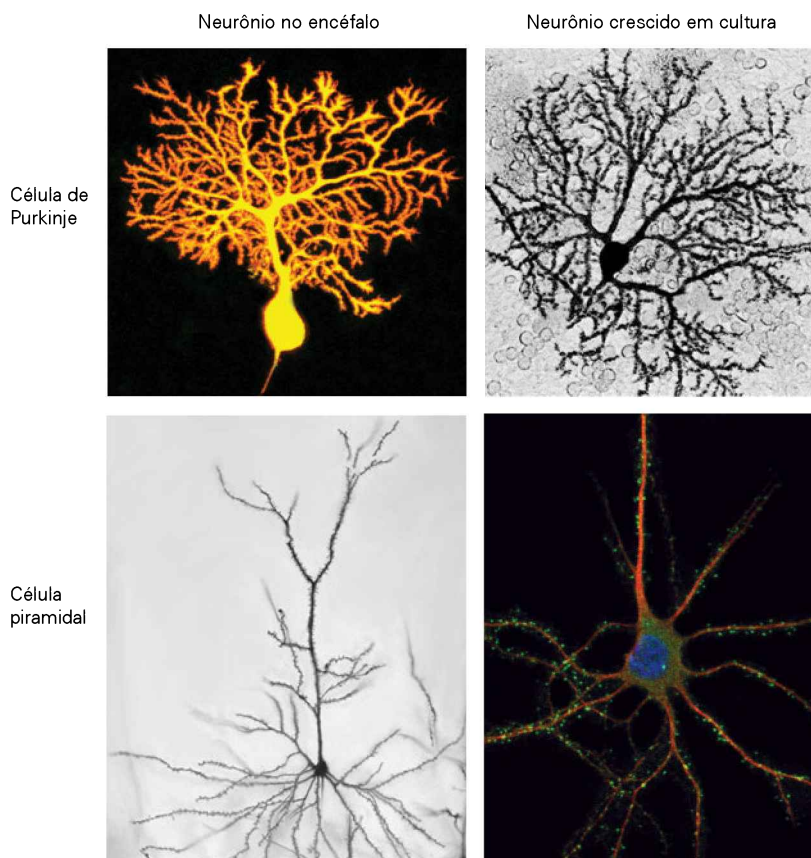
Figura 54-3 A ramificação dendrítica desenvolve-se em várias etapas. O crescimento de dendritos envolve a formação de ramificações elaboradas, a partir das quais os espinhos se desenvolvem. Certas ramificações e espinhos são mais tarde podados para atingir o padrão maduro de arborização dendrítica. (Imagem dos espinhos à direita reproduzida, com permissão, de Stefan W. Hell.)

Dessa forma, interações entre os dendritos estabelecem um padrão de arborização global por uma mistura de mecanismos intrínsecos e extracelulares. Uma vez que um processo de uma célula esteja comprometido com uma característica axonal ou dendrítica, ele torna-se sensível a vários sinais intrínsecos e extrínsecos que determinam sua trajetória. Para os dendritos, esses sinais de padronização determinam a morfologia neuronal. Para os axônios, que serão considerados a seguir, os sinais os direcionam a seus alvos.

Neurônio no encéfalo Neurônio crescido em cultura

Célula de Purkinje

Célula piramidal

Figura 54-4 As morfologias dos neurônios são preservadas em culturas de células dissociadas. Os neurônios cerebelares de Purkinje e os neurônios piramidais do hipocampo possuem padrões distintos de ramificações dendríticas. Esses padrões básicos são recapitulados quando essas duas classes de neurônios são isoladas e crescem em cultura de células dissociadas. (A imagem superior esquerda é de David L. Becker; a imagem superior direita é de Yoshio Hirabayashi; a imagem inferior esquerda é de Grazyna Gorney, reproduzida, com permissão, de Terry E. Robinson; a imagem inferior direita é de Kelsey Martin. Todas as imagens foram reproduzidas com permissão.)

O cone de crescimento é um transdutor sensorial e uma estrutura motora

Quando o axônio é formado, ele começa a crescer em direção a seu alvo sináptico. O elemento neuronal primordial responsável pelo crescimento axonal é uma estrutura especializada localizada na ponta do axônio chamada de *cone de crescimento*. Tanto os axônios como os dendritos usam os cones de crescimento para se alongarem, sendo que os cones ligados aos axônios têm sido estudados mais intensamente.

Ramón y Cajal descobriu o cone de crescimento e sugeriu que ele fosse responsável pelo direcionamento axonal. Com base apenas em imagens estáticas (Figura 54-5A), ele propôs que o cone seria "dotado de extraordinária sensibilidade química, movimentos ameboides rápidos e certa força motriz, graças aos quais é capaz de prosseguir e ultrapassar os obstáculos encontrados no caminho [...] até alcançar seu destino".

Muitos estudos subsequentes realizados no último século demonstraram que Ramón y Cajal estava correto. Sabe-se agora que o cone de crescimento é tanto uma estrutura sensorial que recebe pistas direcionais do ambiente como uma estrutura motora cuja atividade leva ao prolongamento axonal. Ramón y Cajal também ponderou "quais forças misteriosas precedem o aparecimento desses processos [...] promovem seu crescimento e ramificação [...] e finalmente estabelecem aqueles beijos protoplasmáticos [...] que parecem constituir o êxtase final de uma épica história de amor". Em termos mais modernos e prosaicos, sabe-se agora que os cones de crescimento orientam o axônio por meio da transdução de sinais positivos e negativos em sinais que regulam o citoesqueleto e, assim, determinam o curso e a velocidade do crescimento axonal.

Os cones de crescimento são constituídos de três regiões principais. Sua *porção central* é rica em microtúbulos,

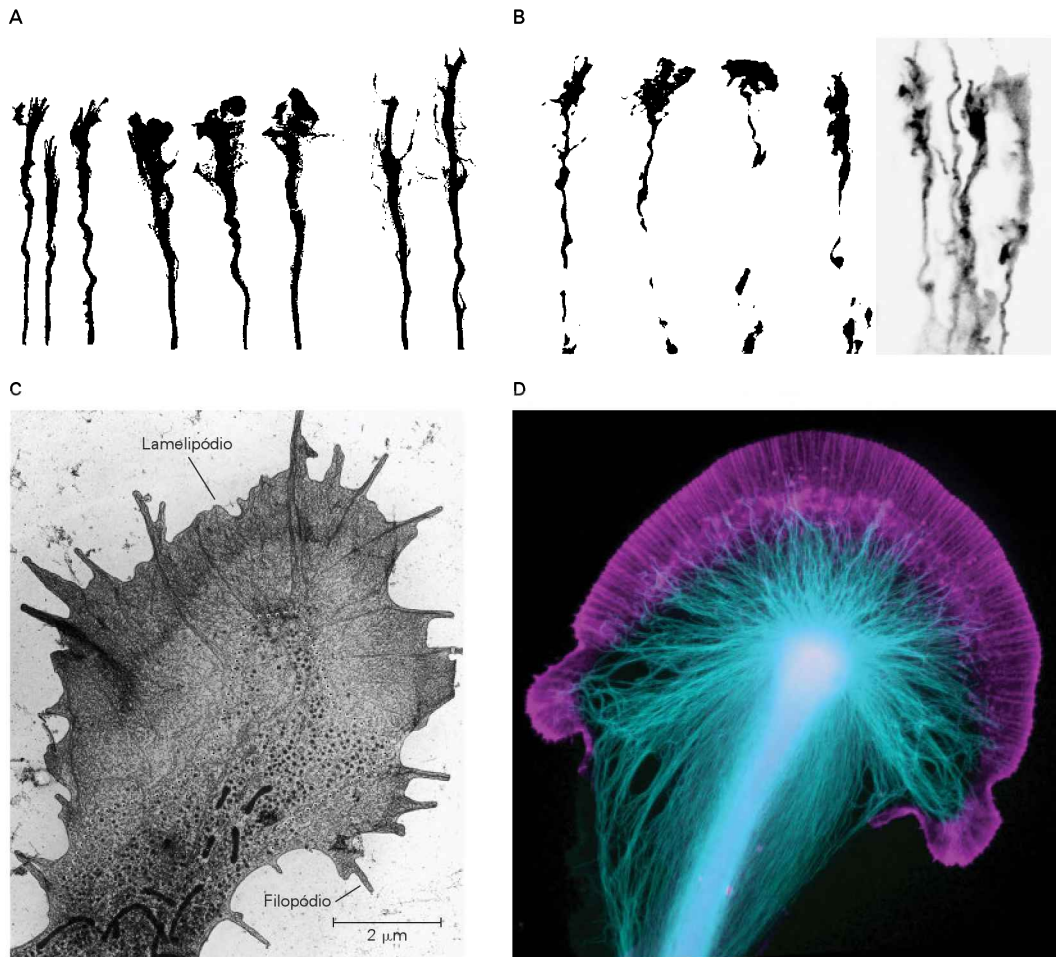



Figura 54-5 Cones de crescimento neuronais.

A. Desenhos de cones de crescimento por Santiago Ramón y Cajal, que descobriu essas estruturas celulares e inferiu suas funções.

B. As diversas morfologias dos cones de crescimento são visualizadas em neurônios ganglionares da retina de camundongo marcados com corante. Observar as semelhanças com os desenhos de Cajal. (Reproduzida, com permissão, de Carol Mason e Pierre Godemont.)

C. As três principais regiões do cone de crescimento – filopódios, lamelipódios e região central – são mostradas por microscopia eletrônica. (Reproduzida, com permissão, de Bridgman e Dailey, 1989.)

D. Cone de crescimento de um neurônio de *Aplysia*, no qual a actina e a tubulina são visualizadas. A actina (**roxo**) está concentrada nos lamelipódios e filopódios, enquanto a tubulina e os microtúbulos (**azul**) se concentram no eixo central. (Imagem reproduzida, com permissão, de Paul Forscher e Dylan Burnette.)

mitocôndrias e outras organelas. Projetando-se do corpo do cone, há várias extensões finas chamadas de *filopódios*. Entre os filopódios estão os *lamelipódios*, que também são móveis e conferem aos cones de crescimento sua aparência ondulada característica (Figura 54-5C).

A capacidade que os cones de crescimento apresentam de perceber sinais do ambiente depende de seus filopódios, que são estruturas parecidas com bastões, ricas em actina e delimitadas por membranas, que são altamente móveis. Suas membranas contêm receptores para as moléculas que servem como sinais direcionais para o axônio. O comprimento dos filopódios (dezenas de micrômetros em alguns casos) permite que eles explorem o ambiente que se encontra à frente da porção central do cone. Seus movimentos rápidos permitem que eles façam um levantamento detalhado do ambiente, e sua flexibilidade permite que eles naveguem entre células e outros obstáculos.

Quando os filopódios encontram sinais do ambiente, o cone de crescimento é estimulado a avançar, retrair ou mudar de direção. Vários componentes motores são responsáveis por esses comportamentos de orientação. Um deles é o movimento da actina sobre a miosina, semelhante à contração das fibras musculares esqueléticas, embora a actina e a miosina dos neurônios sejam diferentes daquelas do músculo. O arranjo de monômeros de actina em filamentos poliméricos também contribui com uma força propulsora para a extensão dos filopódios. Agindo em paralelo, os filamentos de actina constantemente despolimerizam-se na base dos filopódios. A despolimerização fica mais lenta nos períodos de avanço do cone de crescimento, levando a uma maior força propulsora. O movimento de membranas ao longo do substrato fornece ainda outra força motora de avanço.

A contribuição de cada motor molecular para o avanço do cone de crescimento parece variar de situação para situação. Com todos esses motores, a etapa final envolve o fluxo de microtúbulos da parte central do cone para a protrusão recém-estendida, movendo, dessa forma, o cone de crescimento para a frente, deixando para trás um novo segmento do axônio. Novos lamelipódios e filopódios formam-se no cone que está avançando, e o ciclo se repete (Figura 54-6).

O direcionamento axonal preciso somente pode ocorrer se a ação motora do cone de crescimento for dependente de sua função sensorial. Dessa forma, é crucial que as proteínas de reconhecimento nos filopódios sejam receptores transdutores de sinais e não apenas pontos de ligação que medeiam a adesão. A união de um ligante a seu receptor afeta o crescimento de várias formas. Ela estimula a formação, o acúmulo ou mesmo a quebra de moléculas intracelulares solúveis que funcionam como segundos mensageiros. Esses segundos mensageiros afetam a organização do citoesqueleto e, dessa forma, regulam a direção e a velocidade de movimento dos cones de crescimento.

Um segundo mensageiro importante é o cálcio. A concentração desse íon nos cones é regulada pela ativação de receptores nos filopódios, a qual afeta a organização do citoesqueleto, que, por sua vez, modula a motilidade. A motilidade do cone de crescimento é ótima em uma estreita faixa de concentração de cálcio, chamada de *ponto de ajuste*. A ativação de filopódios em um lado do cone causa um gradiente de concentração de cálcio através do cone de crescimento, fornecendo uma possível justificativa para as alterações na direção do crescimento.

Outros segundos mensageiros que constituem o elo entre os receptores e as moléculas motoras são os nucleotídeos cíclicos. Esses nucleotídeos que atuam como segundos mensageiros modulam a atividade de enzimas, como proteínas-quinase, proteínas-fosfatase e guanosinas-trifosfatases da família rho (GTPases). Por sua vez, esses mensageiros e enzimas regulam a atividade de proteínas que modulam a polimerização e a despolimerização de filamentos de actina, promovendo ou inibindo a extensão axonal.

O papel crítico dos sinais intracelulares na motilidade e na orientação do cone de crescimento pode ser demonstrado usando-se cultura de neurônios embrionários. A aplicação de fatores de crescimento de um lado do cone ativa receptores locais e leva à extensão e ao posicionamento do cone de crescimento em direção ao sinal. Essencialmente, o fator atrai o cone de crescimento. Contudo, quando os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) diminuem no neurônio, o mesmo estímulo age como um sinal repelente e o cone de crescimento desvia do sinal (Figura 54-7). Outros fatores repelentes podem se tornar atratores quando os níveis do segundo mensageiro guanosina 3′-5′-monofosfato cíclico (GMPc) aumentarem.

Outra estratégia para acoplar as funções motora e sensorial do cone de crescimento é envolver o citoesqueleto diretamente pelo domínio intracelular de receptores. Receptores de integrinas acoplam-se à actina nos cones quando a eles se ligam moléculas associadas à superfície das células contíguas ou à matriz extracelular, influenciando, assim, a mobilidade. Recentemente, foi relatado que os cones de crescimento contêm RNAs mensageiros, assim como a maquinaria de síntese proteica. A ativação de receptores pode levar à síntese local de novas proteínas motoras exatamente quando e onde elas são necessárias. Dessa forma, o cone de crescimento possui muitas estratégias e mecanismos para integrar os sinais moleculares e guiar o axônio em direções específicas.

Sinais moleculares direcionam os axônios a seus alvos

Grande parte do século XX foi marcada por um intenso debate entre defensores de dois pontos de vista muito diferentes a respeito de como os cones de crescimento se movimentam no embrião até atingirem seus alvos. O ponto de vista molecular do direcionamento axonal foi primeiro articulado no início do século XX pelo fisiologista J. N. Langley. Contudo, pelos anos de 1930, muitos biólogos eminentes, incluindo Paul Weiss, acreditavam que o crescimento axonal era essencialmente aleatório e que as conexões apropriadas sobreviviam principalmente devido a padrões de pareamento de atividade elétrica adequados e produtivos entre o axônio e seu alvo.

Na era molecular atual, as ideias de Weiss podem parecer simplistas, mas eram razoáveis na época. Em culturas de tecidos, os axônios crescem preferencialmente ao longo de descontinuidades mecânicas (ao longo de riscos feitos

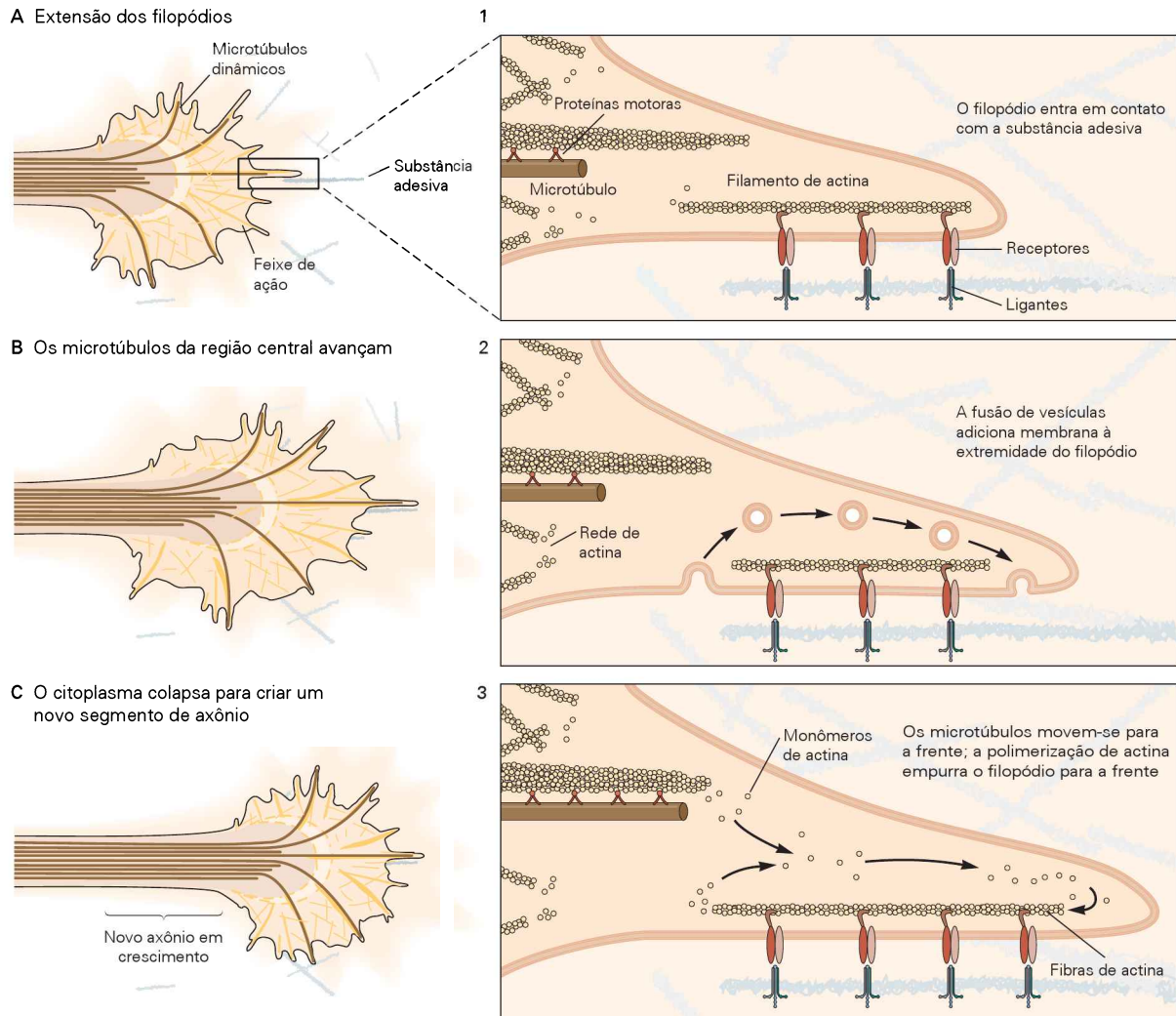



Figura 54-6 O cone de crescimento avança sob o controle de motores celulares. (Modificada, com permissão, de Heidmann, 1996.)

A. Um filopódio faz contato com um sinal adesivo e puxa o cone de crescimento para a frente (1). Os filamentos de actina agrupam-se na extremidade frontal de um filopódio, desagrupam-se na extremidade caudal e interagem com a miosina ao longo do caminho (2). A polimerização de actina empurra o filopódio para a frente (3). As forças geradas pelo fluxo retrógrado de actina empurram o filopódio para a frente. A exocitose adiciona membrana à extremidade do filopódio e fornece novos receptores de adesão para manter a tração. A membrana é recuperada na parte de trás do filopódio. O polímero de actina está ligado a moléculas de adesão na membrana plasmática.

B. A ação combinada desses motores cria um espaço pobre em actina no qual os microtúbulos do eixo central avançam.

C. Os microtúbulos condensam-se formando um feixe, e o citoplasma colapsa ao redor deles para criar um novo pedaço de axônio.

na placa de cultura), e eixos nervosos embrionários com frequência se alinham ao longo de suportes sólidos (vasos sanguíneos ou cartilagens). Parecia lógico para Weiss que o direcionamento mecânico, chamado de *estereotropismo*, poderia ser responsável pela padronização axonal. Hoje se pode afirmar com certa tranquilidade que sinais elétricos podem ser usados para modificar a direção de fluxos de correntes em um computador, sem a necessidade de unir conexões. De forma similar, padrões de atividade e a experiência podem fortalecer ou enfraquecer conexões neurais sem a necessidade de formação de novas vias axonais. Por que, então, não considerar que a atividade congruente, chamada de *ressonância* por Weiss, é capaz de estabelecer conexões apropriadas?

Hoje poucos cientistas acreditam que a estereotaxia ou a ressonância sejam forças cruciais para a conectividade neuronal. O ponto-chave que mudou a opinião em favor da visão molecular foi um experimento realizado com rãs e outros anfíbios na década de 1940 por Roger Sperry (que ironicamente era um estudante de Weiss). Sperry manipulou a informação transmitida do olho para o encéfalo pelos axônios das células ganglionares da retina. Esses axônios terminam em suas áreas-alvo, o corpo geniculado lateral no tálamo e o colículo superior (ou teto óptico) no mesencéfalo, de modo a criar um mapa ordenado retinotópico do campo visual.

Devido à óptica do olho, a imagem visual na retina é uma inversão do campo visual. As células ganglionares da

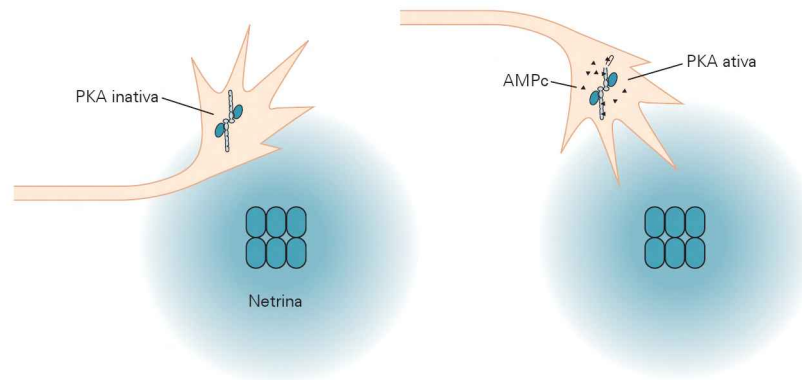



Figura 54-7 Alterações nos níveis de proteínas reguladoras intracelulares podem determinar se o mesmo sinal extrínseco atrai ou repele o cone de crescimento. O estado de ativação da proteína-quinase A (**PKA**, de *protein kinase A*) pode alterar a resposta do cone de crescimento a um fator de orientação extracelular, neste exemplo, a proteína netrina. Quando a atividade da PKA e os níveis intracelulares de AMPc estão baixos, o cone de crescimento é repelido pela netrina. Quando a atividade da PKA está alta, a elevação resultante nos níveis intracelulares de AMPc faz o cone de crescimento ser atraído para o local rico em netrina. (Adaptada, com permissão, de Ming et al., 1997.)

retina reinvertem a imagem pelo modo com que seus axônios terminam no teto óptico, o principal centro visual no encéfalo de rãs (Figura 54-8A). Se o nervo óptico é cortado, o animal fica cego. Nos vertebrados inferiores, os axônios retinianos cortados podem restabelecer projeções para o teto, e, assim, a visão é recuperada. Isso não ocorre em mamíferos, como será discutido no Capítulo 57.

Sperry realizou um experimento simples e instigante que demonstrou a organização das projeções retinotectais. Ele seccionou o nervo óptico de uma rã e girou o olho na cavidade ocular em 180° antes da regeneração do nervo. Notavelmente, a rã exibiu respostas ordenadas ao estímulo visual, mas o comportamento era errado. Quando se oferecia à rã uma mosca no chão, ela pulava para cima e, quando a mosca era oferecida acima de sua cabeça, ela arremessava-se para baixo (Figura 54-8B). É importante observar que o animal nunca aprendia a corrigir seus erros. Sperry sugeriu, e depois comprovou, usando métodos anatômicos e fisiológicos, que os axônios retinianos tinham reinervado seus alvos tectais originais, apesar de essas conexões fornecerem ao encéfalo uma informação espacial errada que levava a um comportamento anormal. Esses experimentos permitem inferir que o reconhecimento entre os axônios e seus alvos se deve a uma afinidade química exata, em vez de uma validação e um refinamento funcional de conexões formadas ao acaso.

Entretanto, é importante notar que as ideias de Weiss não são obsoletas. Na verdade, é reconhecido agora que a atividade de circuitos neurais pode desempenhar um papel crucial no estabelecimento da conectividade. De acordo com o ponto de vista atual, o reconhecimento molecular predomina durante o desenvolvimento embrionário, e a atividade e a experiência modificam os circuitos após eles terem sido estabelecidos. Neste capítulo e no seguinte, são descritos os sinais moleculares que direcionam a formação das conexões neurais. No Capítulo 56, será examinado o papel da atividade e da experiência no ajuste fino das conexões sinápticas.

A ideia de Sperry, frequentemente chamada de *hipótese da quimioespecificidade*, motivou os neurobiólogos do desenvolvimento a iniciar uma busca por "moléculas de reconhecimento" axonais e sinápticas. O sucesso nessa busca foi limitado nas primeiras décadas seguintes, em parte devido ao fato de essas moléculas estarem presentes em pequenas quantidades em subpopulações específicas de neurônios e de não haver métodos efetivos de isolá-las de tecidos complexos. Com a procura por indutores neurais, avanços em métodos bioquímicos e de biologia molecular gradualmente tornaram essa tarefa mais plausível, e muitas proteínas envolvidas no direcionamento axonal a seus alvos foram então descobertas. Essas proteínas geralmente consistem em pares de ligantes e receptores: os ligantes estão presentes em células ao longo da via que o axônio segue, e os receptores estão presentes no próprio cone de crescimento.

Em termos mais gerais, os sinais de direcionamento dos axônios podem estar presentes nas superfícies celulares, na matriz extracelular ou em forma solúvel. Eles agem tanto promovendo como inibindo o crescimento dos axônios. A maioria dos receptores está embebida na membrana do cone de crescimento. Eles possuem um domínio extracelular, que seletivamente se une ao ligante, e um domínio intracelular, que se acopla ao citoesqueleto, diretamente ou por intermediários, como os segundos mensageiros. A ativação desses receptores pode estimular ou inibir o crescimento de neuritos. Um ligante presente de um lado do cone de crescimento pode resultar em seu redirecionamento. Dessa forma, a distribuição local de sinais ambientais pode direcionar o cone de crescimento.

A partir dessas descobertas recentes, o direcionamento axonal, um processo que parecia misterioso anos atrás, pode agora ser visto como uma consequência ordenada de interações proteína-proteína que fornecem instruções para o cone de crescimento crescer, virar e parar (Figuras 54-9 e 54-10). Esse limitado conjunto de instruções é suficiente, quando apresentado com uma precisão espacial, para coreografar os comportamentos do cone de crescimento com uma sutileza impressionante. O direcionamento axonal pode, dessa forma, ser explicado pela descrição de como e onde os ligantes estão presentes e como o cone de

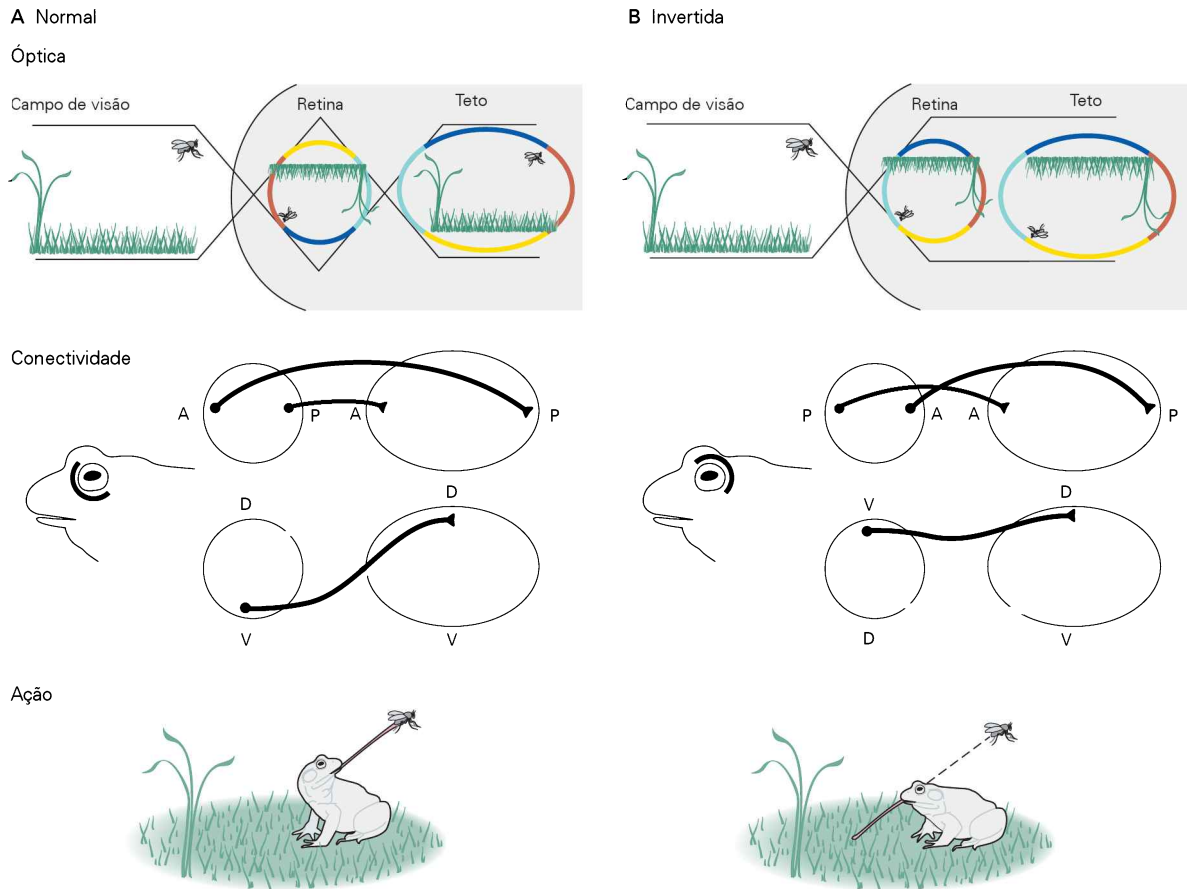



Figura 54-8 Os experimentos clássicos de Roger Sperry sobre regeneração no sistema visual fornecem evidências para a quimioafinidade na rede de conexões.

A. No sistema visual da rã, o cristalino projeta uma imagem visual invertida na retina e o nervo óptico transfere a imagem, com outra inversão, para o teto óptico. Um arranjo ordenado de axônios é responsável pela transferência da imagem da retina para o teto. Neurônios da retina anterior projetam seus axônios para o teto posterior, enquanto neurônios da retina posterior projetam seus axônios para o teto anterior. De forma similar, os neurônios da retina dorsal projetam-se para o teto ventral e os neurônios da retina ventral projetam-se para o teto dorsal. Como resultado, o animal é capaz de realizar um comportamento guiado visualmente de maneira precisa (neste caso, apanhando a mosca que está acima dele). (**A**, anterior; **D**, dorsal; **P**, posterior; **V**, ventral.)

B. Se o nervo óptico é cortado e o olho sofre uma rotação cirúrgica na cavidade ocular antes da regeneração do nervo, o comportamento visualmente guiado torna-se anormal. Quando uma mosca é apresentada acima de sua cabeça, a rã a percebe como se ela estivesse abaixo e vice-versa. A inversão dos reflexos comportamentais decorre da reconexão dos axônios da retina com seus alvos originais, mesmo que tais conexões agora transfiram um mapa invertido e inapropriado do mundo para o encéfalo.

crescimento integra essa informação para gerar uma resposta ordenada. No restante do capítulo, são ilustradas lições aprendidas a partir da jornada de dois tipos de axônios: os axônios dos neurônios ganglionares da retina e os axônios de uma classe particular de neurônios sensoriais de retransmissão na medula espinal.

O crescimento dos axônios ganglionares da retina é orientado por uma série de etapas distintas

O experimento de Sperry implicava a existência de sinais de orientação para os axônios, mas não revelou onde ou como eles atuam. Durante certo tempo, o ponto de vista prevalente era de que o reconhecimento ocorria principalmente no alvo ou perto dele e que forças mecânicas ou fatores quimiotáticos de longo alcance seriam suficientes para os axônios atingirem as imediações do alvo.

Sabe-se agora que os axônios atingem alvos distantes por meio de uma série de etapas distintas, tomando decisões frequentes em intervalos espaciais pequenos ao longo de sua trajetória. Para ilustrar esse evento, será analisada com mais detalhe a via que Sperry tentava entender, ou seja, a via de um axônio retiniano até atingir o teto óptico.

Os cones de crescimento divergem no quiasma óptico

A primeira tarefa de um axônio de uma célula ganglionar da retina é sair da retina. Para isso, ele entra na camada de fibras ópticas e cresce ao longo da lâmina basal retiniana e de terminais de células gliais posicionados nos limites da retina. O crescimento do axônio é orientado desde o início, indicando que os axônios lêem as pistas direcionais do ambiente. Uma vez que tenham atingido o centro da retina, os axônios sofrem influências de sinais atratores que emanam

1 Adesão à matriz extracelular
2 Adesão à superfície celular
3 Fasciculação
Neurônio pioneiro
4 Quimioatração
5 Inibição de contato
6 Quimiorrepulsão

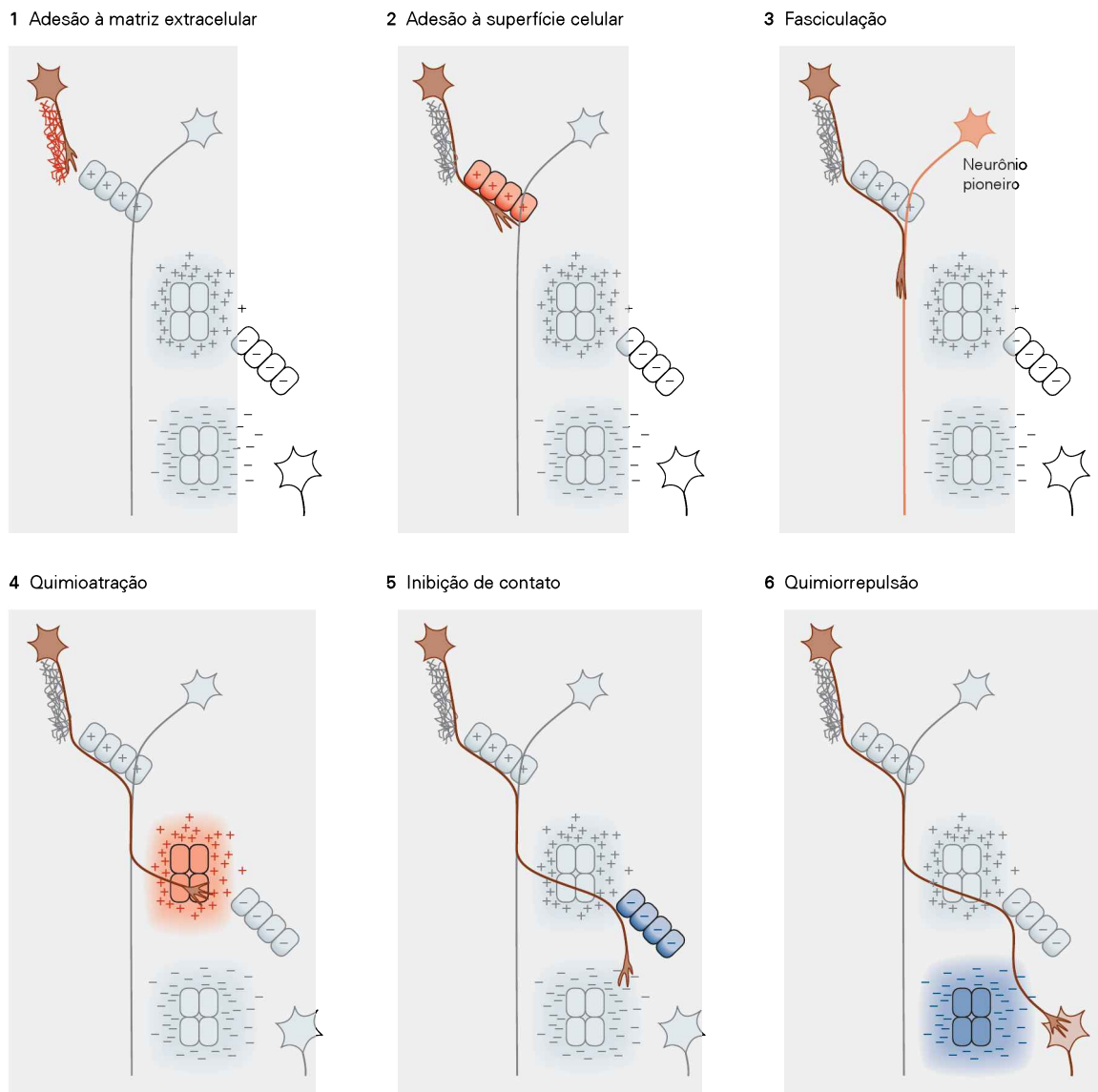



Figura 54-9 Os sinais extracelulares usam vários mecanismos para direcionar os cones de crescimento. O axônio pode interagir com moléculas promotoras do crescimento na matriz extracelular (**1**). Ele pode interagir com moléculas de adesão na superfície celular de células neurais (**2**). O axônio em crescimento pode encontrar outro axônio de um neurônio "pioneiro" e seguir por ele, um processo chamado de *fasciculação* (**3**). Sinais químicos solúveis podem atrair o axônio em crescimento, direcionando-o (**4**). Alvos celulares intermediários que expressam sinais repelentes podem desviar a trajetória do axônio (**5**). Sinais químicos solúveis podem repelir o crescimento axonal (**6**).

da cabeça do nervo óptico (junção do nervo óptico com a retina), os quais os direcionam para a haste óptica. Os axônios, então, seguem o nervo óptico em direção ao encéfalo (Figura 54-11).

Os primeiros axônios a passarem por esse trajeto seguem as células da haste óptica, o primórdio do tubo neural que conecta a retina ao diencéfalo, de onde ela surgiu. Esses axônios "pioneiros" servem de guia para os axônios subsequentes, que podem achar seus caminhos seguindo seus predecessores (ver estratégia 3 na Figura 54-9). Uma vez chegando ao quiasma óptico, os axônios retinianos devem fazer uma escolha. Os axônios que se originam de neurônios da metade nasal de cada retina cruzam o quiasma e prosseguem para o lado oposto do encéfalo (contralateral). Por outro lado, os axônios da metade temporal de cada retina desviam quando atingem o quiasma e, dessa forma, permanecem do mesmo lado do encéfalo (ipsilateral) (Figura 54-12A).

Essa diferença de trajetória reflete respostas diferentes dos axônios das hemirretinas nasais e temporais aos sinais de direcionamento apresentados por populações celulares que se localizam na linha média do quiasma. Alguns axônios retinianos entram em contato e passam pelas células do quiasma, enquanto outros são inibidos por essas células e desviam de seu caminho, permanecendo, então, no lado ipsilateral. Uma das moléculas fundamentais presentes nas células do quiasma é uma molécula repelente ligada à membrana, da família da efrina-B (Figura 54-12B), que

também participa em etapas mais tardias do direcionamento axonal das células ganglionares da retina.

A fração de axônios da retina temporal que se projetam ipsilateralmente varia entre as espécies: poucos em vertebrados inferiores, alguns em roedores e muitos em seres humanos. Essas diferenças refletem a posição dos olhos. Em muitos animais, os olhos apontam para os lados e monitoram diferentes partes do mundo visual, de modo que a informação dos dois olhos não necessita ser combinada. Em seres humanos, ambos os olhos apontam para a frente e amostram regiões bastante sobrepostas do mundo visual, de modo que a coordenação do estímulo visual é essencial.

Após cruzarem o quiasma óptico, os axônios retinianos juntam-se novamente no trato óptico ao longo da superfície ventral do diencéfalo. Os axônios, então, saem do trato em pontos diferentes. Na maioria das espécies de vertebrados, o teto do mesencéfalo (chamado de colículo superior em mamíferos) é o principal alvo dos axônios da retina, mas um pequeno número de axônios projeta-se para o núcleo geniculado lateral do tálamo. Nos seres humanos, contudo, a maioria dos axônios projeta-se para o núcleo geniculado lateral, um número considerável também atinge o colículo superior, enquanto um pequeno número se projeta para os núcleos pulvinar, supraquiasmático e pré-tectais. Nesses alvos, diferentes axônios retinianos projetam-se para diferentes regiões. Como Sperry mostrou, os axônios retinianos formam um mapa topográfico preciso da retina na superfície tectal. Mapas semelhantes formam-se em outras áreas inervadas pelos axônios retinianos.

Uma vez atingido um local topograficamente apropriado dentro do teto, os axônios retinianos necessitam encontrar um parceiro sináptico apropriado. Para atingir esse último percurso de sua jornada, os axônios retinianos direcionam-se para uma posição adequada e mergulham no neurópilo tectal (Figura 54-11). Eles seguem de modo descendente ao longo da superfície das células gliais radiais, que fornecem um esqueleto para o crescimento axonal radial. Embora as células gliais radiais atravessem todo o neuroepitélio, cada axônio retiniano confina seus terminais sinápticos em uma única camada. Os dendritos de muitas células pós-sinápticas estendem-se através de múltiplas camadas e formam sinapses ao longo de seu comprimento total, mas as conexões retinianas são restritas a uma pequena fração da árvore dendrítica do neurônio-alvo. Essas características organizacionais indicam que sinais específicos de cada camada indicam o cessamento do alongamento axonal e desencadeiam a arborização.

Dessa forma, os axônios resolvem o problema da navegação por uma longa distância, dividindo sua jornada em pequenos segmentos e reconhecendo e respondendo a alvos intermediários ao longo do caminho, até atingirem seu alvo final. Alguns alvos intermediários, como o quiasma óptico, são regiões de "decisão", onde os axônios necessitam divergir.

A dependência de alvos intermediários é uma solução efetiva ao problema da longa distância de navegação axonal, mas não é a única. Em alguns casos, os primeiros axônios atingem seus alvos quando o embrião ainda é pequeno e a distância a ser percorrida é curta. Esses axônios pioneiros respondem a sinais moleculares embebidos em células ou na matriz extracelular ao longo do caminho. Os primeiros axônios a sair da retina são dessa classe. Os axônios que aparecem mais tarde, quando as distâncias são mais longas e os obstáculos são mais numerosos, podem atingir seus alvos seguindo os pioneiros. Ainda, outro mecanismo de orientação tem como base o gradiente molecular. Na verdade, como será visto, gradientes de moléculas da superfície celular no teto informam os axônios sobre sua zona de terminação adequada.

As efrinas fornecem gradientes de sinais inibitórios no encéfalo

Até agora foi visto como os axônios retinianos atingem o teto respondendo a uma série de distintos sinais direcionais. Contudo, as escolhas durante o crescimento não respondem pelas conexões graduais implicadas na análise de Sperry do mapa retinotópico do teto. A busca pelo hipotético "mapa de gradiente de moléculas" tornou-se um importante foco dos neurobiólogos do desenvolvimento, sendo descrito aqui em certo detalhe.

Um avanço fundamental na busca por essas moléculas surgiu com o desenvolvimento de ensaios com explantes de porções definidas da retina, os quais foram retirados e colocados em cultura sobre um substrato de fragmentos de membrana tectal. Os fragmentos de membrana foram retirados de porções anteroposteriores do teto e foram colocados em faixas alternadas. Axônios da hemirretina temporal (posterior) cresciam preferencialmente sobre membranas do teto anterior, uma preferência similar àquela exibida *in vivo* (Figura 54-13). Foi mostrado que essa preferência se deve à presença de fatores inibitórios nas membranas posteriores, e não à presença de moléculas atratoras ou de substâncias adesivas nas membranas anteriores. Essa observação foi uma das primeiras a enfatizar o papel de substâncias inibitórias ou repelentes no direcionamento axonal.

Esse ensaio de faixas permitiu a caracterização de um sinal inibitório presente em membranas do teto posterior, mas não do teto anterior. Independentemente, os biólogos moleculares identificaram uma família de receptores de tirosinas-quinase, chamados de quinases Ef (ou Eph), e uma grande família de ligantes associados à membrana, chamados de efrinas. Tanto os receptores como os ligantes são divididos nas subfamílias A e B. As proteínas efrina-A ligam-se e ativam quinases EfA. Por outro lado, as proteínas efrina-B ligam-se e ativam quinases EfB (Figura 54-14).

Duas linhas de pesquisa convergiram quando o sinal inibitório tectal foi identificado como efrina-A5. Sabe-se agora que as quinases Ef e as efrinas desempenham muitas funções em tecidos neurais e não neurais e que cada classe de proteínas pode atuar como ligantes ou receptores, dependendo do contexto celular. No sistema nervoso em desenvolvimento, essas proteínas constituem um importante grupo de sinais repelentes.

As interações efrina-Ef respondem pela formação do mapa retinotópico no teto. Os níveis de efrina-A2 e de efrina-A5 no teto são graduados ao longo do eixo anteroposterior, e os receptores Ef na retina também são ex-

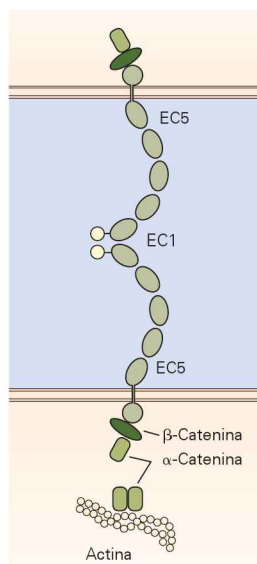
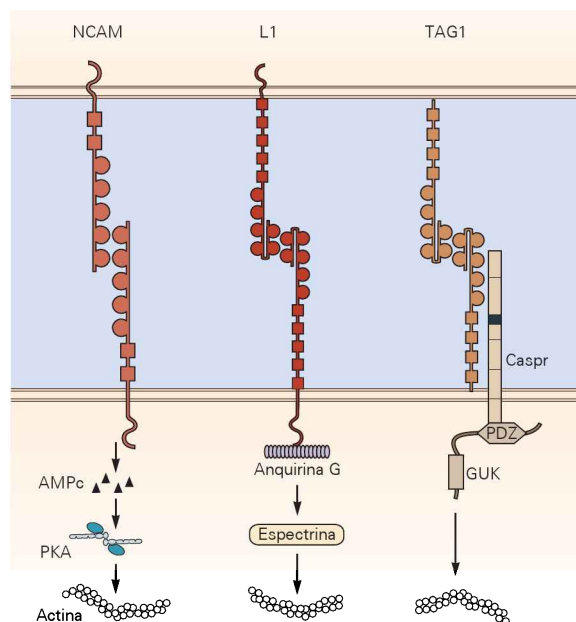
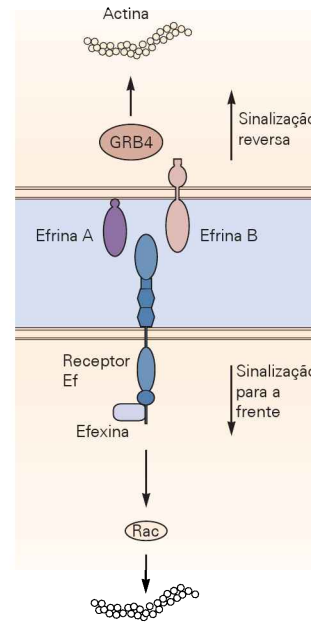
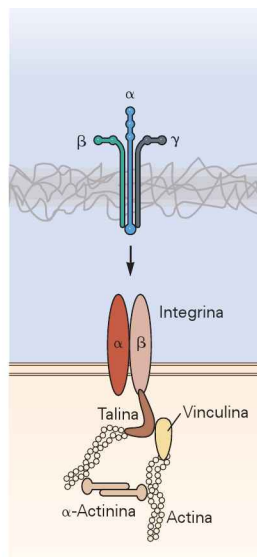
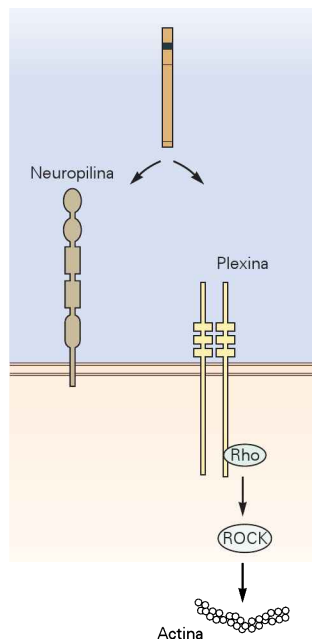
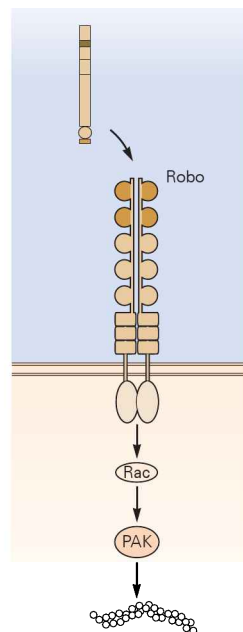
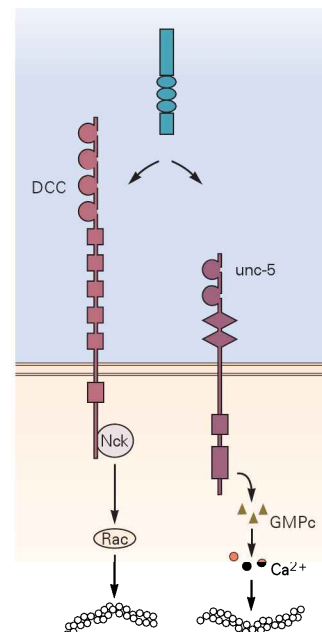
pressos de modo graduado ao longo do eixo anteroposterior. Esses gradientes correm em direções opostas no teto: a efrina-A é expressa do gradiente anterior-baixo para o posterior-alto e, na retina, a quinase EfA é expressa do gradiente posterior-alto para o anterior-baixo (Figura 54-14A). Tais contragradientes respondem, pelo menos em parte, pelo mapeamento topográfico. Os axônios das células ganglionares posteriores da retina com altos níveis de receptores são repelidos fortemente pelo alto nível de efrina-A no teto posterior e, dessa forma, são confinados ao teto anterior. Os axônios menos sensíveis da retina anterior são capazes de penetrar no domínio posterior do teto. Portanto, a efrina-A2 e a efrina-A5 são fortes candidatos a serem os fatores de quimioespecificidade postulados por Sperry.

O papel fundamental das efrinas e das quinases Ef na formação do mapa retinotópico tem sido confirmado *in vivo*. A superexpressão da efrina-A2 no teto óptico de embriões de pintos em desenvolvimento gera pequenos retalhos de células no teto rostral que são anormalmen-

Figura 54-10 (Página ao lado) **Diversas famílias moleculares controlam o crescimento e o direcionamento dos axônios em desenvolvimento.**

A. A grande família das clássicas caderinas promove a adesão celular e axonal, principalmente por interações homofílicas entre moléculas de caderina e neurônios adjacentes. As interações adesivas são mediadas por interações dos domínios extracelulares EC1. As caderinas transduzem interações adesivas por suas interações citoplasmáticas com as cateninas, as quais conectam as caderinas ao citoesqueleto de actina.

B. Diversas proteínas da superfamília das imunoglobulinas são expressas no sistema nervoso e medeiam interações adesivas. Os três exemplos mostrados aqui, NCAM, L1 e TAG1, podem se ligar homofílica e heterofilicamente para promover o crescimento e a adesão axonal. Essas proteínas contêm tanto domínios de imunoglobulina (**círculos**) como domínios tipo fibronectina III (**quadrados**). As interações homofílicas geralmente envolvem domínios aminoterminais de imunoglobulinas. Diferentes moléculas Ig de adesão interagem com o citoesqueleto por meio de diversos mediadores citoplasmáticos; esta figura mostra somente alguns deles.

C. Diferentes proteínas efrina ligam-se a receptores de Ef da classe tirosina-quinase. As efrinas da classe A estão ligadas à superfície da membrana por uma âncora glicosilfosfatidilinositol, enquanto as efrinas da classe B são proteínas transmembrana. Geralmente, as efrinas da classe A ligam-se a quinases Ef da classe A e as efrinas da classe B ligam-se a quinases Ef da classe B. A sinalização para a frente mediada por Ef normalmente produz respostas repelentes ou inibitórias em células receptoras, enquanto a sinalização reversa mediada por efrina pode produzir respostas adesivas ou inibitórias. A sinalização mediada por efrina e Ef envolve muitos mediadores citoplasmáticos diferentes.

D. As proteínas laminina estão ligadas à matriz extracelular e promovem a adesão celular e a extensão axonal por meio de interações com os receptores de integrina. As integrinas medeiam a adesão e o crescimento axonal por interações com o citoesqueleto mediadas por muitas proteínas intermediárias.

E. As proteínas semaforina podem promover ou inibir o crescimento axonal por meio de interações com um conjunto diversificado de receptores de plexina ou neuropilina, que transduzem sinais através de GTPases da classe rho e quinases localizadas a jusante (abaixo) na via de sinalização.

F. As proteínas *slit* geralmente medeiam respostas repelentes por meio de interações com receptores da classe Robo que influenciam o crescimento axonal por GTPases intermediárias, como Rac.

G. As proteínas netrina secretadas ou associadas à matriz extracelular medeiam tanto respostas quimioatratoras como quimiorrepelentes. As atratoras são mediadas por interações com receptores DCC (deletado no câncer colorretal), enquanto as repelentes envolvem interações com DCC e correceptores unc-5. A sinalização por receptores de netrina ocorre por cascatas que envolvem GTPases e GMPc.

te ricos em efrina-A2. Os axônios da retina temporal que normalmente evitam a região caudal do teto, que é rica em efrina-A2, também evitam esses pedaços do teto rostral e, então, terminam em posições anormais. Em contrapartida, os axônios da retina nasal, que normalmente crescem em direção ao teto caudal, não são perturbados ao encontrarem um excesso de efrina.

Por outro lado, em camundongos mutantes que não expressam os genes *efrina-A2* e *efrina-A5*, alguns axônios retinianos posteriores terminam em regiões inapropriadas do teto posterior (Figura 54-14B). Os axônios retinianos anteriores que normalmente expressam baixos níveis de efrina-A se projetam normalmente nesses camundongos mutantes. Em camundongos que não têm ambas as proteínas

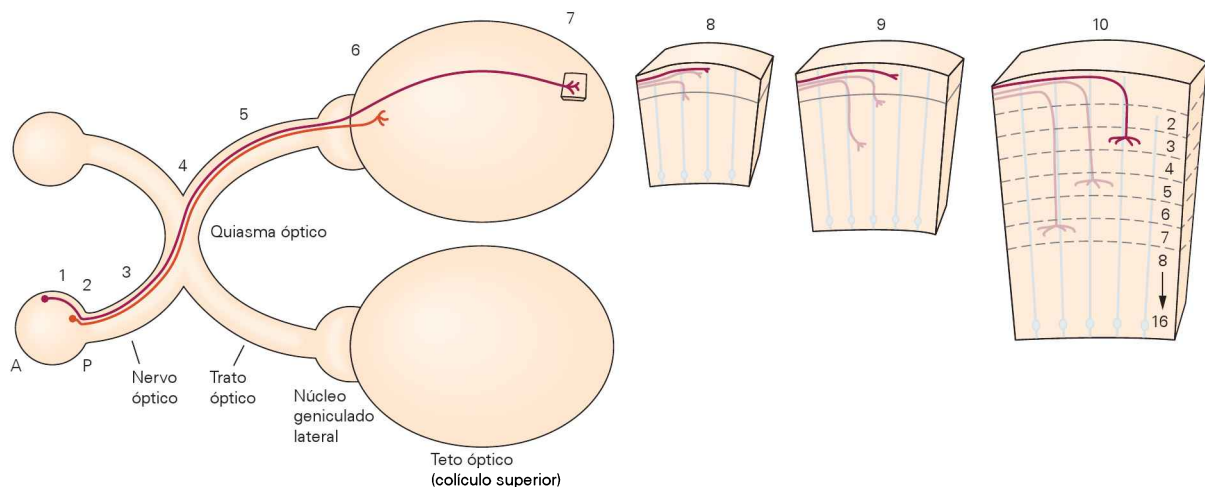



Figura 54-11 Os axônios das células ganglionares da retina crescem em direção ao teto óptico em etapas distintas. Dois neurônios que carregam a informação da metade nasal da retina são mostrados. O axônio de um deles cruza o quiasma óptico e atinge o teto óptico contralateral. O axônio do outro neurônio também cruza o quiasma óptico, mas projeta-se para o núcleo geniculado lateral. Os números indicam importantes etapas da jornada do axônio. O axônio em crescimento direciona-se ao ponto de saída do nervo óptico na retina (**1**), entra no nervo óptico (**2**), estende-se através do nervo óptico (**3**), desvia para permanecer ipsilateral (não mostrado) ou cruza para o lado contralateral no quiasma óptico (**4**), estende-se através do trato óptico (**5**), entra no teto óptico ou no núcleo geniculado lateral (**6**), navega para uma posição rostrocaudal e dorsoventral apropriada no teto (**7**), projeta-se de modo descendente a partir da superfície tectal (**8**), para em uma camada apropriada, onde uma arborização terminal rudimentar é formada (**9**) e, finalmente, sofre refinamento (**10**).

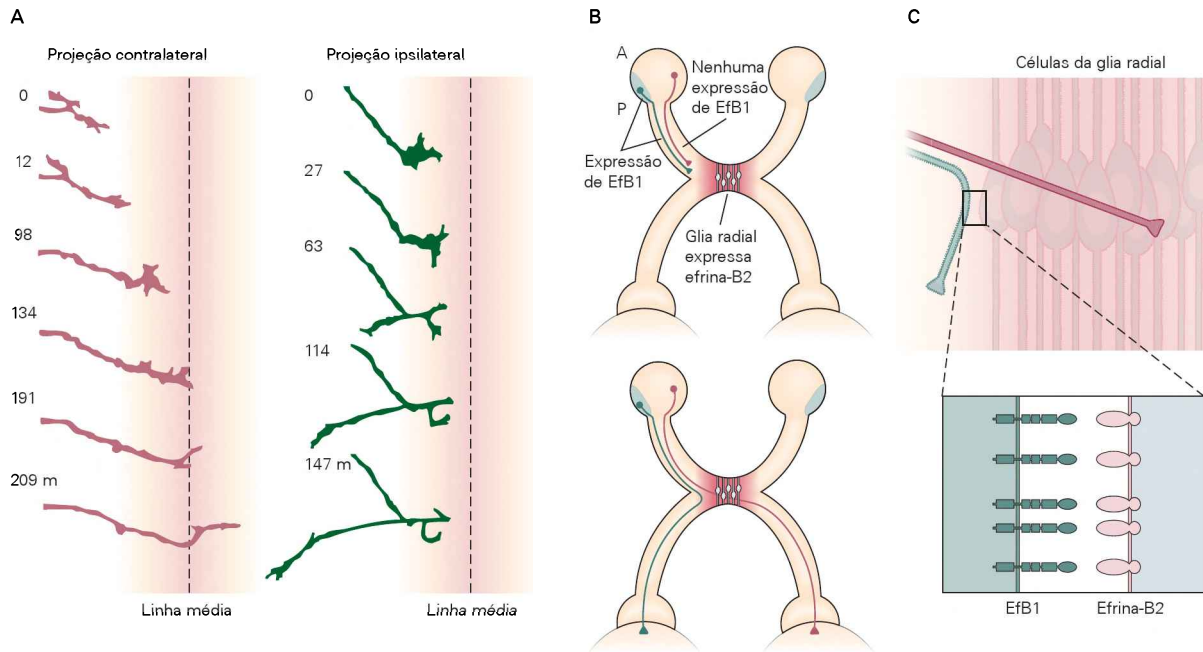



Figura 54-12 Os axônios dos neurônios ganglionares da retina divergem quando atingem o quiasma óptico.
A. Uma série de intervalos de tempo mostra os axônios aproximando-se da linha média. Os axônios que têm origem na hemirretina nasal cruzam o quiasma óptico e se projetam para o teto contralateral (à esquerda). Por outro lado, os axônios da hemirretina temporal atingem o quiasma, mas não o cruzam, projetando-se em direção ao teto ipsilateral (à direita). (Reproduzida, com permissão, de Godemont, Wong e Mason, 1994.)
B. Os axônios dos neurônios da hemirretina temporal que expressam o receptor tirosina-quinase EfB1 encontram efrina-B2 expressa pelas células da glia radial da linha média no quiasma óptico. Dessa forma, previne-se que eles cruzem a linha média. Os axônios dos neurônios da hemirretina nasal, que não têm receptores de EfB1, não são afetados pela presença de efrina-B2 e cruzam para o lado contralateral. (**A**, anterior; **P**, posterior.)
C. Visão ampliada ilustrando as trajetórias dos axônios das células ganglionares da retina no quiasma.

efrina-A, essas deficiências são mais graves em comparação com um camundongo mutante para uma única efrina. Dessa forma, a interação da efrina-A com os receptores de efrina-A é essencial para direcionar os axônios retinianos no teto. Esses pares de efrina/EfA podem reconhecer moléculas tal como Sperry postulou que seria necessário para formar o mapa topográfico ao longo do eixo anteroposterior do teto.

Contudo, o mapa da retina é bidimensional. Então, o que estabelece a ordem ao longo do eixo dorsoventral? Os pares efrina/EfB estão envolvidos no estabelecimento do eixo. Assim como efrina-A e EfA são expressos de modo gradual ao longo do eixo anteroposterior, efrina-B e EfB estão expressos em um gradiente ao longo do eixo dorsoventral, sendo que manipulações genéticas dos níveis de efrina-B e EfB afetam o mapa dorsoventral (Figura 54-14C). Dessa forma, o mapa retinotópico está disposto ao longo de coordenadas retangulares, com efrina/EfA e efrina/EfB marcando os eixos anteroposterior e dorsoventral, respectivamente.

Essa visão simples é satisfatória, mas a realidade é mais complexa. Em primeiro lugar, as quinases Ef são expressas no teto, assim como na retina, e as efrinas são expressas na retina, assim como no teto. Dessa forma, tanto as interações *cis* (Ef e efrina na mesma célula), assim como as interações *trans* (Ef no cone de crescimento e efrina na célula-alvo) podem estar envolvidas. Em segundo lugar, tanto os ligantes como os receptores estão presentes em múltiplos pontos ao longo da via óptica e desempenham múltiplos papéis. Como visto anteriormente, as interações efrina/EfB não afetam apenas o mapeamento dorsoventral, mas também a decisão do axônio de cruzar para o lado contralateral do quiasma óptico. Finalmente, nos circuitos visuais, o mapa axonal preciso é regulado por padrões de atividade neural, como será discutido nos próximos dois capítulos. Entretanto, tem-se agora o esboço da estratégia molecular para a formação de projeções topográficas específicas do olho para o encéfalo.

Os axônios de alguns neurônios espinais cruzam a linha média

Uma das características fundamentais do sistema nervoso central é a necessidade de coordenar a atividade de ambos os lados do corpo. Para conseguir realizar essa tarefa, alguns axônios necessitam projetar-se para o lado oposto.

Um exemplo de cruzamento axonal no quiasma óptico foi visto anteriormente. Outro exemplo que tem sido estudado em detalhe é o cruzamento axonal de *neurônios comissurais*, que carregam informação sensorial da medula espinal para o encéfalo na linha média ventral da medula espinal pela placa do soalho. Após cruzarem a linha média, os axônios viram abruptamente e ascendem em direção ao encéfalo. Essa trajetória simples levanta várias questões.

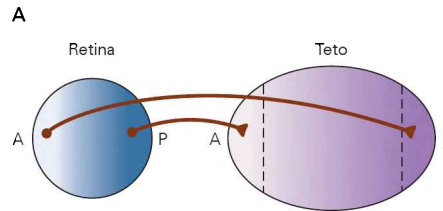
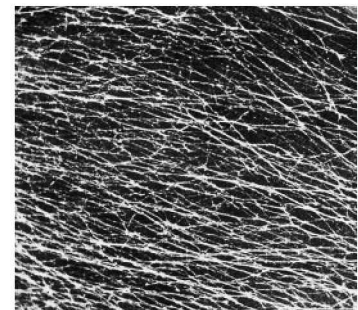
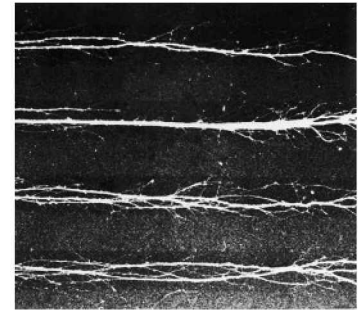
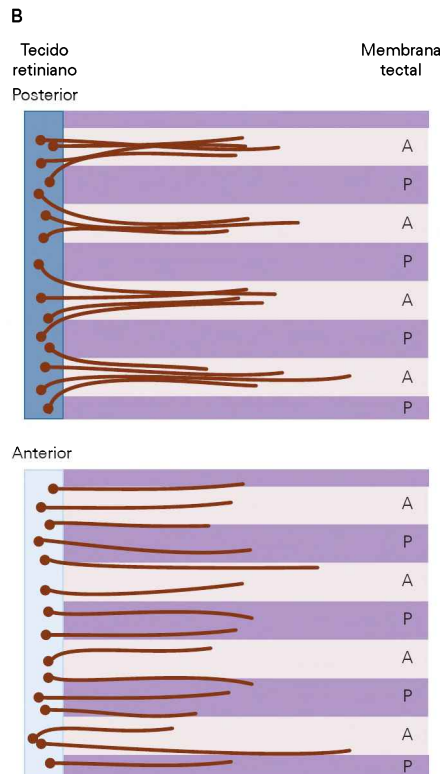



Figura 54-13 Sinais repelentes direcionam os axônios retinianos em desenvolvimento *in vitro*.
A. Os axônios ganglionares da hemirretina posterior (temporal) projetam-se para o teto anterior em desenvolvimento. Por outro lado, os axônios da hemirretina anterior (nasal) projetam-se para o teto posterior.
B. Fragmentos da membrana foram retirados de porções anteroposteriores específicas do teto e foram colocados em faixas alternadas. Os axônios de explantes da retina posterior crescem seletivamente sobre os fragmentos do teto anterior. O crescimento preferencial dos axônios sobre a membrana anterior é devido a um sinal inibitório na membrana posterior. Por outro lado, os axônios da retina anterior crescem sobre fragmentos de membranas tectais anteriores e posteriores. (**A**, anterior; **P**, posterior.) (Modificada, com permissão, de Walter, Henke-Fahle e Bonhoeffer, 1987.)

Como os axônios atingem a linha média ventral? Ao chegarem, como eles cruzam a linha média? Após cruzarem, como eles *ignoram* as pistas que os axônios do outro lado estão usando para chegar à linha média? Em outras palavras, por que os axônios ascendem em direção ao encéfalo em vez de cruzarem de volta?

As netrinas direcionam os axônios comissurais em desenvolvimento para cruzarem a linha média

Muitos dos neurônios que enviam axônios através da linha média ventral são gerados na metade dorsal da medula espinal. A primeira tarefa para esses axônios é atingir a linha média ventral. Ramón y Cajal considerou a possibilidade de que fatores quimiotáticos emitidos por alvos poderiam atrair os axônios, mas essa ideia permaneceu dormente por quase um século. Sabe-se agora que os fatores quimiotróficos existem, e um deles, a proteína netrina-1, medeia a atividade quimioatratora da placa do soalho. Quando presente em cultura, a netrina atrai axônios comissurais; quando camundongos são privados da função da netrina-1, os axônios não conseguem atingir a placa do soalho (Figura 54-15).

A proteína netrina é estruturalmente relacionada ao produto proteico de *unc-6*, um gene já conhecido por regular a orientação dos axônios no nematódeo *C. elegans*. Dois outros genes do *C. elegans*, o *unc-5* e o *unc-40*, codificam receptores para a proteína unc-6. Os receptores de netrina em vertebrados são relacionados aos receptores unc-5 e unc-40: as proteínas unc-5H são homólogas a unc-5 e DCC (deletado no câncer colorretal), e as neurogeninas são homólogas a unc-40 (ver Figura 54-10G). Esses receptores são membros da superfamília das imunoglobulinas, e suas funções têm sido consideravelmente conservadas durante a evolução nos animais (Figura 54-16). Essa conservação dá suporte ao uso de invertebrados simples e acessíveis geneticamente para investigar as complexidades do desenvolvimento. Em nenhuma outra área essa abordagem tem sido mais frutífera do que na análise do direcionamento axonal. Dezenas de genes que afetam esse processo foram identificados e clonados pela primeira vez em *Drosophila* e *C. elegans* e desempenham papéis importantes e relacionados em mamíferos.

Outros sistemas de sinalização trabalham com netrinas e direcionam os axônios comissurais na fase inicial da sua jornada para o encéfalo. Por exemplo, proteínas morfogenéticas ósseas secretadas pela placa do teto agem como sinais repelentes e começam a direcionar os axônios comissurais ventralmente.

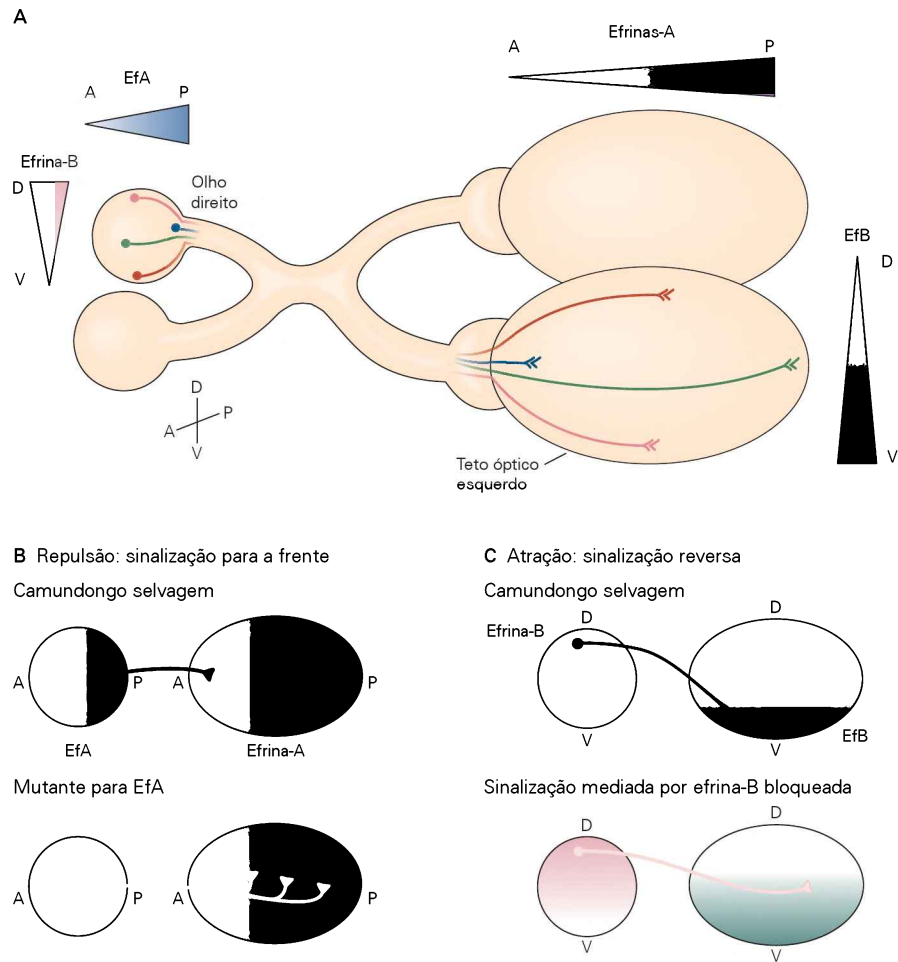



Figura 54-14 **A formação de mapas retinotópicos *in vivo* depende da sinalização mediada por efrina quinase Ef.**
A. Na retina, os receptores EfA são expressos em um gradiente anteroposterior (A-P) e a efrina-B é expressa em um gradiente dorsoventral (D-V). No teto, os níveis de efrina-A estão distribuídos em um gradiente anteroposterior e a EfB está distribuída em um gradiente dorsoventral.
B. A expressão de EfA nos axônios da retina que se originam de neurônios da retina posterior (temporal) direciona o crescimento axonal para o teto anterior, esquivando-se das proteínas efrina-A. No camundongo mutante para EfA, os axônios da retina posterior são capazes de projetar-se para um domínio mais posterior no teto.
C. A sinalização mediada por EfB direciona a projeção de axônios da retina dorsal para o teto ventral. O bloqueio da sinalização mediada por efrina B pela proteína EfB solúvel faz os axônios dorsais se projetarem para um domínio dorsal anormal no teto.

Os fatores quimioatratores e quimiorrepelentes padronizam a linha média

Uma vez que os axônios comissurais atingem a linha média, eles são expostos ao maior nível disponível de netrina-1. Contudo, esse ambiente rico em netrina não mantém os axônios na linha média indefinidamente. Eles cruzam para o outro lado da medula espinal, enquanto ao mesmo tempo seus parceiros contralaterais estão navegando em direção ao gradiente quimioatrator de netrina.

Esse comportamento curioso pode ser explicado pelo fato de que os cones de crescimento mudam suas respostas aos sinais atratores e repelentes como consequência da exposição aos sinais da placa do soalho. Essa mudança ilustra uma importante propriedade de alvos intermediários envolvidos no direcionamento axonal. Fatores apresentados por alvos intermediários não somente influenciam o crescimento dos axônios, mas também alteram a sensibilidade do cone de crescimento, preparando-o para a próxima etapa de sua jornada.

Uma vez que os axônios chegam à placa do soalho, eles tornam-se sensíveis aos sinais quimiorrepelentes mediados pela slit, a qual é secretada pelas células da placa do soalho (Figura 54-17). Antes de os axônios comissurais atingirem a placa do soalho, as proteínas robo que atuam como receptores das slit são mantidas inativas pela expressão de uma proteína relacionada, a rig-1. Quando os axônios atingem a placa do soalho, a rig-1 é perdida, liberando a atividade da robo e fazendo com que os axônios respondam aos sinais repelentes da slit. Essa ação repelente impele os cones de crescimento para o lado contralateral da medula espinal, no sentido do *decréscimo* do gradiente da slit. Além disso, a proteína robo ativada forma um complexo com DCC, o que torna os receptores da netrina incapazes de responder a seus ligantes. A

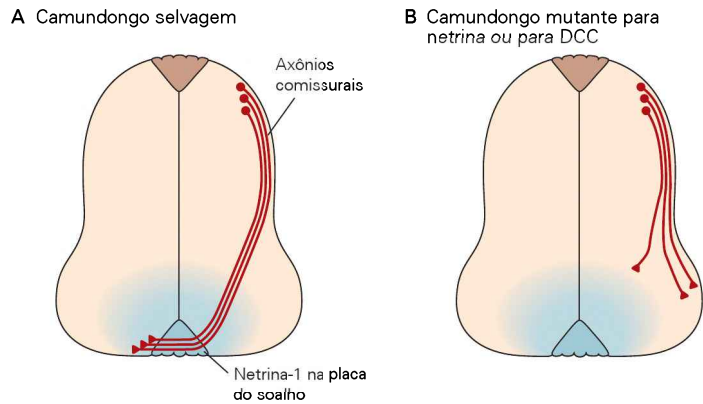
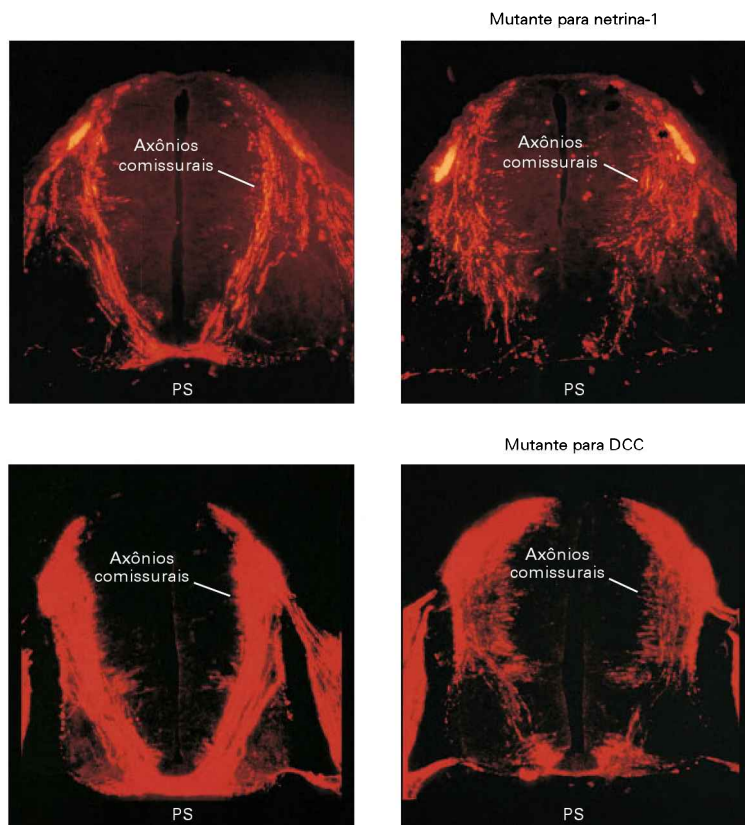



Figura 54-15 A sinalização mediada pela netrina atrai os axônios dos neurônios comissurais espinais para a placa do soalho. (Micrografias reproduzidas, com permissão, de Marc Tessier-Lavigne.)

A. A netrina-1 é secretada pelas células da placa do soalho (PS) e atrai os axônios dos neurônios comissurais para a PS na linha média ventral da medula espinal.

B. A maioria dos axônios comissurais falha em atingir e cruzar a PA quando as proteínas netrina ou DCC são eliminadas.

sensibilidade diminuída dos cones de crescimento às propriedades atratoras da placa do soalho auxilia a justificar a natureza transitória da influência da placa do soalho sobre os axônios.

Finalmente, uma vez que os axônios tenham deixado a placa do soalho, eles desviam rostralmente em direção a seus alvos sinápticos finais no encéfalo. Um gradiente rostrocaudal de proteínas Wnt expressas pelas células da placa do soalho parece direcionar o crescimento dos axônios rostralmente na linha média ventral (Figura 54–17D). Dessa forma, diferentes pistas guiam os axônios comissurais durante distintas fases de sua trajetória. Esse mesmo processo é presumivelmente protagonizado por centenas ou mesmo milhares de classes de neurônios para estabelecer o padrão encefálico maduro de conexões neurais.

Visão geral

Muitos processos que ocorrem ao longo do desenvolvimento contribuem para o estabelecimento de padrões precisos de conexões no sistema nervoso, mas nenhum é mais importante do que a orientação dos axônios a partir de seus pontos de origem até seus alvos apropriados. A especificidade necessária para obter a conexão correta é extraordinária. Os axônios necessitam crescer ao longo de consideráveis distâncias, passando por numerosos alvos pelo caminho, antes de atingirem e formarem conexões sinápticas com parceiros adequados.

O sistema nervoso tem se utilizado de mecanismos elaborados para estabelecer conexões de acordo com seu plano básico. No nível celular, uma estratégia básica é quebrar uma longa jornada em etapas controláveis. Dessa forma, os axônios não partem como exploradores do passado, cru-

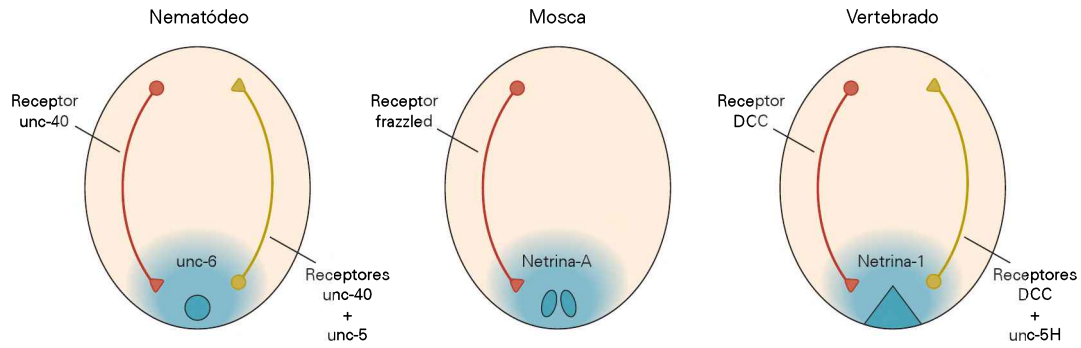



Figura 54-16 A expressão e a atividade das netrinas têm sido conservadas ao longo da evolução. As netrinas são secretadas pelas células da linha média ventral em nematódeos, moscas e vertebrados e interagem com receptores nas células ou em axônios que migram ou se estendem ao longo do eixo dorsoventral. Os receptores de netrina unc-40 (nematódeos), frazzled (moscas) e DCC (deletado no câncer colorretal; vertebrados) medeiam a atividade atratora da netrina, enquanto os receptores da classe unc-5 medeiam sua atividade repelente.

zando um território completamente desconhecido na busca por objetivos distantes. Em vez disso, eles recebem orientação em várias etapas ao longo do caminho. Alguns axônios que crescem precocemente no embrião, quando as distâncias são curtas, servem como arcabouços para os axônios que crescerão posteriormente. Outros axônios crescem ao longo de superfícies epiteliais ou matrizes extracelulares. Frequentemente, células conhecidas como placas de sinalização ou alvos intermediários marcam locais nos quais os axônios precisam fazer escolhas divergentes.

O axônio recebe e responde a esses sinais de orientação com um aparato terminal especializado, o cone de crescimento. Esse cone é uma estrutura tanto motora quanto sensorial. Ele contém numerosos receptores aos quais se ligam os sinais ambientais, bem como as proteínas do citoesqueleto e motores com base em actina, que o impulsionam adiante. Ele também contém sistemas de transdução de sinais que convertem o acoplamento do ligante com seus receptores em instruções que direcionam o cone de crescimento.

Nos últimos anos, tem ocorrido um grande progresso na identificação de moléculas que direcionam os axônios. Entre os sinais de orientação incluem-se moléculas solúveis, moléculas ligadas à membrana e moléculas da matriz extracelular. Muitas das moléculas solúveis são membros de famílias de genes, como efrinas, netrinas, slits,

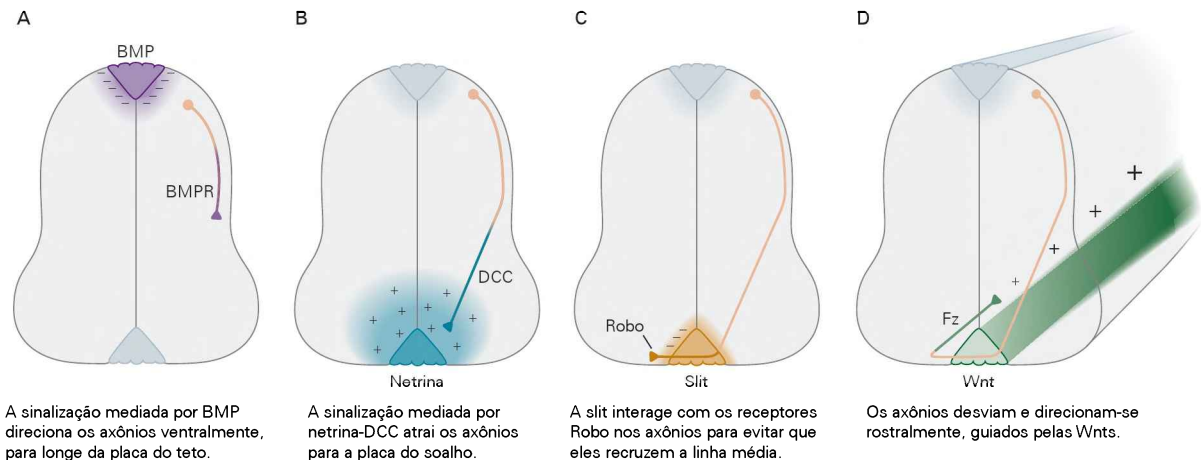



Figura 54-17 Sinais de direcionamento expressos pelas células da placa do teto e da placa do soalho direcionam os axônios comissurais na medula espinal em desenvolvimento.

A. As proteínas morfogenéticas ósseas (**BMPs**, de *bone morphogenetic proteins*) secretadas pelas células da placa do teto interagem com receptores BMP nos axônios comissurais para direcionar os axônios para longe da placa do teto.

B. A netrina expressa pelas células da placa do soalho atrai axônios comissurais para a linha média ventral da medula espinal. A proteína sonic hedgehog também tem sido implicada no direcionamento ventral de axônios comissurais.

C. As proteínas slit secretadas pelas células da placa do soalho interagem com os receptores robo nos axônios comissurais para evitar que esses axônios cruzem de volta a linha média. Antes de cruzarem, mas não depois, os axônios comissurais expressam robo3 (rig-1), além de robo1 e robo2. A proteína rig-1 inativa os receptores robo, evitando que os axônios respondam aos efeitos repelentes das slit quando eles se aproximam da linha média ventral.

D. As proteínas Wnt secretadas pelas células da placa do soalho e distribuídas em um gradiente rostrocaudal interagem com as proteínas frizzled (**Fz**) nos axônios comissurais após cruzarem a linha média, guiando-os em direção ao encéfalo.

semaforinas e lamininas. Entre as famílias de receptores ligados à membrana do cone de crescimento incluem-se moléculas de adesão, quinases Ef, neuropilinas, plexinas, robos e integrinas. Mutações em genes que codificam esses ligantes e receptores podem causar doenças neurológicas do desenvolvimento.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Leituras selecionadas

Barnes AP, Polleux F. 2009. Establishment of axon-dendrite polarity in developing neurons. Annu Rev Neurosci 32:347–381.

Black DL, Zipursky SL. 2008. To cross or not to cross: alternatively spliced forms of the Rob03 receptor regulate discrete steps in axonal midline crossing. Neuron 58:297–298.

Dent EW, Gertler FB. 2003. Cytoskeletal dynamics and transport in growth cone motility and axon guidance. Neuron 40:209–227.

Egea J, Klein R. 2007. Bidirectional Eph-ephrin signaling during axon guidance. Trends Cell Biol 17:230–238.

Evans TA, Bashaw GJ. 2010. Axon guidance at the midline: of mice and flies. Curr Opin Neurobiol 20:79–85.

Lin AC, Holt CE. 2007. Local translation and directional steering in axons. EMBO J 26:3729–3736.

Lowery LA, Van Vactor D. 2009. The trip of the tip: understanding the growth cone machinery. Nat Rev Mol Cell Biol 10:332–343.

O'Donnell M, Chance RK, Bashaw GJ. 2009. Axon growth and guidance: receptor regulation and signal transduction. Annu Rev Neurosci 32:383–412.

Pak CW, Flynn KC, Bamburg JR. 2008. Actin-binding proteins take the reins in growth cones. Nat Rev Neurosci 9:136–147.

Petros TJ, Rebsam A, Mason CA. 2008. Retinal axon growth at the optic chiasm: to cross or not to cross. Annu Rev Neurosci 31:295–315.

Round J, Stein E. 2007. Netrin signaling leading to directed growth cone steering. Curr Opin Neurobiol 17:15–21.

Sánchez-Camacho C, Bovolenta P. 2009. Emerging mechanisms in morphogen-mediated axon guidance. Bioessays 31:1013–1025.

Schmid RS, Maness PF. 2008. L1 and NCAM adhesion molecules as signaling coreceptors in neuronal migration and process outgrowth. Curr Opin Neurobiol 18:245–250.

Tojima T, Hines JH, Henley JR, Kamiguchi H. 2011. Second messengers and membrane trafficking direct and organize growth cone steering. Nat Rev Neurosci 12:191–203.

Zheng JQ, Poo MM. 2007. Calcium signaling in neuronal motility. Annu Rev Cell Dev Biol 23:375–404.

Referências

Barnes AP, Lilley BN, Pan YA, Plummer LJ, Powell AW, Raines AN, Sanes JR, Polleux F. 2007. LKB1 and SAD kinases define a pathway required for the polarization of cortical neurons. Cell 129:549–563.

Barnes AP, Polleux F. 2009. Establishment of axon-dendrite polarity in developing neurons. Annu Rev Neurosci 32:347–381.

Bridgman PC, Dailey ME. 1989. The organization of myosin and actin in rapid frozen nerve growth cones. J Cell Biol 108:95–109.

Dickson BJ, Gilestro GF. 2006. Regulation of commissural axon pathfinding by slit and its robo receptors. Annu Rev Cell Dev Biol 22:651–675.

Erskine L, Herrera E. 2007. The retinal ganglion cell axon's journey: insights into molecular mechanisms of axon guidance. Dev Biol 308:1–14.

Fazeli A, Dickinson SL, Hermiston ML, Tighe RV, Steen RG, Small CG, Stoeckli ET, et al. 1997. Phenotype of mice lacking functional Deleted in colorectal cancer (Dcc) gene. Nature 386:796–804.

Forscher P, Smith SJ. 1988. Actions of cytochalasins on the organization of actin filaments and microtubules in a neuronal growth cone. J Cell Biol 107:1505–1516.

Frisen J, Yates PA, McLaughlin T, Friedman GC, O'Leary DD, Barbacid M. 1998. Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) is essential for proper retinal axon guidance and topographic mapping in the mammalian visual system. Neuron 20:235–243.

Godement P, Wang LC, Mason CA. 1994. Retinal axon divergence in the optic chiasm: dynamics of growth cone behavior at the midline. J Neurosci 14:7024–7039.

Grueber WB, Jan LY, Jan YN. 2003. Different levels of the homeodomain protein cut regulate distinct dendrite branching patterns of Drosophila multidendritic neurons. Cell 112:805–818.

Harada T, Harada C, Parada LF. 2007. Molecular regulation of visual system development: more than meets the eye. Gene Dev 21:367–378.

Harrison RG. 1959. The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. J Exp Zool 142:5–73.

Hattori D, Millard SS, Wojtowicz WM, Zipursky SL. 2008. Dscam-mediated cell recognition regulates neural circuit formation. Annu Rev Cell Dev Biol 24:597–620.

Heidemann SR. 1996. Cytoplasmic mechanisms of axonal and dendritic growth in neurons. Int Rev Cytol 165:235–296.

Henley J, Poo MM. 2004. Guiding neuronal growth cones using Ca^{2+} signals. Trends Cell Biol 14:320–330.

Jan YN, Jan LY. 2010. Branching out: mechanisms of dendritic arborization. Nat Rev Neurosci 11:316–28.

Kaech S, Banker G. 2006. Culturing hippocampal neurons. Nat Protoc 1:2406–2415.

Kapfhammer JP, Grunewald BE, Raper JA. 1986. The selective inhibition of growth cone extension by specific neurites in culture. J Neurosci 6:2527–2534.

Keino-Masu K, Hinck L, Leonardo ED, Chan SS, Culotti JG, Tessier-Lavigne M. 1996. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. Cell 87:75–85.

Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CS, Tear G. 1998. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. Cell 92:205–215.

Kishi M, Pan YA, Crump JG, Sanes JR. 2005. Mammalian SAD kinases are required for neuronal polarization. Science 307:929–932.

Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, Tai YT, Giger RJ, Ginty DD. 1997. Neuropilin is a semaphorin III receptor. Cell 90:753–762.

Letourneau PC. 1979. Cell-substratum adhesion of neurite growth cones, and its role in neurite elongation. Exp Cell Res 124:127–138.

Letourneau PC. 1996 The cytoskeleton in nerve growth cone motility and axonal pathfinding. Perspect Dev Neurobiol 4:111–123.

Loschinger J, Weth F, Bonhoeffer F. 2000. Reading of concentration gradients by axonal growth cones. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 355:971–982.

Lumsden AG, Davies AM. 1983. Earliest sensory nerve fibres are guided to peripheral targets by attractants other than nerve growth factor. Nature 306:786–788.

Luo L, Flanagan JG. 2007. Development of continuous and discrete neural maps. Neuron 56:284–300.

McLaughlin T, O'Leary DD. 2005. Molecular gradients and development of retinotopic maps. Annu Rev Neurosci 28:327–355.

Ming GL, Song HJ, Berninger B, Holt CE, Tessier-Lavigne M, Poo MM. 1997. cAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1. Neuron 19:1225–1235.

Polleux F, Morrow T, Ghosh A. 2000. Semaphorin 3A is a chemoattractant for cortical apical dendrites. Nature 404:567–573.

Schmitt AM, Shi J, Wolf AM, Lu CC, King LA, Zou Y. 2006. Wnt-Ryk signalling mediates medial-lateral retinotectal topographic mapping. Nature 439:31–37.

Serafini T, Colamarino SA, Leonardo ED, Wang H, Beddington R, Skarnes WC, Tessier-Lavigne M. 1996. Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. Cell 87:1001–1014.

Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier--Lavigne M. 1994. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to C. elegans UNC-6. Cell 78:409–424.

Shelly M, Cancedda L, Heilshorn S, Sumbre G, Poo MM. 2007. LKB1/STRAD promotes axon initiation during neuronal polarization. Cell 129:565–577.

Sperry RW. 1943. Visuomotor coordination in the newt (*Triturus viridescens*) after regeneration of the optic nerve. J Compar Neurol 79:33–55.

Sperry RW. 1945. Restoration of vision after crossing of optic nerves and after contralateral transplantation of eye. J Neurophysiol 8:17–28.

Tada T, Sheng M. 2006. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. Curr Opin Neurobiol 16:5–101.

Tessier-Lavigne M. 2002. Wiring the brain: the logic and molecular mechanisms of axon guidance and regeneration. Harvey Lect 98:103–143.

Walter J, Henke-Fahle S, Bonhoeffer F. 1987. Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. Development 101:909–913.

Weiss P. 1941. Nerve patterns: the mechanics of nerve growth. Growth 5:163–203. Suppl.

Zou Y, Lyuksyutova AI. 2007. Morphogens as conserved axon guidance cues. Curr Opin Neurobiol 17:22–28.

55

Formação e eliminação de sinapses

Até agora foram examinados três estágios do desenvolvimento do sistema nervoso de mamíferos: a formação e a modelagem do tubo neural, o nascimento e a diferenciação de neurônios e células gliais e o crescimento e a orientação de axônios. Um passo adicional deve ocorrer antes de o sistema nervoso central (SNC) tornar-se funcional: a formação das sinapses. Apenas quando as sinapses estiverem formadas e funcionando o encéfalo pode começar a atividade de processamento de informação.

Três processos essenciais orientam a formação das sinapses. Primeiro, os axônios escolhem os parceiros pós-sinápticos entre muitos possíveis. Por meio da formação de conexões sinápticas apenas com determinados alvos celulares, os neurônios montam circuitos funcionais que podem processar a informação. Comumente, as sinapses devem ser formadas em sítios específicos das células pós-sinápticas; alguns axônios formam sinapses com dendritos, outros, com o corpo celular, e ainda outros, com outros axônios ou terminais nervosos. As especificidades celular e subcelular são evidentes no SNC, mas serão ilustrados os aspectos gerais da formação das sinapses em algumas classes de neurônios bem estudadas.

Segundo, depois de o contato da célula ter sido formado, a porção do axônio que contata a célula-alvo se diferencia no terminal nervoso pré-sináptico, e o domínio da célula-alvo contatado se diferencia em um dispositivo pós-sináptico especializado. A coordenação precisa da diferenciação pré e pós-sináptica depende das interações entre o axônio e a célula-alvo. Muito do que se conhece sobre essas interações vem dos estudos da junção neuromuscular, a sinapse entre os neurônios motores e as fibras musculares esqueléticas. A simplicidade dessa sinapse a tornou um modelo viável para sondar os princípios estruturais e eletrofisiológicos das sinapses químicas, e essa simplicidade também tem ajudado na análise do desenvolvimento das sinapses. Neste capítulo, será usada a sinapse neuromuscular para ilustrar os aspectos essenciais do desenvolvimento sináptico, sendo também utilizados os conhecimentos obtidos dessas sinapses periféricas para examinar as sinapses que formam o SNC.

Finalmente, uma vez formadas, as sinapses continuam a amadurecer, sofrendo grandes mudanças. Um aspecto notável do desenvolvimento posterior é a eliminação de grande parte das sinapses, um processo que costuma ser acompanhado de crescimento e fortalecimento das sinapses sobreviventes. Como a morte neuronal (ver Capítulo 53), a eliminação sináptica é um passo intrigante e aparentemente de desperdício do desenvolvimento neuronal. Entretan-

to, está cada vez mais claro que esse passo é essencial no refinamento inicial dos padrões de conectividade. Serão discutidos os principais aspectos da eliminação sináptica na junção neuromuscular, onde tem sido estudada intensamente, bem como as sinapses entre neurônios, onde também é proeminente.

Ao longo deste capítulo, enfatiza-se a interação de programas moleculares e atividade neural na modelagem dos padrões sinápticos. A formação da sinapse situa-se em um interessante cruzamento na sequência de eventos que organizam o sistema nervoso. Os passos iniciais desse processo parecem ser "conectados" por programas moleculares. Entretanto, assim que as sinapses se formam, o sistema nervoso começa a funcionar, e a atividade dos circuitos neurais exerce um papel crítico no desenvolvimento subsequente. De fato, a capacidade de processamento da informação do sistema nervoso é refinada pelo uso, de modo mais notável no início da vida pós-natal, mas também na vida adulta. Nesse sentido, o sistema nervoso continua a se desenvolver ao longo da vida. Essa discussão será uma introdução útil ao Capítulo 56, onde será discutido como os genes e o ambiente – características inatas e adquiridas (*nature and nurture*) – interagem para personalizar o sistema nervoso desde cedo na vida pós-natal.

O reconhecimento de alvos sinápticos é específico

Uma vez que os axônios tenham atingido suas áreas-alvo, eles devem escolher seus parceiros sinápticos entre muitos alvos potenciais acessíveis. Embora a formação de sinapse seja considerada um processo seletivo no nível celular e subcelular, poucas das moléculas que conferem especificidade sináptica têm sido identificadas.

Moléculas de reconhecimento promovem a formação seletiva de sinapses

A especificidade das conexões sinápticas é particularmente evidente quando axônios entrelaçados selecionam subconjuntos de células-alvo. Nesses casos, o direcionamento dos axônios e a formação sináptica seletiva podem ser distinguidos. A primeira descrição de tal seletividade foi feita há mais de cem anos, quando J. N. Langley, estudando o sistema nervoso autônomo, propôs a primeira versão da hipótese da quimioespecificidade (ver Capítulo 54).

Langley observou que neurônios pré-ganglionares são gerados em diferentes níveis rostrocaudais da medula espinal. Seus axônios entram juntos nos gânglios simpáticos, mas formam sinapses com diferentes neurônios pós-sinápticos que inervam alvos distintos. Usando ensaios comportamentais como orientação, Langley inferiu que os axônios dos neurônios pré-ganglionares localizados na medula espinal mais rostral formam sinapses com neurônios ganglionares que projetam seus axônios para alvos relativamente rostrais, como o olho, enquanto neurônios derivados de regiões mais caudais da medula espinal estabelecem sinapses com neurônios ganglionares que se projetam para alvos caudais, como a orelha (Figura 55-1A). Langley então mostrou que padrões similares foram restabelecidos depois que axônios pré-ganglionares podiam regenerar-se após serem seccionados, levando-o a postular que algum tipo de reconhecimento molecular estava envolvido (Figura 55-1B).

Estudos eletrofisiológicos posteriores confirmaram a intuição de Langley sobre a especificidade das conexões sinápticas nesses gânglios. Além disso, essa seletividade é observada desde os estágios iniciais da inervação, mesmo que tipos específicos de neurônios pós-sinápticos estejam espalhados dentro do gânglio. O restabelecimento da seletividade nos adultos depois de uma lesão nervosa mostra que a especificidade não resulta de particularidades que ocorrem na fase embrionária ou do posicionamento neuronal.

Para ilustrar a ideia da especificidade de alvo com mais detalhe, serão considerados os axônios de células ganglionares da retina durante o desenvolvimento. Esses neurônios diferem em suas propriedades de resposta – alguns neurônios ganglionares respondem ao aumento do nível de luminosidade (ligadas, ou ON), outros respondem à redução desse nível (células desligadas, ou OFF), outros respondem ao movimento de objetos, e outros respondem à luz de uma determinada cor. Os axônios de todas as células ganglionares correm através do nervo óptico, formando trajetos axonais paralelos da retina ao cérebro.

As propriedades de resposta de cada classe de neurônios ganglionares dependem de sinais sinápticos de entrada que recebem de interneurônios amácrinos e bipolares, os quais, por sua vez, recebem sinais de sinapses de fotorreceptores (i.e., sensíveis à luz). Todas as sinapses de células bipolares e amácrinas nos dendritos de células ganglionares ocorrem em uma zona estreita da retina denominada camada plexiforme interna (ver Capítulo 26). Axônios e dendritos têm, portanto, a difícil tarefa de reconhecer seus parceiros corretamente em uma multidão de transeuntes inapropriados.

Na camada plexiforme interna, os processos de diferentes células amácrinas e bipolares, bem como os dendritos de células ganglionares funcionalmente distintas, ramificam-se e fazem sinapse em diferentes subcamadas. Os dendritos das células ON e OFF são restritos às porções interna e externa da camada plexiforme, respectivamente, e, portanto, fazem sinapses com diferentes interneurônios (Figura 55-2). Há uma dúzia de subcamadas dentro da camada plexiforme interna, cada qual com sua própria coorte de sinapses. Conexões específicas similares de subcamadas ou lâminas são encontradas em muitas outras regiões do encéfalo e da medula espinal. Por exemplo, no córtex cerebral, populações distintas de axônios restringem suas árvores dendríticas e sinapses a somente uma ou duas das seis camadas principais.

Uma pista para o estabelecimento das sinapses específicas para as lâminas da retina vem da descoberta de que subconjuntos de neurônios ganglionares no embrião de pinto expressam diferentes classes de moléculas de adesão do tipo imunoglobulina (ver Capítulo 54). Essas proteínas promovem interações homofílicas, ou seja, elas ligam-se a proteínas de mesma natureza localizadas na superfície das outras células. Além disso, as células amácrinas e bipolares que contatam um determinado tipo de célula ganglionar em uma sublâmina específica com frequência expressam

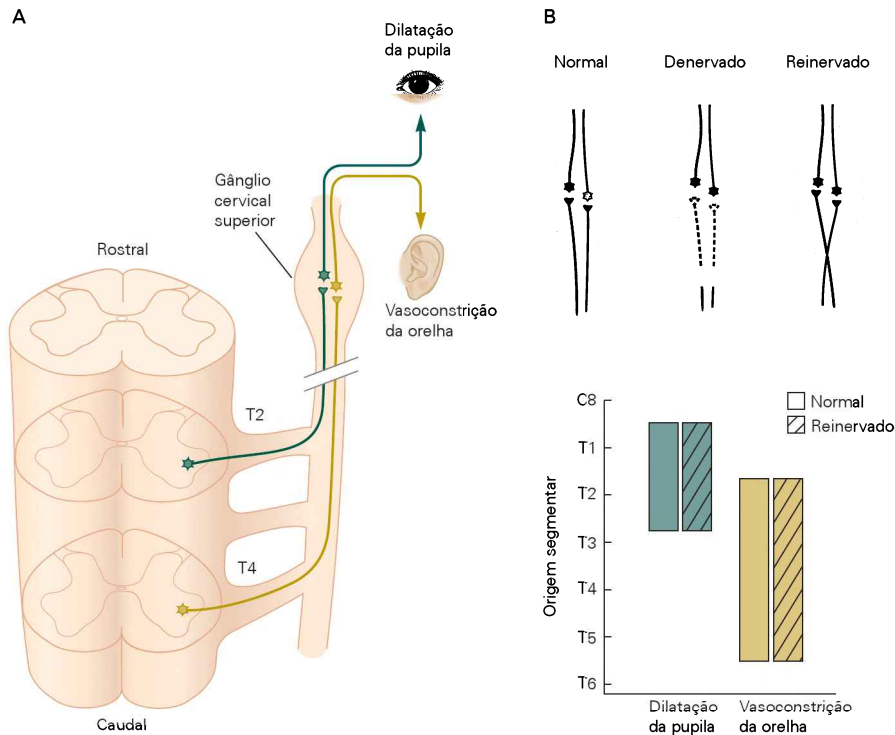



Figura 55-1 Neurônios motores pré-ganglionares regeneram conexões seletivamente com seus alvos neuronais simpáticos.

A. Neurônios motores pré-ganglionares chegam de diferentes níveis da medula espinal torácica. Axônios que chegam de neurônios torácicos mais rostrais inervam os neurônios ganglionares superiores cervicais que se projetam para alvos rostrais, incluindo a musculatura ocular. Axônios que chegam de neurônios mais caudais na medula espinal torácica inervam os neurônios ganglionares que se projetam para alvos mais caudais, como os vasos sanguíneos da orelha. Essas duas classes de neurônios ganglionares estão entremeadas no gânglio, o que sugeriu a J. N. Langley que axônios pré-ganglionares de diferentes níveis torácicos formem seletivamente sinapses com neurônios que contatam alvos periféricos específicos.

B. Depois de uma lesão do nervo em adultos, padrões similares de conectividade específicos por segmento são estabelecidos pela reinervação, apoiando o conceito da formação seletiva de sinapses. (Reproduzida, com permissão, de Nja e Purves, 1977.)

as mesmas moléculas de adesão que suas células-alvo (Figura 55-2B). Quando a molécula de adesão característica de um neurônio ganglionar da retina de pinto é removida, os dendritos da célula não são mais confinados a uma lâmina específica. De modo recíproco, os dendritos mudam para uma nova lâmina quando são induzidos a expressar uma nova molécula de adesão do tipo imunoglobulina. Portanto, um sistema de reconhecimento do tipo "iguais se ligam" parece contribuir para essa instância de especificidade sináptica.

Um tipo diferente de especificidade é evidente no sistema olfatório. No epitélio olfatório, cada neurônio expressa apenas um dos aproximadamente mil tipos de receptores. Os neurônios expressando um receptor são distribuídos aleatoriamente por um grande setor do epitélio, mas todos os seus axônios convergem aos dendritos de alguns poucos alvos neuronais no bulbo olfatório, formando um glomérulo rico em sinapses (Figura 55-3A). Quando determinado receptor olfatório é removido, os axônios que normalmente expressam o receptor e atingem o bulbo olfatório falham em convergir a um glomérulo específico ou se projetar adequadamente sobre células pós-sinápticas (Figura 55-3B). Reciprocamente, quando neurônios são forçados a expressar diferentes receptores de substâncias odoríferas, seus axônios formam glomérulos em posições distintas dentro do bulbo olfatório (Figura 55-3C).

Juntos, esses experimentos sugerem que os receptores olfatórios não apenas determinam a responsividade neuronal a substâncias odoríferas específicas, mas também contribuem para o axônio formar sinapses apropriadas nos alvos neuronais. Receptores olfatórios específicos podem servir como moléculas de reconhecimento, mas parece mais provável que influenciem a expressão e a atividade de outros sistemas de receptores que contribuem para direcionar os axônios olfatórios. Em apoio a essa visão, moléculas de reconhecimento têm sido observadas regulando as interações dos axônios olfatórios entre si e com seus alvos.

Diferentes sinais sinápticos são direcionados a domínios distintos da célula pós-sináptica

Terminais nervosos não apenas discriminam entre alvos em potencial, mas também estabelecem o contato em uma região específica do neurônio-alvo. Em muitas áreas encefálicas, os axônios que chegam a estruturas organizadas em camadas frequentemente confinam seus terminais a uma camada, mesmo que a árvore dendrítica da célula pós-sináptica atravesse diversas camadas. No cerebelo, axônios de diferentes tipos neuronais terminam em diferentes do-

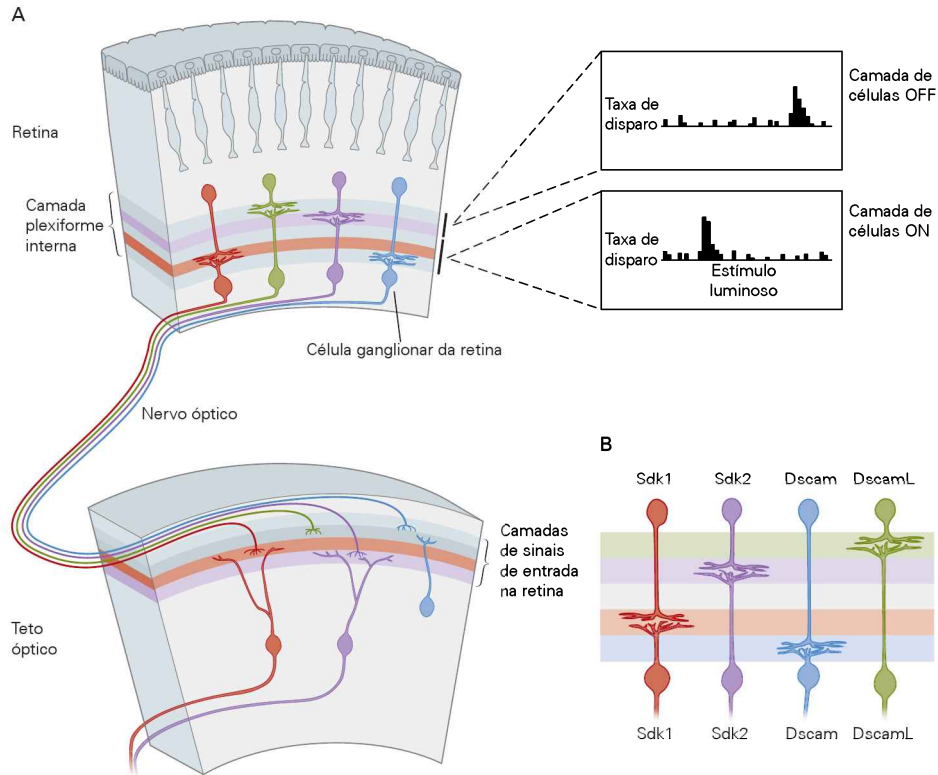



Figura 55-2 Neurônios ganglionares da retina estabelecem sinapses em camadas específicas. (Reproduzida, com permissão, de Sanes e Yamagata, 2009.)

A. Os dendritos dos neurônios ganglionares na retina recebem sinais dos processos dos interneurônios (células amácrinas e bipolares) na camada plexiforme interna, a qual é subdividida em pelos menos 10 lâminas. Subconjuntos específicos de interneurônios e células ganglionares com frequência ramificam-se e formam sinapses um uma única camada. Essas conexões específicas em lâminas determinam quais aspectos dos estímulos visuais (seu início ou desaparecimento) ativam cada tipo de neurônio ganglionar na retina. As respostas das células ganglionares ligadas (ON) e desligadas (OFF) são mostradas à direita.

B. As moléculas de adesão da superfamília de imunoglobulinas (Sdk1, Sdk2, Dscam e DscamL) são expressas por diferentes subconjuntos de células amácrinas e neurônios ganglionares durante o desenvolvimento embrionário de um pinto. Neurônios amácrinos que expressam uma dessas quatro proteínas formam sinapses com células ganglionares que expressam a mesma proteína. A manipulação da expressão de Sdk ou Dscam altera esses padrões de ramificação específica em lâminas.

mínios dos neurônios de Purkinje. Axônios das células granulares contatam espinhos dendríticos distais, axônios de fibras trepadeiras contatam hastes dendríticas proximais, e axônios de células em cesto contatam o cone de implantação e o segmento inicial do axônio da célula pós-sináptica (Figura 55-4).

É possível que tal especificidade dependa de sinais moleculares na superfície da célula pós-sináptica. Para os neurônios de Purkinje no cerebelo, um desses sinais é a neurofascina, uma molécula de adesão da superfamília das imunoglobulinas. Altos níveis dessa proteína estão presentes no segmento axonal inicial e direcionam células em cesto a formar terminais sobre esse domínio axonal. Moléculas de adesão, portanto, podem servir como sinais de reconhecimento em determinados domínios de um neurônio. Visto que neurônios individualmente podem formar sinapses com várias classes de células pré- e pós-sinápticas, pode-se deduzir que cada subtipo neuronal expresse uma variedade de moléculas de reconhecimento sináptico.

A atividade neural refina a especificidade sináptica

Até agora, foi enfatizado o papel das moléculas de reconhecimento na formação das sinapses. Uma vez formadas as sinapses, a atividade neural em um circuito exerce um papel crítico nos padrões de refinamento sináptico. As interações do sistema retinotectal entre efrinas e receptores de efrinas (quinases Ef) resultam na formação do mapa retinotópico bruto no teto (ver Capítulo 54).

No entanto, os processos dependentes de atividade refinam a árvore axonal das células ganglionares da retina, refinando, assim, o mapa tectal (Figura 55-5). Os axônios dos neurônios ganglionares da retina inicialmente formam uma árvore ampla e difusa, a qual gradualmente se torna mais densa, mas mais focada. Esse refinamento é inibido quando a atividade das sinapses é bloqueada. Da mesma maneira, a árvore dendrítica de algumas células ganglionares da retina, que inicialmente se espalham em múltiplas sublâminas da camada plexiforme interna, se tornam após restritas a algumas zonas estreitas. Os mecanismos moleculares desse refinamento dependente de atividade são em

A Tipo selvagem

B Receptor removido

C Receptor trocado

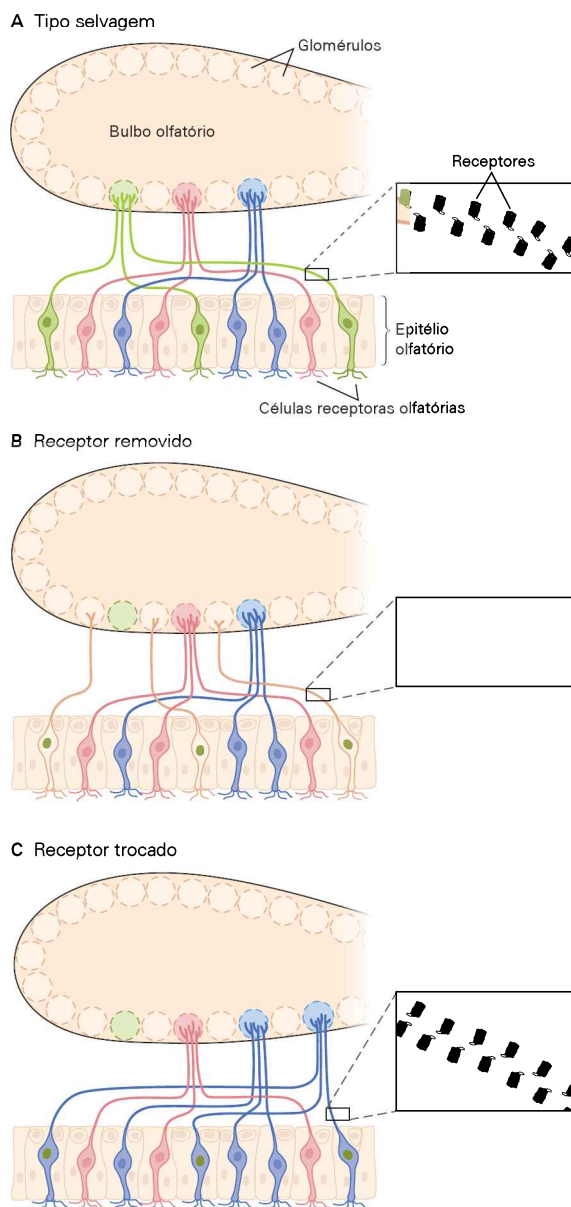



Figura 55-3 Receptores olfatórios influenciam a destinação de axônios sensoriais para glomérulos distintos no bulbo olfatório. (Adaptada, com permissão, de Sanes e Yamagata, 2009.)

A. Cada neurônio receptor olfatório expressa um dos aproximadamente 1.000 receptores para possíveis substâncias odoríferas. Neurônios expressando o mesmo receptor são distribuídos esparsamente através do epitélio olfatório do nariz. Os axônios desses neurônios formam sinapses com neurônios-alvo em um único glomérulo no bulbo olfatório.

B. Em camundongos mutantes nos quais o gene de um receptor olfatório foi removido, os neurônios olfatórios que expressariam tal gene enviam seus axônios para outros glomérulos, em parte porque esses neurônios agora expressam outros receptores.

C. Quando o gene de um receptor para substância odorífera substitui outro em um conjunto de neurônios sensoriais olfatórios, seus axônios se projetam para um novo glomérulo. A expressão de receptores para substâncias odoríferas pode ajustar o nível geral de atividade de um neurônio, influenciando, portanto, a natureza e o nível de expressão de moléculas axonais de orientação e reconhecimento.

grande parte desconhecidos. Uma ideia é a de que o nível e o padrão de atividade neuronal regulem a expressão de moléculas de reconhecimento.

Esses exemplos ilustram um processo amplamente usado: sinais moleculares controlam a especificidade inicial, mas, uma vez que o circuito comece a funcionar, a especificidade é refinada por meio da atividade neuronal. Nos dois casos mencionados aqui, o refinamento envolve perda de sinapses. O processo de eliminação de sinapses será retomado no final deste capítulo, e suas consequências para o comportamento serão consideradas no próximo capítulo.

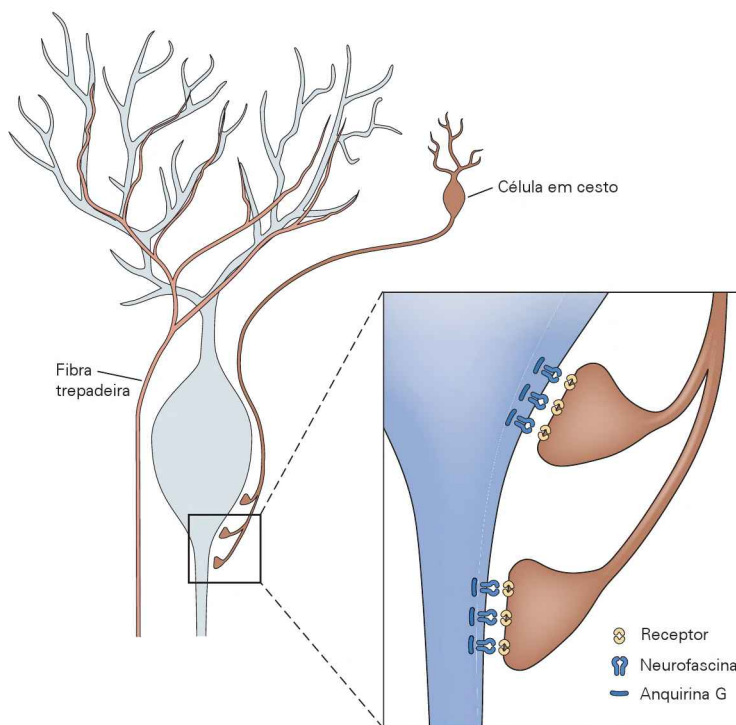
Em alguns poucos casos, a atividade neural transforma um alvo inicialmente inapropriado em um alvo apropriado. Esse mecanismo tem sido mais claramente demonstrado no músculo esquelético, onde as fibras musculares de mamíferos podem ser divididas em várias categorias de acordo com suas características contráteis. Fibras musculares de determinados tipos expressam genes para isoformas diferentes das principais proteínas contráteis, como miosinas e troponinas.

Alguns poucos músculos são compostos exclusivamente por um único tipo de fibra; a maioria tem fibras de todos os tipos. Ainda assim, os ramos de um dado axônio motor inervam fibras musculares de um único tipo, mesmo em músculos "mistos" nos quais fibras de diferentes tipos estejam entremeadas (Figura 55-6A). Esse padrão, algumas vezes referido como *homogeneidade da unidade motora*, implica um notável grau de especificidade sináptica. Entretanto, a correspondência não se deve somente ao reconhecimento pelo axônio motor do tipo apropriado de fibra muscular. O axônio motor pode também converter a fibra muscular alvo no tipo apropriado. Quando um músculo é denervado ao nascimento, antes que as propriedades de suas fibras estejam estabelecidas, um nervo que normalmente contata um músculo de atividade lenta pode ser redirecionado para inervar um músculo destinado a ser de atividade rápida e vice-versa. Sob tais condições, as propriedades contráteis do músculo são parcialmente transformadas em uma direção imposta pelas propriedades de disparo do nervo motor (Figura 55-6B, C).

Padrões distintos de atividade neural são responsáveis pela mudança nas propriedades musculares. De modo impressionante, a estimulação elétrica direta de um músculo com padrões normalmente evocados por nervos lentos ou rápidos leva a mudanças que são quase tão notáveis quanto aquelas produzidas por troca da inervação (Figura 55-6D). Embora a conversão com base na atividade, como usado na junção neuromuscular, provavelmente não seja o principal elemento da especificidade sináptica no SNC, ela suscita a possibilidade de que axônios centrais podem modificar as propriedades de seus alvos sinápticos, contribuindo para a diversificação dos subtipos neuronais e refinando a conectividade imposta pelas moléculas de reconhecimento.

Os princípios da diferenciação sináptica foram descritos a partir da junção neuromuscular

A junção neuromuscular compreende três tipos celulares: o neurônio motor, a fibra muscular e a célula de Schwann.

Figura 55-4 Os axônios de interneurônios inibitórios no cerebelo conectam-se em regiões distintas nas células de Purkinje. Muitos neurônios formam sinapses sobre neurônios cerebelares de Purkinje, cada um selecionando um domínio diferente na célula-alvo. Os axônios das células em cesto inibitórias, em sua maioria, fazem as sinapses no cone de implantação e no segmento axonal inicial. Essas células selecionam tais domínios pelo reconhecimento da neurofascina, uma molécula de adesão da superfamília das imunoglobulinas na superfície celular que está fixada ao segmento axonal inicial pela anquirina G. Quando a localização da neurofascina é alterada, os axônios da célula em cesto falham em localizar suas sinapses de maneira mais restrita no segmento inicial. (Adaptada, com permissão, de Huang, 2006.)

Todos os três tipos são altamente diferenciados na região da sinapse.

O processo de formação da sinapse é iniciado quando o axônio motor, orientado por múltiplos fatores, descritos no Capítulo 54, atinge o músculo esquelético em desenvolvimento e se aproxima de uma fibra muscular imatura. O contato é feito e inicia o processo de diferenciação sináptica. Assim que o cone de crescimento começa sua

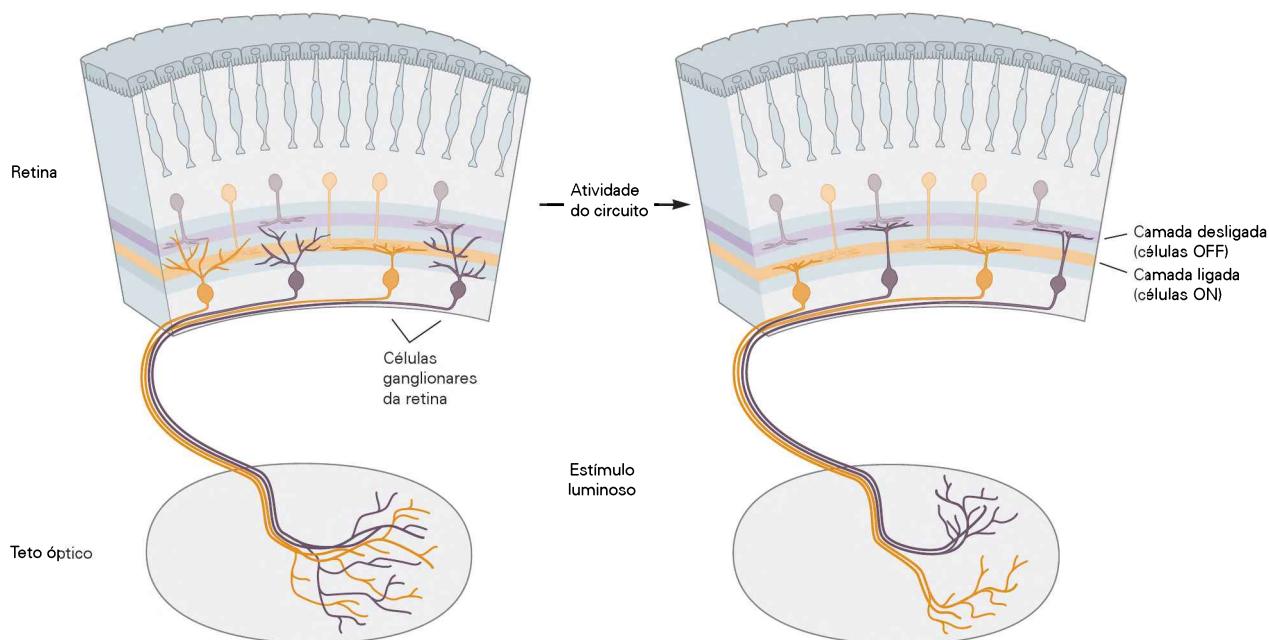



Figura 55-5 A atividade elétrica refina a especificidade das conexões sinápticas na retina. Algumas células ganglionares da retina inicialmente formam árvores dendríticas que são limitadas a sublâminas específicas da camada plexiforme interna da retina, enquanto outras formam inicialmente árvores difusas que mais tarde são podadas para formar grandes padrões específicos. De modo similar, a árvore axonal de células ganglionares da retina inicialmente inerva uma grande região do campo de seus alvos no núcleo geniculado lateral e no teto óptico. Essa árvore axonal expandida é então refinada, e muitos ramos se concentram em uma pequena região. Com a abolição da atividade elétrica nas células ganglionares, há um decréscimo no remodelamento das árvores dendrítica e axonal.

A

B Padrão de atividade

Atividade tônica

Atividade fásica

Neurônio motor de ação lenta

Neurônio motor de ação rápida

Músculo lento

Músculo rápido

C Inervação cruzada

Neurônio motor de ação lenta

Neurônio motor de ação rápida

Músculo lento com propriedades rápidas

Músculo rápido com propriedades lentas

D Estimulação elétrica

Músculo lento

Músculo rápido

Figura 55-6 O padrão de atividade do neurônio motor pode mudar as propriedades bioquímicas e funcionais das células musculares esqueléticas.

A. As fibras musculares têm características metabólicas e moleculares, além de propriedades elétricas que as classificam em dois tipos: fibras "lentas" (ou tônicas) e "rápidas" (ou fásicas). A micrografia à direita mostra uma secção do tecido muscular com coloração histoquímica para ATPase de miosina. O desenho central mostra uma secção muscular, na qual os neurônios motores (**verdes** e **marrons**) formam sinapses com um único tipo de fibra muscular. (Foto reproduzida, com permissão, de Arthur P. Hays.)

B. Os neurônios motores que se conectam com fibras musculares lentas e rápidas (neurônios motores lentos e rápidos) exibem padrões distintos de atividade elétrica: baixa frequência de maneira regular (tônica) para fibras lentas e alta frequência de maneira explosiva e intermitente (fásica) para fibras rápidas.

C. Experimentos invertendo a inervação mostraram que algumas propriedades do neurônio motor contribuem para determinar se as fibras musculares são rápidas ou lentas. A inversão da inervação foi feita cirurgicamente redestinando axônios rápidos para fibras lentas e vice-versa. Embora as propriedades dos neurônios motores tenham mudado muito pouco, as propriedades dos músculos foram afetadas profundamente. Por exemplo, neurônios motores rápidos induziram propriedades musculares rápidas em músculos lentos. (Adaptada, com permissão, de Salmons e Sreter, 1976.)

D. Os efeitos da inervação por neurônios motores rápidos e lentos no músculo são mediados, em parte, por seus padrões de atividade distintos. Quando um músculo rápido é estimulado com um padrão tônico lento, ele adquire propriedades moleculares e elétricas lentas. Reciprocamente, a estimulação fásica rápida de um músculo lento pode convertê-lo em um músculo rápido.

transformação em terminal nervoso, a porção superficial do músculo contatada desenvolve suas próprias especializações. No processo de desenvolvimento, os componentes sinápticos são adicionados e os sinais estruturais de diferenciação sináptica tornam-se visíveis nas células pré e pós-sinápticas, bem como na fenda sináptica. Finalmente, a junção neuromuscular adquire sua forma madura e complexa (Figura 55-7A, B).

Três aspectos gerais do desenvolvimento da junção neuromuscular têm fornecido as pistas sobre os mecanismos moleculares que embasam a formação sináptica. Primeiro, nervo e músculo organizam a diferenciação um do outro. Em princípio, a localização frente a frente das especializações pré e pós-sinápticas poderia ser explicada por propriedades de programação independente entre nervo e músculo. Entretanto, em células musculares cultivadas isoladamente, os receptores de acetilcolina (ACh) costumam ser distribuídos de modo uniforme na superfície, embora alguns estejam agrupados como em membranas pós-sinápticas maduras. Ainda assim, quando neurônios motores são adicionados à cultura, eles estendem neuritos que contatam as células musculares de modo mais ou menos aleatório, em vez de buscar receptores colinérgicos agrupados. Novos agrupamentos de receptores aparecem precisamente nos pontos de contato com os neuritos pré-sinápticos, enquanto os agrupamentos preexistentes não inervados se dispersam (Figura 55-8). Portanto, fatores ligados ou liberados de axônios motores exercem uma influência profunda na organização sináptica da célula muscular. De maneira similar, sinais

A Estágios do desenvolvimento

B Junção neuromuscular madura

Terminal nervoso

Célula de Schwann

Mitocôndrias

Lâmina basal

Zona ativa

Vesículas sinápticas

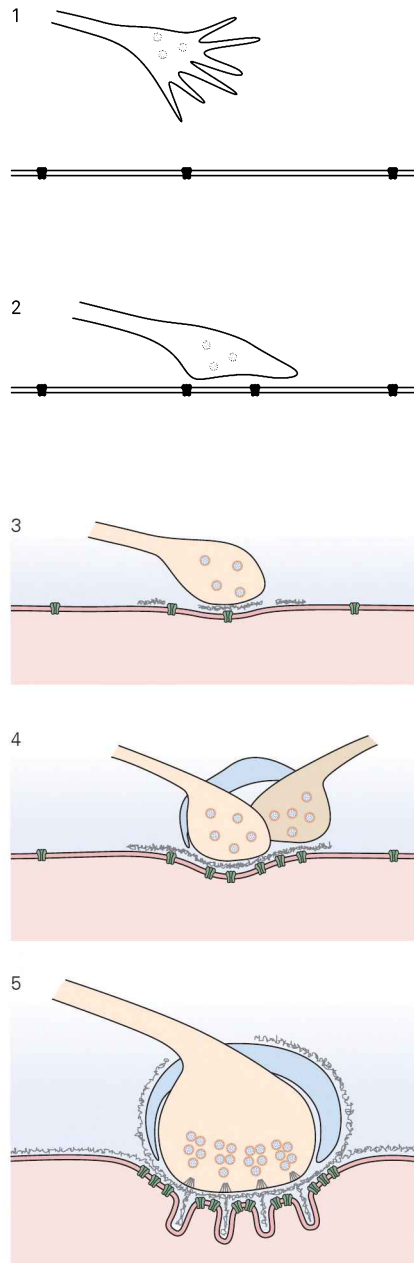
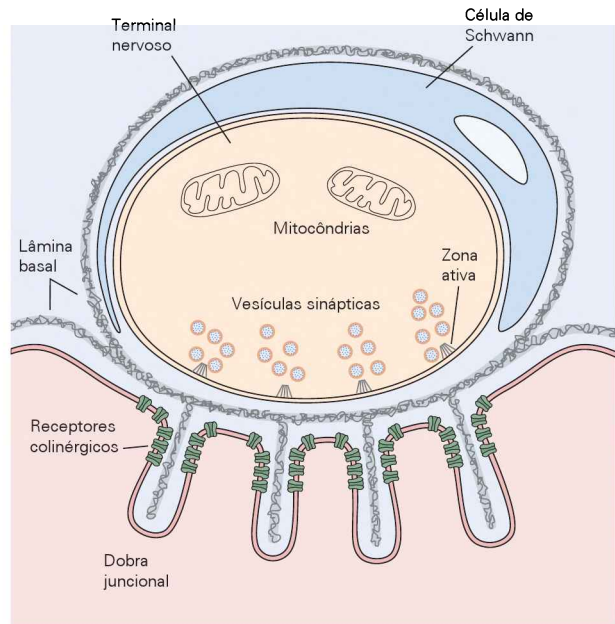
Receptores colinérgicos

Dobra juncional

Figura 55-7 A junção neuromuscular desenvolve-se em estágios sequenciais.

A. Um cone de crescimento aproxima-se de um miotubo (**1**) e estabelece um contato funcional, mas morfologicamente não diferenciado (**2**). O terminal nervoso acumula vesículas sinápticas, e uma lâmina basal forma-se na fenda sináptica (**3**). À medida que o músculo amadurece, múltiplos axônios convergem em um único local (**4**). Por fim, os axônios são eliminados, exceto um, que adquire características de um terminal maduro (**5**). (Adaptada, com permissão, de Hall e Sanes, 1993.)

B. Na junção neuromuscular madura, membranas pré e pós-sinápticas são separadas por uma fenda sináptica que contém lâmina basal e matriz proteica extracelular. Vesículas são agrupadas nos locais pré-sinápticos de liberação, receptores de neurotransmissores são agrupados na membrana pós-sináptica, e terminais nervosos são cobertos pelos processos das células de Schwann. (Imagem reproduzida, com permissão, cortesia de T. Gillingwater.)

musculares atuam retrogradamente nos terminais nervosos. Quando neurônios motores em cultura estendem neuritos, que reúnem e transportam vesículas sinápticas, alguns formam agregados similares aos encontrados nos terminais nervosos. Quando os neuritos contatam células musculares, novos agregados de vesículas formam-se próximo à membrana de contato, e muitos dos agregados preexistentes se dispersam.

Miócito
Agrupamento de AChR
Neurônio motor

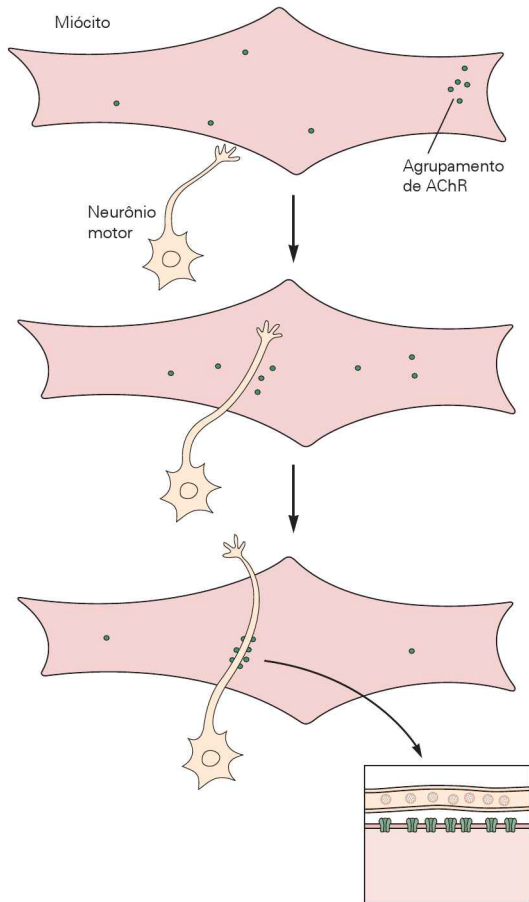



Figura 55-8 Neurônios e células musculares expressam componentes sinápticos, mas a organização sináptica requer interações celulares. Receptores de acetilcolina (AChRs) são sintetizados por células musculares cultivadas na ausência de neurônios. Muitos receptores são distribuídos difusamente, mas alguns formam agregados de alta densidade similares aos encontrados nas membranas pós-sinápticas das junções neuromusculares. Quando neurônios são adicionados, eles contatam as células musculares e não se restringem aos locais ricos em receptores. Em vez disso, novos agregados de receptores se formam nos locais de contato entre os neuritos e as células musculares e muitos dos agregados preexistentes se dispersam. De modo similar, os axônios de neurônios motores contêm vesículas sinápticas que se agrupam nos locais de contato com células musculares. (Adaptada, com permissão, de Anderson e Cohen, 1977; Lupa, Gordon e Hall, 1990.)

Segundo, como esses estudos mostraram, neurônios motores e células musculares podem sintetizar e arranjar a maioria dos componentes sinápticos de modo independente da ação de um sobre o outro. Miotubos não inervados podem sintetizar receptores de acetilcolina funcionais e reuni-los em agregados de alta densidade. De maneira similar, axônios motores podem formar vesículas sinápticas e agrupá-las em varicosidades na ausência de células musculares. De fato, vesículas em cones de crescimento podem sintetizar e liberar acetilcolina em resposta à estimulação elétrica, antes do cone atingir sua célula-alvo. Portanto, os sinais de desenvolvimento que passam entre neurônios e células musculares não induzem inteiramente as mudanças nas propriedades celulares; ao contrário, eles garantem que as maquinarias pré e pós-sinápticas sejam organizadas no tempo e nos locais corretos. Sendo assim, é útil pensar que sinais intercelulares controlam a sinaptogênese como organizadores, mais do que indutores.

O terceiro aspecto essencial do desenvolvimento da junção neuromuscular é que novos componentes sinápticos são adicionados em várias e distintas etapas. Uma sinapse recentemente formada não é apenas um protótipo de uma sinapse desenvolvida por completo. Embora membranas musculares e nervosas formem contatos nos estágios iniciais da sinaptogênese, apenas mais tarde a fenda sináptica se alarga e a lâmina basal aparece. Similarmente, os receptores colinérgicos acumulam-se na membrana pós-sináptica antes que a acetilcolinesterase se acumule na fenda sináptica, e a membrana pós-sináptica adquire dobras juncionais somente depois que o terminal nervoso amadurece. Vários axônios diferentes inervam cada miotubo por volta do nascimento, mas, durante o início da fase pós-natal, um permanece e os demais são eliminados.

Essa sequência elaborada provavelmente não seja orquestrada simplesmente pelo contato entre nervo e músculo. É mais provável que sinais múltiplos passem entre as células – o nervo envia um sinal para o músculo que provoca os primeiros passos da diferenciação pós-sináptica, na qual o músculo envia sinais para provocar os passos iniciais da diferenciação do terminal nervoso. O nervo então envia outros sinais para o músculo e a interação continua.

Serão considerados agora os sinais organizadores retrógrados (do músculo para o nervo) e anterógrados (do nervo para o músculo) de modo mais detalhado.

A diferenciação dos terminais nervosos motores é organizada por fibras musculares

Assim que o cone de crescimento de um axônio motor contata um miotubo em desenvolvimento, uma forma rudimentar de neurotransmissão começa. O axônio libera ACh em pacotes vesiculares, o neurotransmissor liga-se a receptores, e o músculo responde com despolarização e uma contração fraca.

O início da transmissão na nova sinapse reflete as capacidades intrínsecas de cada elemento sináptico. Mesmo assim, essas capacidades não podem explicar prontamente o aumento notável na taxa de liberação de neurotransmissores que ocorre depois que o contato neuromuscular se estabelece, nem podem explicar a acumulação de vesículas sinápticas e a concentração de zonas ativas em pequenas porções do axônio motor que contata a superfície muscular. Esses passos do desenvolvimento requerem sinais do músculo para o nervo.

Uma pista da fonte desses sinais vem de estudos sobre a reinervação de músculos adultos. Embora a axotomia deixe as fibras musculares desnervadas e provoque a inserção de receptores de ACh em regiões não sinápticas, a maquinaria pós-sináptica permanece amplamente intacta. Isso pode ser reconhecido ainda por seus núcleos sinápticos, dobras juncionais e receptores de ACh, os quais permanecem agrupados muito mais densamente nas áreas sinápticas do que em áreas extrassinápticas. Axônios periféricos lesionados regeneram-se rapidamente (de modo diferente

dos axônios do SNC) e formam novas junções neuromusculares que se parecem e funcionam como as junções preexistentes.

Há um século, Fernando Tello y Muñóz, um aluno de Santiago Ramón y Cajal, observou que novas junções se formavam em sítios sinápticos preexistentes em fibras musculares desnervadas apesar de as especializações pós-sinápticas ocuparem apenas 0,1% da superfície da fibra muscular (Figura 55-9A). Mais tarde, a microscopia eletrônica mostrou que a especialização no axônio ocorre apenas nos terminais que contatam o músculo. Por exemplo, zonas ativas formam-se em oposição às aberturas das dobras juncionais pós-sinápticas. Esses achados indicam que os axônios motores reconhecem sinais associados ao aparelho pós-sináptico.

Quando axônios em regeneração atingem a fibra muscular, eles encontram a lâmina basal da fenda sináptica. Para investigar o significado dessa associação, músculos foram lesionados *in vivo* de modo a matar a fibra muscular, deixando intacta a lâmina basal. As fibras necróticas foram fagocitadas, deixando para trás o revestimento da lâmina basal no qual os sítios sinápticos eram prontamente reconhecidos. Ao mesmo tempo em que o músculo era lesionado, o nervo foi cortado, permitindo que se regenerasse. Sob tais condições, axônios motores reinervaram o invólucro vazio de lâmina basal, contatando precisamente onde os sítios sinápticos estariam se as fibras musculares estivem presentes. Além disso, terminais nervosos desenvolveram-se nesses sítios e mesmo zonas ativas se formaram sobre a lâmina basal que antes revestia as dobras juncionais. Essas observações indicam que componentes da lâmina basal organizam as especializações pré-sinápticas (Figura 55-9B).

Vários desses organizadores moleculares agora têm sido identificados. Entre os mais bem estudados estão as isoformas da proteína laminina. As lamininas são os principais componentes de todas as lâminas basais e promovem a expansão de axônios em muitos tipos neuronais (ver Capítulo 54). Elas são heterotrímeros das cadeias α, β e γ, havendo pelo menos cinco isoformas α, quatro β e três γ. Fibras musculares sintetizam múltiplas isoformas de laminina que são incorporadas à lâmina basal. A laminina-211, um heterotrímero composto pelas cadeias $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\gamma 1$, é a principal laminina na lâmina basal e sua ausência leva a uma distrofia muscular grave. Entretanto, na fenda sináptica, predominam as isoformas contendo a cadeia $\beta 2$ (Figura 55-10A).

In vitro, axônios motores que encontram um depósito de laminina contendo $\beta 2$ cessam o crescimento, acumulam vesículas sinápticas e adquirem a capacidade de liberar neurotransmissores. Inversamente, o desenvolvimento de terminais nervosos e de células de Schwann é prejudicado em camundongos mutantes que não expressam a laminina $\beta 2$ (Figura 55-10B). Essas lamininas parecem agir ligando-se a canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana do terminal axonal, os quais estão acoplados à liberação de neurotransmissores. As lamininas atuam no domínio extracelular desses canais, enquanto o segmento intracelular recruta ou estabiliza outros componentes do aparelho de liberação de neurotransmissores.

Como a especialização pré-sináptica ocorre, até certo ponto, na ausência de lamininas, devem existir sinais organizadores adicionais da especialização axonal. Entre eles estão membros das famílias do fator de crescimento de fibroblastos e do colágeno IV, ambos produzidos pelas células musculares. Portanto, proteínas derivadas das células-alvo de diferentes famílias contribuem para organizar a especialização do terminal nervoso pré-sináptico.

A diferenciação da membrana muscular pós-sináptica é organizada por nervos motores

Logo que os mioblastos se fundem para formar o miotubo, são ativados os genes que codificam as subunidades dos receptores colinérgicos. As subunidades são sintetizadas, organizadas em pentâmeros no retículo endoplasmático e transportadas para a membrana plasmática. Como mencionado anteriormente, alguns receptores formam agregados de modo espontâneo, mas a maioria é distribuída ao longo da membrana em baixa densidade, cerca de 1.000/μm^2.

Entretanto, assim que a formação sináptica estiver completa, a distribuição de receptores muda drasticamente. Os receptores tornam-se concentrados em sítios sinápticos da membrana (com densidade de até 10.000/μm^2) e diminuem bastante na membrana não sináptica (10/μm^2 ou menos). Essa diferença de mil vezes na densidade de receptores colinérgicos ocorre a algumas dezenas de micrômetros da borda do terminal nervoso.

A avaliação do papel crítico dos nervos na redistribuição dos receptores colinérgicos motivou a busca por fatores que poderiam promover o agrupamento deles. Essa questão levou à descoberta de um proteoglicano, a agrina. A agrina é sintetizada por neurônios motores, transportada nos axônios, liberada nos terminais nervosos e incorporada na estrutura da fenda sináptica (Figura 55-11A, B). Algumas isoformas de agrina também são sintetizadas pelas células musculares, mas as isoformas neuronais são cerca de mil vezes mais ativas na agregação de receptores colinérgicos.

O fenótipo do camundongo mutante sem agrina confirma o papel central dessa proteína na organização dos receptores colinérgicos. Os mutantes têm junções neuromusculares grosseiramente alteradas e morrem ao nascimento. O número, o tamanho e a densidade dos agregados de receptores colinérgicos são gravemente reduzidos nesses camundongos (Figura 55-11C). Outros componentes do aparelho pós-sináptico – incluindo proteínas do citoesqueleto, da membrana e da lâmina basal – também estão reduzidos. Curiosamente, a diferenciação dos elementos pré-sinápticos também está alterada. Entretanto, os defeitos nos elementos pré-sinápticos não são decorrentes diretamente da falta de agrina nos neurônios motores, mas indiretamente da falha do aparelho pós-sináptico em gerar sinais para especialização pré-sináptica.

Como funciona a agrina? O principal receptor de agrina é um complexo proteico entre uma tirosina-quinase específica do tecido muscular denominada MuSK (de *muscle-specific trk-related receptor with a kringle domain*) e a subunidade correceptora denominada LRP4 (Figura 55-11A). A MuSK comumente está concentrada nos sítios sinápticos da mem-

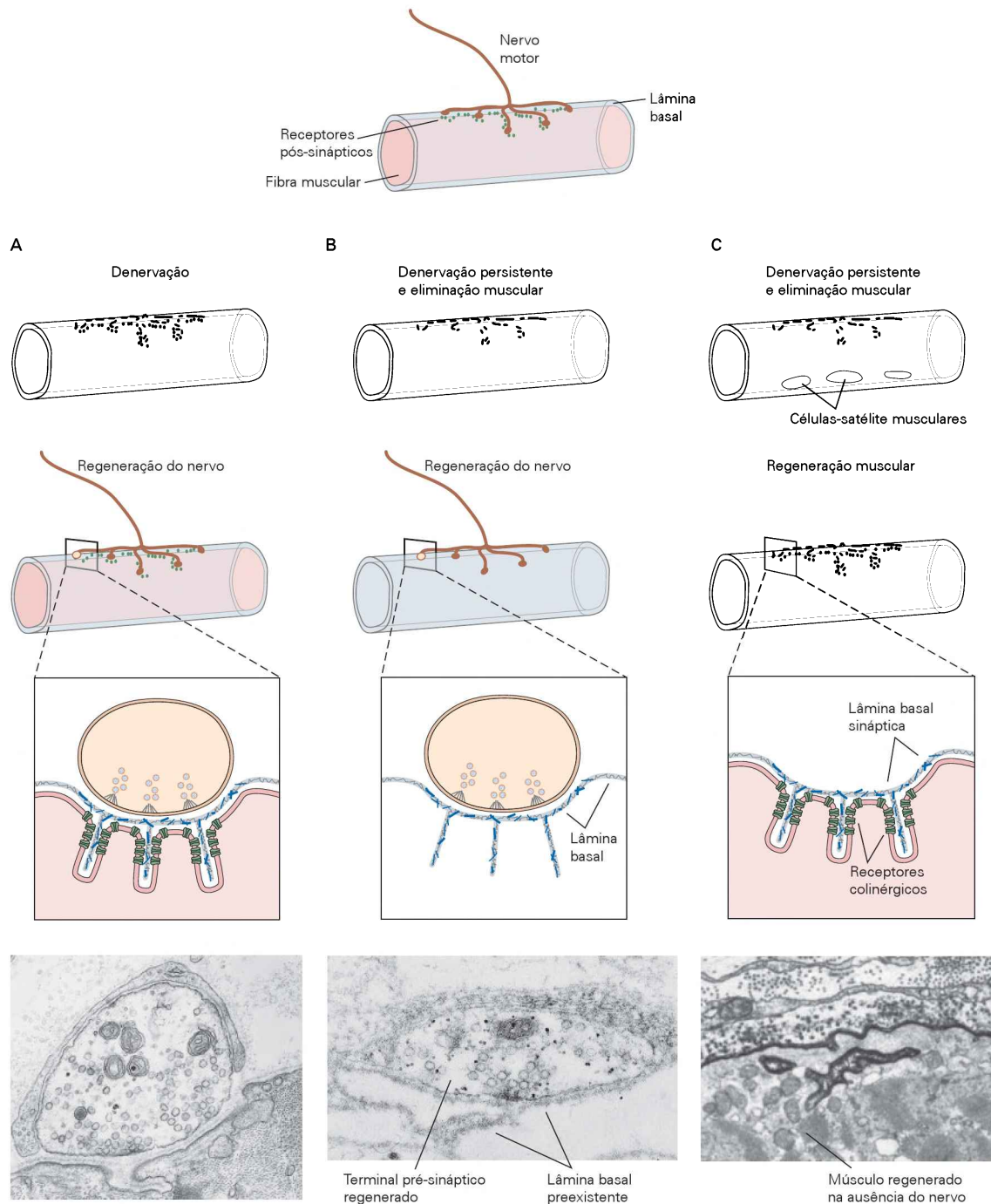



Figura 55-9 Porções sinápticas da lâmina basal contêm proteínas que organizam o desenvolvimento de terminais nervosos.

A. Depois de uma lesão do nervo, axônios motores regeneram-se e formam novas junções neuromusculares. Quase todas as novas sinapses se formam nos locais sinápticos originais. (Micrografia reproduzida, com permissão, de Glicksman e Sanes, 1983.)

B. Uma forte preferência pela inervação nos locais sinápticos originais persiste mesmo depois que a fibra muscular foi removida, deixando para trás seu "fantasma" revestido com lâmina basal. Axônios regenerados desenvolvem especializações sinápticas quando contatam os locais sinápticos originais sobre a lâmina basal. (Micrografia reproduzida, com permissão, de Glicksman e Sanes, 1983.)

C. Após a denervação de uma fibra muscular esquelética e a eliminação de fibras musculares maduras, as células-satélite musculares proliferam e diferenciam-se para formar novas miofibras. A expressão de receptores colinérgicos na superfície das miofibras regeneradas é concentrada nas áreas sinápticas da lâmina basal, mesmo quando a reinervação foi bloqueada. (Micrografia reproduzida, com permissão, de Burden, Sargent e McMahan, 1979.)

A Tipo selvagem
Terminal nervoso
Célula de Schwann
Lâmina basal
Músculo

B Mutante em que a laminina foi geneticamente removida
Célula de Schwann
Célula de Schwann invade a fenda sináptica

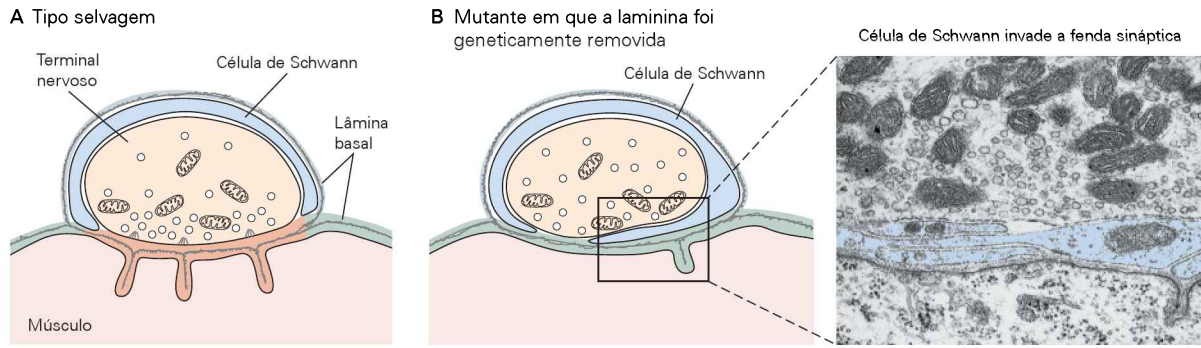



Figura 55-10 Diferentes isoformas de lamininas estão localizadas nas áreas sinápticas e extrassinápticas da lâmina basal. **A.** Diferentes isoformas de lamininas são encontradas nas áreas sinápticas (em **marrom**) e extrassinápticas (em **verde**) da lâmina basal. Isoformas contendo a cadeia β2 estão concentradas nas áreas sinápticas.

B. A maturação da junção neuromuscular é prejudicada em camundongos sem a laminina β2. Esses mutantes têm poucas zonas ativas, e a fenda sináptica é invadida por processos das células de Schwann (em **azul**). (Micrografia reproduzida, com permissão, de Noakes et al., 1995.)

brana muscular, e camundongos mutantes sem MuSK não apresentam agrupamentos de receptores colinérgicos pós-sinápticos (Figura 55-11C). Os miotubos gerados *in vitro* desses mutantes expressam níveis normais de receptores colinérgicos, mas os receptores não podem ser agrupados pela agrina. Portanto, a MuSK parece ser um componente crítico do receptor de agrina. A LRP4 funciona junto com a MuSK, com a proteína adaptadora Dok-7 e com uma proteína citoplasmática denominada rapsina. A LRP4 forma um complexo com MuSK e se liga de modo eficiente à agrina. A Dok-7 liga-se à MuSK e ativa a rapsina, a qual é necessária para induzir o agrupamento de receptores colinérgicos. A rapsina está colocalizada com receptores colinérgicos *in vivo* e está presente nos agrupamentos de receptores colinérgicos imediatamente após sua formação, podendo induzir *in vitro* a agregação de receptores colinérgicos. Em camundongos mutantes sem rapsina, os músculos formam-se normalmente e os receptores colinérgicos acumulam-se em números normais, mas não há agregação de receptores colinérgicos nos sítios sinápticos.

Portanto, uma proteína extracelular (agrina), duas proteínas transmembrana (MuSK e LRP4), uma proteína adaptadora (Dok-7) e uma proteína do citoesqueleto (rapsina) formam uma cadeia que conecta o comando do axônio motor para a agregação de receptores colinérgicos na membrana muscular.

Mesmo assim, a diferenciação pós-sináptica pode acorrer na ausência dessa via de transdução. Essa capacidade foi observada nos estudos iniciais de culturas musculares (ver Figura 55-8) e também *in vivo*: agregados de receptores colinérgicos formam-se inicialmente, mas então se dispersam em camundongos mutantes sem agrina (Figura 55-11C). A agregação também ocorre em músculos completamente desprovidos de inervação. Por outro lado, nenhuma agregação ocorre em animais mutantes sem MuSK, LRP4, Dok-7 ou rapsina. Portanto, a via de sinalização que inicia a diferenciação pós-sináptica pode ser ativada sem agrina, mas agrina é requerida para manter a agregação dos receptores colinérgicos.

O papel da agrina talvez seja mais bem entendido em termos do requerimento para que especializações pré e pós-sinápticas estejam perfeitamente alinhadas. Os agregados de receptores colinérgicos persistem em músculos não inervados, mas desaparecem em músculos de mutantes sem agrina, sugerindo que os axônios moldem as membranas pós-sinápticas por uma ação combinada de agrina e um fator de dispersão. Um importante fator de dispersão é a própria acetilcolina; os agregados persistem em mutantes que perdem agrina e acetilcolina (Figura 55-11C). Portanto, a agrina pode tornar receptores colinérgicos imunes ao efeito desagregante da acetilcolina. Por meio da combinação de fatores positivos e negativos, o neurônio motor garante que regiões da membrana pós-sináptica contatadas pelos axônios sejam enriquecidas em receptores colinérgicos.

O nervo regula a transcrição dos genes de receptores colinérgicos

Juntamente com a redistribuição de receptores colinérgicos no plano da membrana, o nervo motor orquestra o programa de transcrição responsável pela expressão dos genes dos receptores colinérgicos no músculo. Para entender esse aspecto do controle da transcrição é importante avaliar a geometria do músculo.

Fibras musculares individuais com frequência são mais longas que um centímetro e contêm centenas de núcleos ao longo de seu comprimento. A maioria dos núcleos está longe da sinapse, mas alguns estão agrupados sob a sinapse; portanto os produtos transcritos e traduzidos desses núcleos podem atingir as sinapses facilmente. Em miotubos recém-formados, a maioria dos núcleos expressa os genes que codificam as subunidades α, β, δ e γ de receptores colinérgicos. Entretanto, nos músculos adultos, apenas os núcleos sinápticos expressam esses genes; núcleos não sinápticos não os expressam. Essa mudança de padrão ocorre em três passos.

Durante os estágios iniciais da formação sináptica, os genes que codificam subunidades de receptores colinérgicos são expressos em maior quantidade nos núcleos si-

A

Lrp4
Receptores colinérgicos
MuSK MuSK
Rapsina
Agrina
z
Agrina
Lrp4
Receptores colinérgicos
MuSK
Rapsina

B

Fibra muscular em cultura

Fibra muscular em cultura + agrina

C

Tipo selvagem

Agrina geneticamente removida (mutante)

MuSK geneticamente removida (mutante)

Agrina e ChAT geneticamente removidas (mutantes)

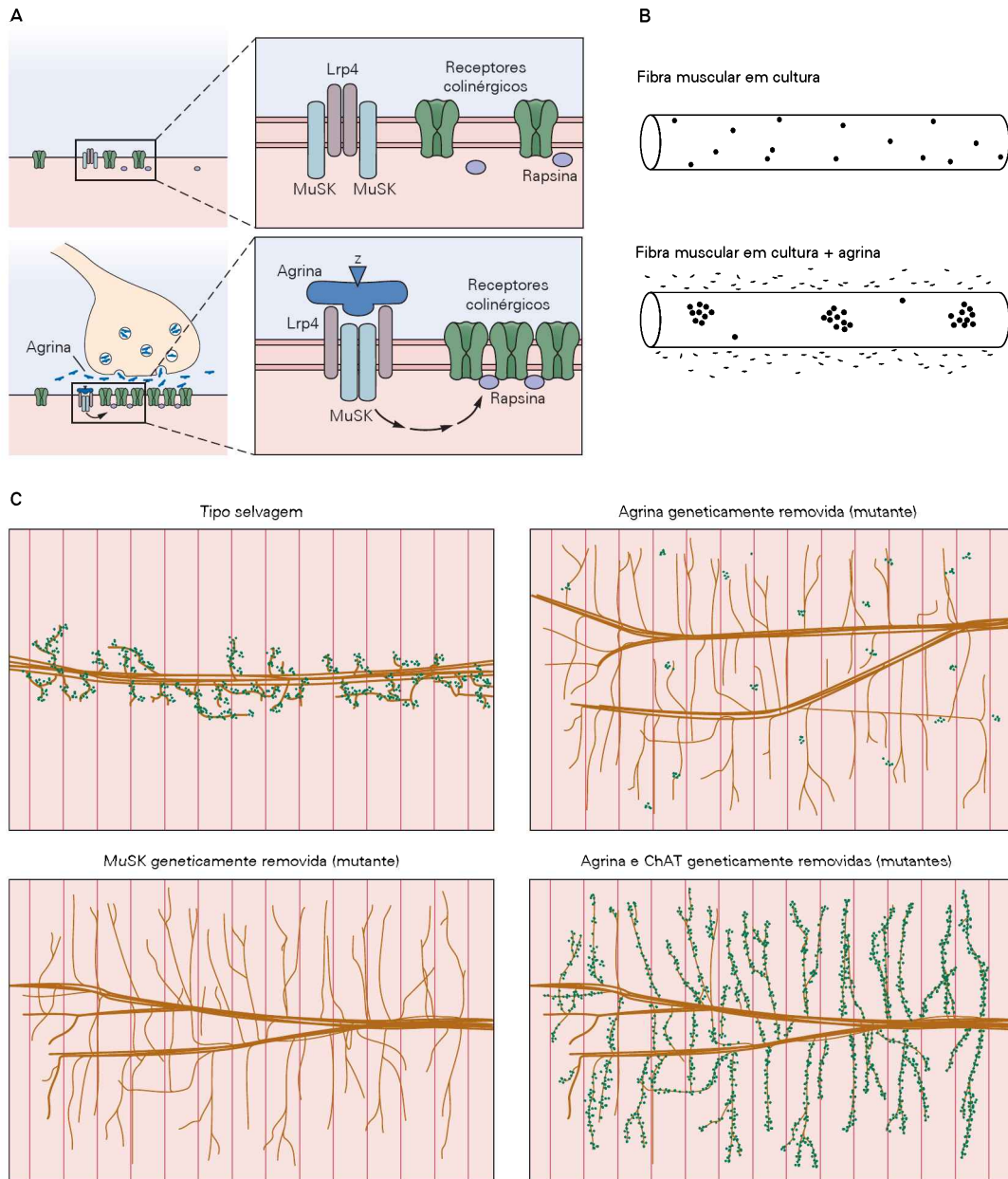



Figura 55-11 **A agrina induz a agregação de receptores colinérgicos nos locais sinápticos.**

A. A agrina é um proteoglicano grande (cerca de 400 kDa) da matriz extracelular. O processo de corte-junção (*splicing*) alternativo para essa proteína inclui um éxon "z" que confere a capacidade de promover a agregação dos receptores colinérgicos. Quando é liberada por um terminal nervoso, a agrina liga-se à LRP4 na membrana muscular, ativando o receptor com atividade tirosina-quinase MuSK e desencadeando uma cascata intracelular que resulta na agregação dos receptores colinérgicos. A agregação é mediada pela rapsina, uma proteína citoplasmática associada ao receptor colinérgico. (Adaptada, com permissão, de DeChiara et al., 1996.)

B. Poucos agregados de receptores colinérgicos se formam em miofibras em cultura, mas a adição de agrina induz a agregação desses receptores. (Adaptada, com permissão, de Misgeld et al., 2005.)

C. Músculos de camundongos selvagens e de três tipos mutantes no período neonatal. Os músculos foram marcados para receptores colinérgicos (em **verde**) e axônios motores (em **marrom**). No camundongo selvagem, os agregados de receptores colinérgicos estão formados sob cada terminal nervoso ao nascimento, enquanto os mutantes para agrina apresentaram agregados dispersos. Receptores colinérgicos também estavam ausentes em camundongos mutantes para MuSK. Quando os genes para agrina e colina acetiltransferase (ChAT) foram removidos, os agregados de receptores permaneceram, indicando que a agrina funciona impedindo a dispersão mediada por acetilcolina. Todos os três mutantes mostraram também anormalidades axonais, refletindo a incapacidade do músculo de fornecer os fatores retrógrados. (**MuSK**, receptor relacionado à tirosina-quinase específico de músculo, com um domínio Kringle [de *muscle-specific trk-related receptor with a kringle domain*]. (Adaptada, com permissão, de Gautam et al., 1996.)

nápticos que nos núcleos não sinápticos vizinhos (Figura 55-12). Sinais atuando via MuSK estão envolvidos nessa especialização. Por volta do nascimento, a expressão das subunidades dos receptores é interrompida nos núcleos não sinápticos. Essa mudança reflete o efeito repressivo do nervo, como originalmente mostrado em estudos usando músculo denervado. Quando fibras musculares são denervadas, como acontece em uma lesão do nervo motor, a densidade de receptores colinérgicos na membrana pós-sináptica aumenta notavelmente, um fenômeno denominado *supersensibilidade por denervação*.

Esse efeito repressivo do nervo é mediado pela ativação elétrica do músculo. Em condições normais, o nervo mantém a atividade elétrica muscular, e, quando ativo, o músculo sintetiza menos receptores colinérgicos do que quando inativo. De fato, a estimulação direta de um músculo denervado usando eletrodos reduz a expressão de receptores colinérgicos, impedindo ou revertendo o efeito da denervação (Figura 55-12B). Por outro lado, quando a atividade neural é bloqueada pela aplicação de um anestésico local, o número de receptores colinérgicos aumenta ao longo de toda a fibra muscular, mesmo que a sinapse esteja intacta.

Essencialmente, então, o nervo usa acetilcolina para reprimir a expressão dos genes de receptores colinérgicos fora da sinapse. As correntes que passam pelo canal dos receptores resultam no potencial de ação que se propaga ao longo da fibra muscular. Essa despolarização abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, levando a um influxo de Ca^{2+}, o qual ativa uma cascata de transdução de sinal que atinge núcleos não sinápticos e regula a expressão dos genes de receptores colinérgicos. Portanto, a mesma voltagem que produz a contração muscular por um período de milissegundos também regula a transcrição dos receptores colinérgicos por um período de dias.

O aumento da transcrição dos receptores colinérgicos nos núcleos abaixo da sinapse, junto com o decréscimo dessa transcrição nos núcleos distantes das sinapses, leva à localização de RNA mensageiro (mRNA) para receptores colinérgicos, bem como à síntese preferencial e à inserção

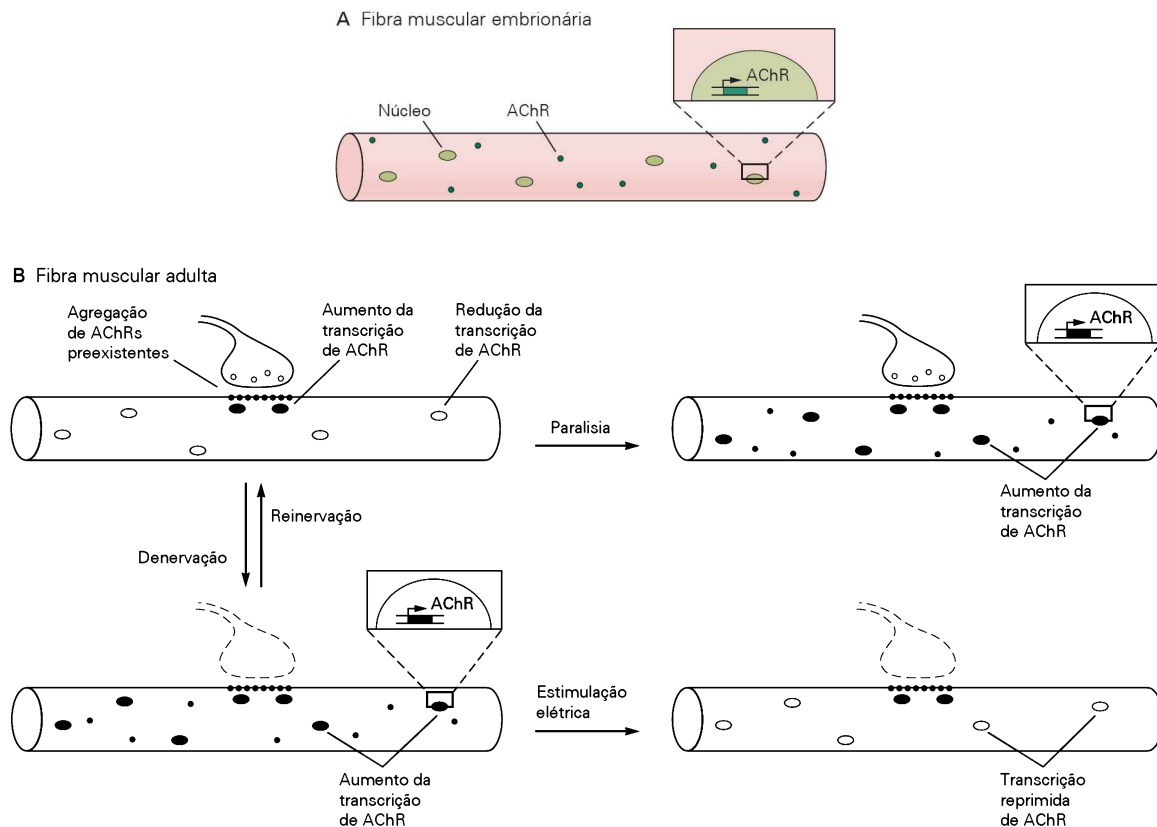



Figura 55-12 O agrupamento de receptores colinérgicos na junção neuromuscular resulta da regulação da transcrição e do tráfego proteico local.

A. Receptores colinérgicos (AChRs) são distribuídos de maneira difusa na superfície de miotubos embrionários.

B. Depois que o músculo é inervado pelo axônio do neurônio motor, o número de receptores nas regiões extrassinápticas decresce, enquanto a densidade de receptores nas sinapses aumenta. Isso reflete a agregação de receptores preexistentes e o aumento da expressão gênica de AChRs nos núcleos localizados abaixo do terminal nervoso. Além disso, a transcrição dos receptores é reprimida nos núcleos das regiões extrassinápticas. A atividade elétrica no músculo reprime a expressão dos genes de ACh nos núcleos não sinápticos, levando a uma menor densidade de AChR nessas regiões. Os núcleos sinápticos estão imunes a essa repressão. Após uma denervação, a expressão de AChR é aumentada nos núcleos não sinápticos, embora não atinja os altos níveis observados nos núcleos sinápticos. A paralisia mimetiza o efeito da denervação, enquanto a estimulação elétrica do músculo sem inervação mimetiza a influência do nervo e decresce a densidade de AChRs nas membranas não sinápticas.

de receptores colinérgicos próximo aos sítios sinápticos. Essa síntese local é semelhante àquela observada em locais pós-sinápticos em espinhos dendríticos no SNC. A síntese muscular local é vantajosa, visto que os receptores sintetizados em sítios distantes não atingiriam as sinapses sem degradação.

O receptor colinérgico foi usado como um exemplo de diferenciação pós-sináptica, mas muitos componentes do aparelho pós-sináptico são regulados de modo similar – a agregação deles depende de agrina e MuSK, e sua transcrição é aumentada em núcleos sinápticos e reprimida em núcleos extrassinápticos pela atividade elétrica. Portanto, componentes sinápticos têm mecanismos regulatórios feitos sob medida, mas muitos desses componentes são regulados em paralelo.

A junção neuromuscular amadurece em uma série de etapas

A junção neuromuscular de adulto é notavelmente diferente daquele contato nervo-músculo que inicia a neurotransmissão no embrião, no que se refere à arquitetura molecular, à forma, ao tamanho e às propriedades funcionais. A maturação do terminal nervoso, da membrana pós-sináptica e da fenda sináptica ocorre em uma complexa sequência de passos. Será ilustrada em detalhe essa construção sináptica passo a passo, continuando com o foco no desenvolvimento dos receptores colinérgicos.

Como visto, os receptores colinérgicos agregam-se no plano da membrana quando a junção neuromuscular começa a se formar, e a transcrição gênica do receptor aumenta nos núcleos sinápticos. Alguns dias depois do começo da atividade elétrica, inicia o decréscimo dos níveis de receptores extrassinápticos e muda a estabilidade dos receptores. No músculo embrionário, os receptores colinérgicos têm uma meia-vida curta (cerca de um dia), enquanto no músculo adulto os receptores são relativamente estáveis, com uma meia-vida de cerca de duas semanas. A estabilização metabólica dos receptores colinérgicos contribui para sua concentração nos sítios sinápticos e para a estabilização do aparelho pós-sináptico.

Durante os primeiros dias pós-natal, a composição dos receptores colinérgicos muda: a expressão do gene γ é interrompida e a expressão do gene ε é ativada. Como resultado, os novos receptores colinérgicos inseridos na membrana são compostos pelas subunidades α, β, δ e ε em vez das subunidades α, β, δ e γ. Essa composição alterada refina o receptor de um modo adequado à sua função madura. Entretanto, embora isso ocorra no mesmo momento da estabilização metabólica, as duas mudanças não são ligadas causalmente.

Essas mudanças moleculares na membrana pós-sináptica são acompanhadas por mudanças em sua forma (Figura 55-13). Logo após o nascimento, as dobras juncionais começam a se formar na membrana pós-sináptica, e os receptores colinérgicos começam a se concentrar nas cristas das dobras, juntamente com rapsina, enquanto outras proteínas de membrana e citoesqueléticas estão localizadas nas depressões das dobras. O agrupamento inicial dos receptores colinérgicos tem uma aparência de placa. Perfurações devido a fusões e fissões dão à placa uma aparência final densa, como um "pretzel", que acompanha os ramos do terminal nervoso. Finalmente, a membrana pós-sináptica expande-se e passa a conter mais receptores colinérgicos do que no agrupamento inicial. Cada uma dessas mudanças ocorre enquanto a sinapse é funcional, indicando que a atividade durante o desenvolvimento exerce um papel importante na maturação sináptica.

As sinapses centrais desenvolvem-se de modo similar às junções neuromusculares

As sinapses no SNC são estruturalmente semelhantes às junções neuromusculares e funcionam de modo similar. Sua formação também segue os princípios do desenvolvimento das junções neuromusculares: elementos pré e pós-sinápticos regulam a diferenciação uns dos outros mais pela organização de componentes sinápticos pré-sintetizados do que pela indução da expressão de genes específicos, e as sinapses desenvolvem-se em uma série de passos progressivos (Figura 55-14).

Resolver se esse paralelo celular se estende ao nível molecular é difícil, devido ao pequeno tamanho e à inacessibilidade relativa das sinapses centrais. Porém, estudos em culturas neuronais sugerem que a lógica celular da formação das sinapses seja de fato conservada entre junções neuromusculares e sinapses centrais, embora diferentes organizadores estejam envolvidos.

Os receptores de neurotransmissores tornam-se localizados nas sinapses centrais

A concentração de receptores de neurotransmissores na membrana pós-sináptica é um aspecto compartilhado por muitas sinapses. No SNC, os receptores de glutamato, glicina, GABA (ácido γ-aminobutírico) e outros neurotransmissores são concentrados em regiões da membrana alinhadas com terminais nervosos que contêm os transmissores correspondentes.

Os processos pelos quais esses receptores se tornam localizados podem ser similares àqueles da junção neuromuscular. Em culturas de neurônios hipocampais, por exemplo, ambos os terminais glutamatérgico e GABAérgico parecem estimular o agrupamento dos receptores apropriados na membrana pós-sináptica (Figura 55-15). Os mediadores desses efeitos são desconhecidos. Além disso, os terminais nervosos centrais podem induzir a expressão de genes que codificam receptores de glutamato, assim como ocorre para os receptores de acetilcolina no músculo. Finalmente, a atividade elétrica também regula a expressão de receptores de neurotransmissores em neurônios centrais.

Na formação de agrupamentos de receptores, os neurônios centrais encaram um desafio óbvio que não acontece nos miotubos: eles são contatados por terminais axonais de classes distintas de neurônios que usam diferentes neurotransmissores. Portanto, provavelmente o terminal nervoso tenha um papel instrutivo no agrupamento de receptores. Em culturas de neurônios hipocampais, axônios glutamatérgicos e GABAérgicos terminam em regiões adjacentes dos mesmos dendritos. Inicialmente, os receptores de glutamato e GABA estão dispersos, mas logo cada tipo se torna seletivamente agrupado em aposição ao terminal que

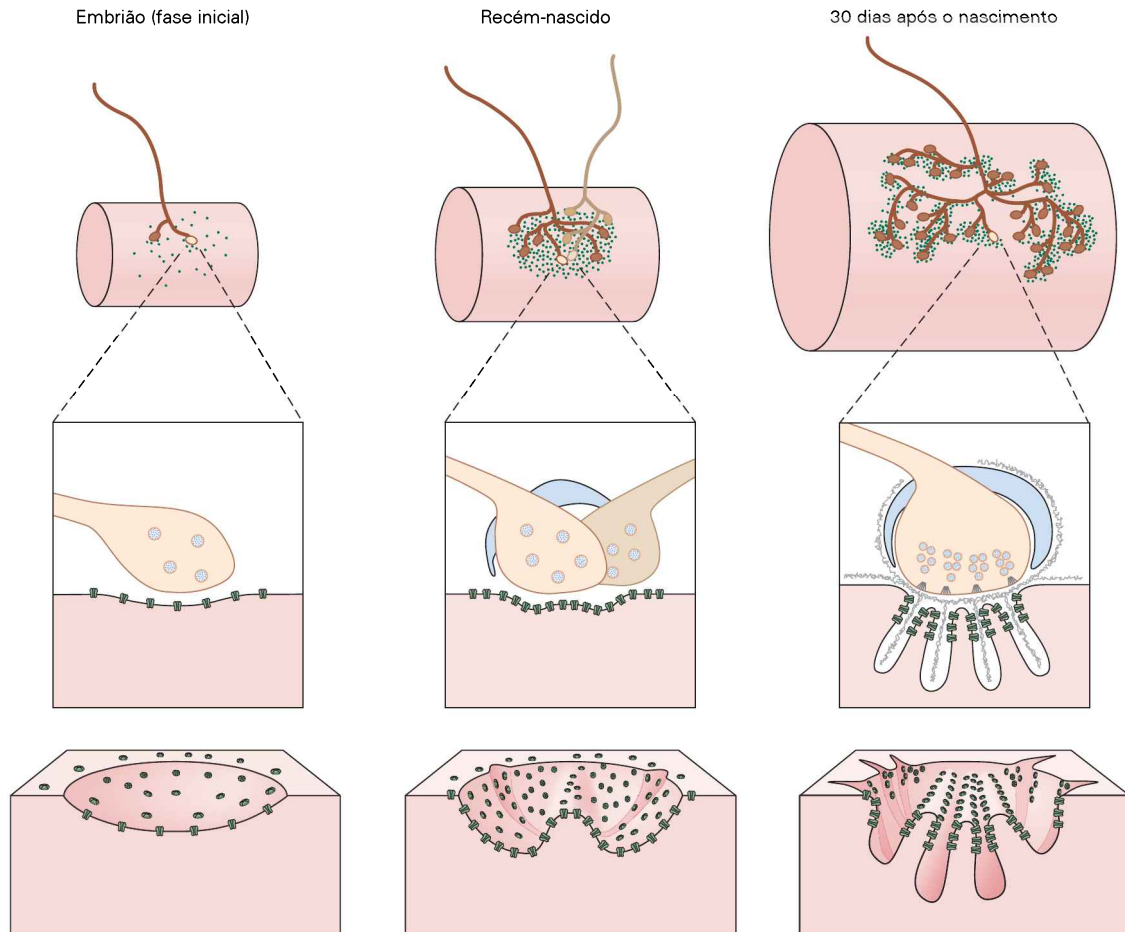



Figura 55-13 A membrana pós-sináptica na junção neuromuscular amadurece em estágios. Durante o início da embriogênese, os receptores colinérgicos existem como pobres agregados. Mais tarde, esses agregados se condensam em uma estrutura com aparência de placa. Depois do nascimento, o agrupamento abre-se quando o nervo desenvolve terminais múltiplos. Esses ramos axonais se expandem de modo intercalado enquanto o músculo cresce, e a placa faz recortes formando uma valeta, a qual invagina para formar as dobras. Receptores concentram-se nas cristas das dobras. (Adaptada, com permissão, de Sanes e Lichtman, 2001.)

libera o neurotransmissor. Essa observação indica a existência de múltiplos sinais de agrupamento com vias paralelas de transdução de sinal.

Em neurônios centrais, proteínas diferentes têm sido identificadas exercendo um papel similar ao da rapsina na junção neuromuscular. Uma delas, a gefirina, está altamente concentrada em densidades sinápticas glicinérgicas e em algumas sinapses GABAérgicas (Figura 55-16). A gefirina não está estruturalmente relacionada à rapsina, mas parece ter funções similares: ela conecta os receptores ao citoesqueleto subjacente. Sua superexpressão em células não neurais leva ao agrupamento de receptores glicinérgicos. Além disso, em camundongos mutantes deficientes em gefirina, os agrupamentos de receptores glicinérgicos não se formam nas sinapses inibitórias. De modo semelhante, uma classe de proteínas que compartilha segmentos conservados denominados domínios PDZ (p. ex., a proteína PSD-95 ou SAP-90) facilita o agrupamento de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA e suas proteínas associadas (Figura 55-16). Outras proteínas ainda contendo o domínio PDZ interagem com receptores de glutamato do tipo AMPA e metabotrópicos. Sinais pré-sinápticos distintos podem ativar as vias que levam à expressão e à localização de gefirina, PSD-95 e outras proteínas funcionalmente relacionadas.

As moléculas sinápticas organizadoras moldam terminais nervosos centrais

Os terminais nervosos nas junções neuromusculares e nas sinapses centrais são bastante similares, refletindo o fato de que o axônio motor é parte do neurônio central. Muitos dos principais componentes proteicos das vesículas já foram isolados e parecem ser idênticos em ambos os tipos de sinapse. Do mesmo modo, os mecanismos de liberação diferem apenas quantitativamente, não qualitativamente.

Entretanto, a fenda sináptica difere bastante. Enquanto as fibras musculares são revestidas por uma lâmina basal, a qual tem uma estrutura molecular característica na junção neuromuscular, os neurônios centrais não têm uma lâmina basal eminente. Fendas sinápticas centrais não contêm laminina ou colágeno. Em vez disso, o contato intercelular

A Estágios do desenvolvimento

t = 0

Axônio

Filopódio

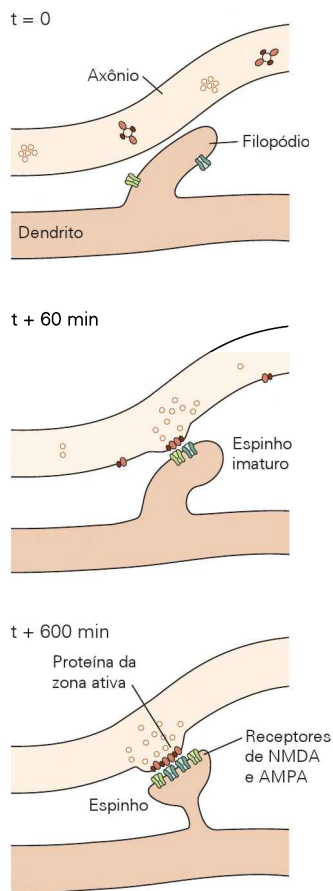
Dendrito

t + 60 min

Espinho imaturo

t + 600 min

Proteína da zona ativa

Receptores de NMDA e AMPA

Espinho

B Sinapse central madura

Processo axonal

Mitocôndrias

Terminal nervoso

Vesículas sinápticas

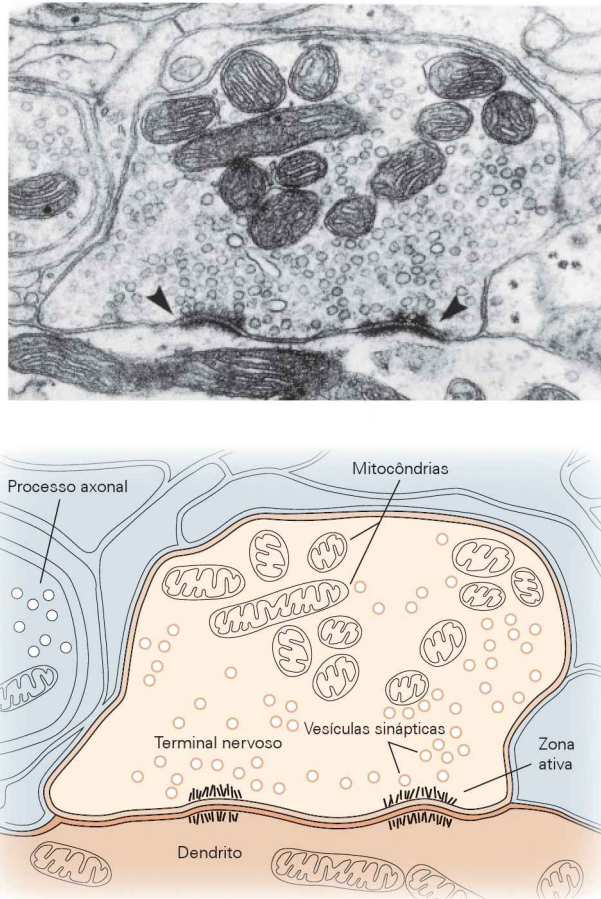
Zona ativa

Dendrito

Figura 55-14 **Ultraestrutura da sinapse no SNC de mamíferos.** **A.** O contato inicial de um axônio e um filopódio de um dendrito em desenvolvimento leva a um espinho dendrítico estável e a uma sinapse axodendrítica. O processo inteiro pode levar cerca de 60 minutos. **B.** Em uma sinapse madura de interneurônios no cerebelo, as vesículas sinápticas são agrupadas em zonas ativas no terminal nervoso (**pontas de seta**) em oposição direta às regiões pós-sinápticas ricas em receptores. (Reproduzida, com permissão, de J. E. Heuser e T. S. Reese.)

nas sinapses centrais pode envolver a interação de moléculas de adesão nas membranas pré e pós-sinápticas, sem matriz intermediária.

Várias moléculas de adesão conectam as membranas pré e pós-sinápticas e também modelam a diferenciação pré-sináptica quando as sinapses se formam. Entre elas está uma classe de proteínas de membrana pós-sináptica, as neuroliginas. Seus receptores nas membranas axonais são as neurexinas. A capacidade das neuroliginas em promover a diferenciação sináptica foi inicialmente revelada pelo cultivo de neurônios com células não neurais induzidas a expressar neuroliginas. Em cultura, vesículas sinápticas formaram agrupamentos nos sítios de contato com células expressando neuroliginas e foram capazes de liberar neurotransmissores quando estimuladas (Figura 55-17). Por outro lado, receptores de neurotransmissores em dendritos agruparam-se nos sítios de contato com células não neurais expressando neurexinas. Portanto, as interações neurexina-neuroligina facilitam a aposição precisa das especializações pré e pós-sinápticas. Diferenças entre as isoformas de neurexinas e neuroliginas também podem contribuir para o pareamento de terminais nervosos excitatórios e inibitórios com receptores excitatórios e inibitórios pós-sinápticos.

Como as neurexinas e as neuroliginas funcionam? Parte da resposta é que sua extremidade carboxila se liga a domínios PDZ em proteínas como a PSD-95 (Figura 55-16). Na verdade, um número notável de proteínas em membranas pré e pós-sinápticas tem regiões capazes de ligar domínios PDZ, em especial moléculas de adesão, receptores de neurotransmissores e canais iônicos. Além disso, muitas proteínas citoplasmáticas que possuem domínios PDZ estão presentes nos terminais nervosos e sob as membranas pós-sinápticas. Portanto, proteínas contendo os domínios PDZ podem servir de moléculas de escora e sustentação que ligam componentes essenciais em ambos os lados da sinapse. As interações de proteínas como neurexinas e neuroliginas podem servir de meio de acoplamento para as interações intercelulares requeridas no reconhecimento sináptico e para as interações intracelulares requeridas no agrupamento de componentes sinápticos dentro da membrana.

Figura 55-15 Localização de receptores de neurotransmissores no SNC. Os receptores de glutamato e GABA são localizados em sinapses excitatórias e inibitórias em cultura. Os receptores de glutamato são agrupados debaixo de terminais nervosos excitatórios imunomarcados para sinaptofisina, mas nem todos os agrupamentos de receptores glutamatérgicos estão associados com terminais nervosos. Os receptores de GABA são agrupados sob os botões de terminais nervosos que expressam GAD67, a descarboxilase do ácido glutâmico. (Imagens reproduzidas, com permissão, de A. M. Craig.)

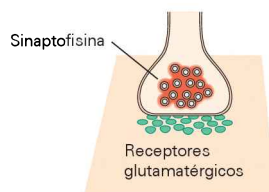
A Sinapse glutamatérgica

Sinaptofisina

Receptores glutamatérgicos

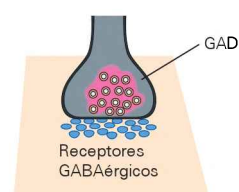
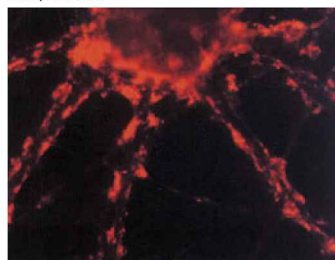
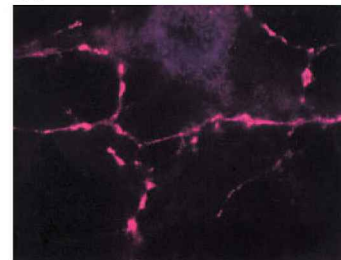
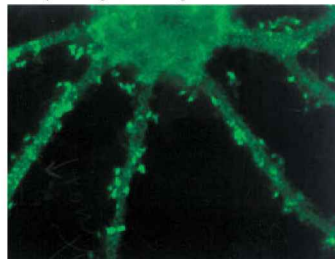
Sinaptofisina

Receptores glutamatérgicos

Imagens superpostas

B Sinapse GABAérgica

GAD

Receptores GABAérgicos

GAD

Receptores GABAérgicos

Imagens superpostas

Uma indicação de seus papéis críticos é que mutações dos genes de neurexinas e neuroliginas têm sido encontradas em um pequeno grupo de pacientes com autismo. Entretanto, apesar das interações neurexina-neuroligina poderem organizar sinapses em cultura, permanece incerto se esse é seu papel primário *in vivo*. A remoção genética de neurexinas e neuroliginas tem pequeno efeito no tamanho e no número das sinapses. Portanto, outros pares transinápticos de ligante-receptor devem organizar a diferenciação no SNC, com neuroliginas e neurexinas consolidando essas sinapses mais tarde e especificando suas propriedades. Organizadores sinápticos em potencial incluem as moléculas de adesão das superfamílias das caderinas e das imunoglobulinas, bem como as efrinas e seus receptores (quinases Ef) e membros solúveis das famílias de morfógenos de FGF e Wnt. Quais das muitas proteínas capazes de influenciar a diferenciação sináptica em cultura celular são de fato cruciais para a formação sináptica *in vivo* permanece a ser determinado.

As células gliais promovem a formação sináptica

Tem-se dado atenção à organização das sinapses nos componentes pré e pós-sinápticos, mas isso envolve um terceiro elemento celular: as células gliais. As células de Schwann são a glia nas junções neuromusculares, e os astrócitos são a glia nas sinapses centrais. Neurônios formam algumas sinapses em cultura isolada, mas formam muitas sinapses quando a glia está presente (Figura 55-18A).

A superfície e as moléculas secretadas pela glia são requeridas para a formação sináptica eficiente. Várias moléculas derivadas das células gliais que aumentam a função sináptica têm sido isoladas, em particular uma grande proteína da matriz, a trombospondina, e um lipídeo, o colesterol. Outras permanecem a ser descobertas.

A

B

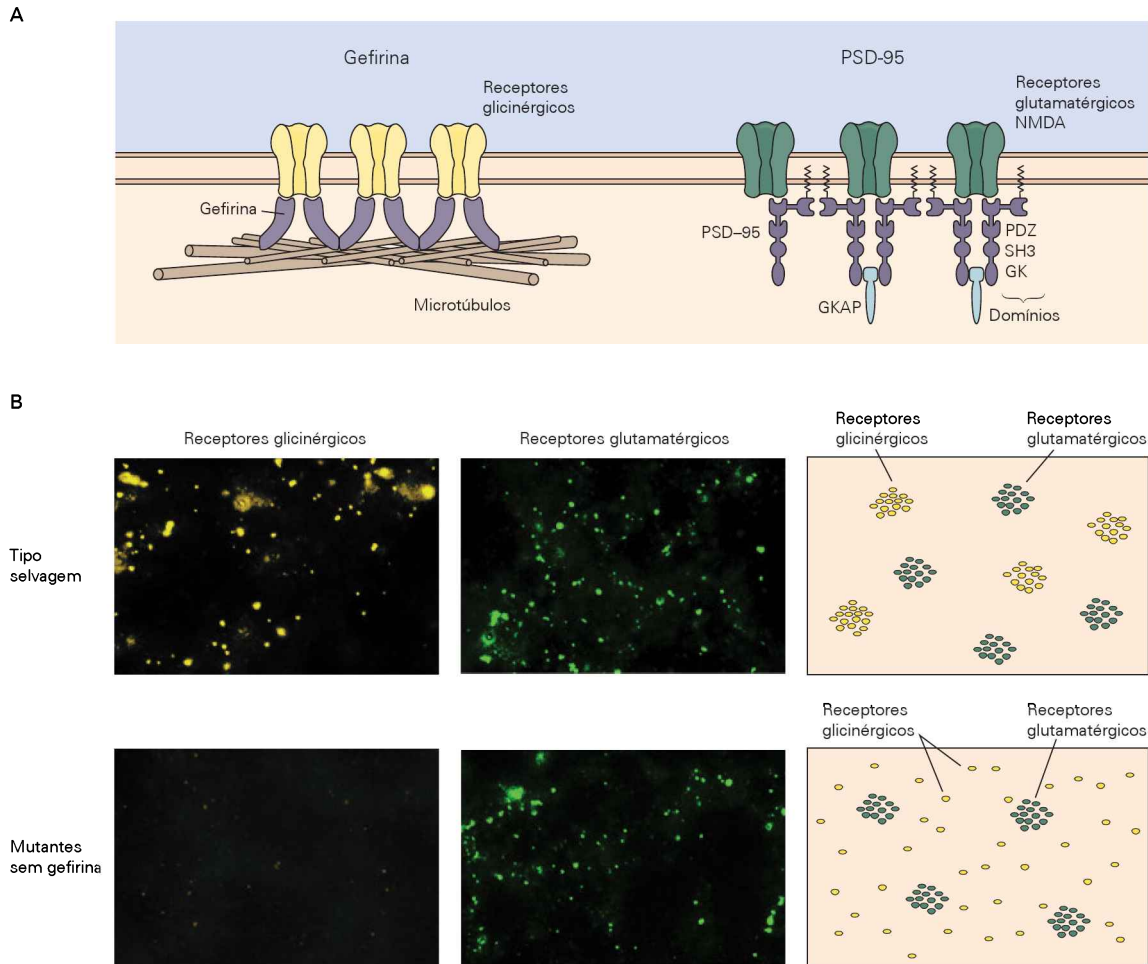



Figura 55-16 Proteínas citoplasmáticas são responsáveis pelo agrupamento de receptores nas sinapses centrais.
A. Os receptores de glicina são conectados aos microtúbulos pela gefirina, enquanto os receptores de glutamato do tipo NMDA são ligados entre si e com o citoesqueleto por proteínas relacionadas à PSD-95. A família de proteínas PSD contém os domínios PDZ que interagem com uma variedade de proteínas sinápticas para reunir os complexos de sinalização. Outras proteínas contendo domínios PDZ interagem com receptores de glutamato do tipo AMPA e metabotrópicos (ver Capítulo 10).
B. Em camundongos mutantes sem gefirina, os receptores da glicina não se agrupam nos locais sinápticos nos neurônios motores espinais, e esses animais mostram espasticidade muscular e hiper-reflexia. Nos mesmos neurônios, os agrupamentos de receptores de glutamato estão inalterados. (Adaptada, com permissão, de Feng et al., 1998.)

Algumas sinapses são eliminadas depois do nascimento

Nos mamíferos adultos, cada fibra muscular faz uma única sinapse. Entretanto, esse não é o caso no embrião. Nos estágios intermediários do desenvolvimento, vários axônios convergem em cada miotubo e formam sinapses em um sítio comum. Logo depois do nascimento, todos os contatos, exceto um, são eliminados.

O processo de eliminação sináptica não é uma consequência da morte neural. Ele ocorre muito depois do período no qual naturalmente acontece a morte celular (ver Capítulo 53). Cada axônio motor remove ramos de algumas fibras musculares, mas reforça suas conexões com outras, focalizando, assim, sua capacidade aumentada de neurotransmissão em um número decrescente de alvos. Além disso, a eliminação sináptica não é endereçada a sinapses defeituosas; todos os sinais de entrada para um miotubo neonatal são morfológica e eletricamente similares e cada um pode ativar a célula pós-sináptica (Figura 55-19).

Qual é o propósito desse estágio transitório de inervação polineuronal? Uma possibilidade é que ele garanta que cada fibra muscular seja inervada. Uma segunda é que ele permita a cada axônio capturar um conjunto apropriado de células-alvo. Uma terceira e intrigante possibilidade é que a eliminação sináptica forneça um meio pelo qual a atividade possa alterar a força de conexões sinápticas específicas. Essa ideia será explorada no Capítulo 56.

Como a formação das sinapses, a eliminação sináptica resulta de interações intercelulares. Cada fibra muscular termina exatamente com um sinal de entrada: nenhuma fica sem sinal e algumas poucas têm mais de um sinal. É difícil imaginar como isso poderia acontecer sem retroali-

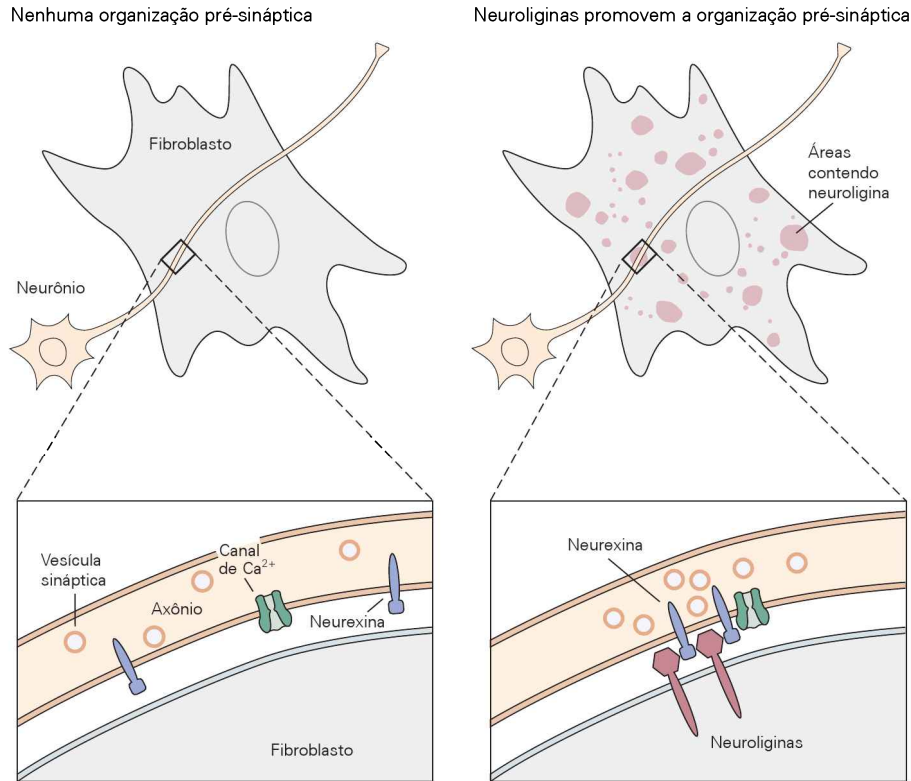



Figura 55-17 Complexos macromoleculares conectam as membranas pré e pós-sinápticas nas sinapses centrais. As interações entre neurexinas e neuroliginas promovem a diferenciação sináptica. Quando neurônios são cultivados com células que expressam neuroligina, os segmentos axonais que contatam essas células formam especializações pré-sinápticas, caracterizadas pelo agrupamento de neurexinas, canais de Ca^{2+} e vesículas sinápticas. Neurônios que crescem com células-controle sem neuroligina não apresentam tais especializações pré-sinápticas. (Adaptada, com permissão, de Scheiffele et al., 2000, e Graf et al., 2004.)

mentação a partir da célula muscular. Além disso, os axônios que permanecem depois da denervação parcial ao nascimento têm um número maior de sinapses do que tinham inicialmente. Portanto, a eliminação sináptica parece ser um processo competitivo.

O que dirige a competição e qual é a recompensa? Há uma boa evidência de que a atividade neural exerça um papel: a paralisia muscular reduz a competição, enquanto a estimulação direta a aumenta. Esses achados mostram que a atividade está envolvida, mas eles não mostram que a atividade determina o resultado do processo, quando todos os axônios são afetados de modo similar. Como a essência do processo competitivo é o fato de algumas sinapses ganharem território à custa de outras, a atividade diferenciada entre os axônios pode ser o determinante de axônios ganhadores e perdedores. A mudança da atividade de um único subconjunto de axônios em um animal tem sido um desafio técnico, mas abordagens genéticas têm tornado isso possível em camundongos. De fato, quando a atividade de um dos sinais de entrada em uma fibra muscular é reduzida, há uma grande probabilidade de que o axônio seja removido.

Se um axônio mais ativo vence a competição, há um novo problema. Como todas as sinapses feitas por um axônio têm o mesmo padrão de atividade, poderia ser predito que o axônio menos ativo no músculo perderia todas as sinapses e que o mais ativo reteria todas as sinapses. Isso não acontece. Em vez disso, todos os axônios ganham em alguns sítios e perdem em outros. Portanto, cada axônio termina inervando um número substancial de fibras musculares.

Uma resolução possível para esse paradoxo é que o resultado da competição talvez não seja determinado pelo número de potenciais sinápticos do axônio ganhador em uma sinapse, mas pela quantidade de sinais sinápticos que o axônio oferece ao músculo – um produto do número de impulsos e da quantidade de neurotransmissores liberados por impulso. Nesse caso, um axônio que perde em várias sinapses poderia redistribuir seus recursos (p. ex., vesículas sinápticas) e, portanto, os terminais remanescentes poderiam ser reforçados e provavelmente ganhariam em outras sinapses. De modo recíproco, um axônio que ganha muitas competições poderia ficar com vesículas sinápticas insuficientes para gerar potenciais adequados e, por fim, perderia em algumas sinapses. Dessa maneira, o número de fibras musculares inervadas por axônios individualmente poderia variar pouco entre os axônios, como tem sido observado.

Se a atividade dirige a competição, qual o objeto dessa competição? Uma ideia é que os mecanismos sejam similares àqueles que determinam se os neurônios vivem ou morrem. O músculo poderia produzir uma quantidade limitada de substâncias tróficas pelas quais os axônios competem. À medida que o ganhador cresce, ele também priva

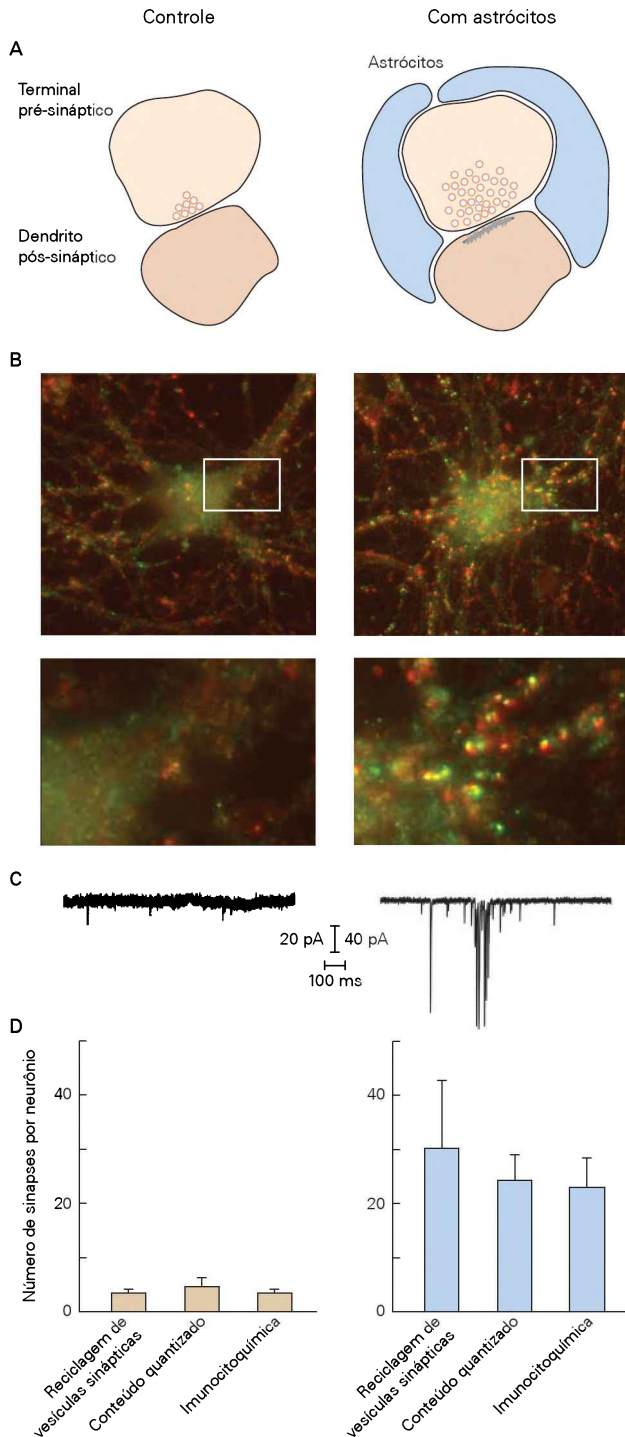



Figura 55-18 Sinais das células gliais promovem a formação sináptica.

A. Astrócitos promovem a maturação de ambos os elementos da sinapse: pré e pós-sináptico.

B. Neurônios cultivados com astrócitos formam mais sinapses, de acordo com a medida da expressão das proteínas sinápticas (**pontos amarelos**). (Reproduzida, com permissão, de Ben A. Barres.)

C. Neurônios da retina cultivados com astrócitos formam um maior número de sinapses, como mostrado pelo aumento da liberação de neurotransmissor.

D. A formação de sinapses é aumentada na presença de astrócitos de acordo com três medidas.

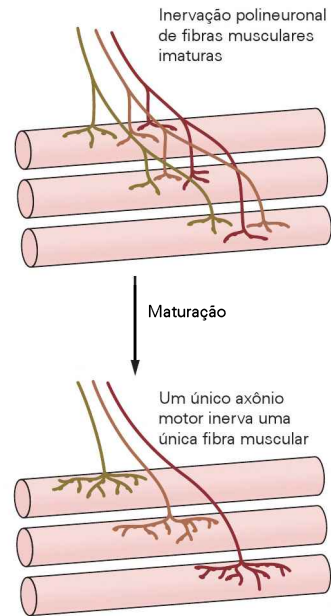



Figura 55-19 Algumas sinapses neuromusculares são eliminadas após o nascimento. No início do desenvolvimento da junção neuromuscular, cada fibra muscular é inervada por vários axônios motores. Depois do nascimento, todos os axônios motores, exceto um, retiram-se de cada fibra, e o axônio sobrevivente torna-se mais elaborado. A eliminação sináptica ocorre sem qualquer perda global de axônios – axônios que "perdem" contato em algumas fibras musculares "ganham" em outras.

os perdedores da sustentação ou ganha força suficiente para armar um ataque aos competidores. Alternativamente, o músculo poderia liberar um fator tóxico ou punitivo. Nesses cenários, embora o músculo contribua com o fator para a competição, o resultado vai depender inteiramente das diferenças entre os axônios. Essas diferenças poderiam ser relacionadas à atividade. Os axônios mais ativos poderiam ser mais ativos em captar o fator trófico ou resistir à toxina. Tais interações competitivas positivas e negativas têm sido demonstradas nas sinapses neuromusculares em cultura, mas não *in vivo*.

Entretanto, o músculo poderia exercer um papel seletivo na eliminação sináptica, mais do que somente proporcionar um sinal amplamente distribuído. Essa ideia tem como base estudos nos quais junções neuromusculares individuais foram observadas em intervalos curtos durante o processo de eliminação sináptica. Receptores colinérgicos e componentes do citoesqueleto pós-sináptico começam a desaparecer de parte das junções neuromusculares em processo de amadurecimento antes da retirada do terminal nervoso. Isso sugere que as diferenças na atividade entre os axônios competidores possam provocar respostas diferentes nos receptores colinérgicos pós-sinápticos. Por exemplo, um axônio mais ativo poderia desencadear um sinal da fibra muscular que reforce as interações adesivas na fenda sináptica, enquanto um axônio menos ativo poderia provocar um sinal que enfraqueça tais interações.

A complexidade do encéfalo torna problemática a demonstração direta da eliminação sináptica, mas as evidências eletrofisiológicas de diferentes partes do SNC indicam

que essa eliminação seja espalhada. Nas sinapses dos gânglios motores viscerais, a eliminação sináptica tem sido documentada diretamente, e suas regras são similares àquelas encontradas nas junções neuromusculares. Axônios individuais retiram-se de algumas células pós-sinápticas, enquanto simultaneamente aumentam o tamanho das sinapses que formam com outros neurônios.

Visão geral

A formação de sinapses completa a fiação do SNC. Para formarem uma rede funcional, as conexões sinápticas devem ser extraordinariamente específicas: terminais nervosos devem reconhecer as células-alvo apropriadas entre numerosos parceiros em potencial e, frequentemente, até mesmo a porção específica de uma célula-alvo. A especificidade inicia com o reconhecimento molecular entre células parceiras e aumenta por padrões de atividade elétrica.

Os requerimentos para a sinapse são rigorosos. A membrana pós-sináptica deve ser responsiva ao neurotransmissor liberado na pré-sinapse. A aposição dos elementos pré e pós-sinápticos deve ser precisa no nível molecular, de modo que as respostas possam ocorrer em uma escala de tempo de milissegundos. A estrutura sináptica deve ser estável o suficiente para durar uma vida e ainda plástica o suficiente para mudar com a experiência.

Para reunir essas demandas, a sinaptogênese deve ser um processo altamente interativo. Embora as células pré e pós-sinápticas possam cada uma sintetizar seus próprios componentes, elas trocam numerosos sinais para coordenar de modo espacial e temporal suas atividades. Neste capítulo, essas interações foram ilustradas principalmente com o foco nas junções neuromusculares. Terminais nervosos motores usam a combinação de sinais elétricos e químicos para esculpirem o aparelho pós-sináptico da fibra muscular. Um sinal essencial é a agrina, a qual age com o neurotransmissor acetilcolina para moldar a membrana pós-sináptica. Por sua vez, a fibra muscular proporciona sinais que organizam a especialização sináptica no terminal nervoso. Esses sinais incluem fatores tróficos solúveis e proteínas associadas à matriz, como as lamininas.

Embora as sinapses centrais sejam menos acessíveis, está se tornando claro que elas se desenvolvem pelas mesmas regras gerais das junções neuromusculares. Algumas moléculas importantes no desenvolvimento encontradas na junção neuromuscular também regulam a diferenciação das sinapses centrais, mas essas últimas também usam sinais diferentes, como as neurexinas e as neuroliginas.

Finalmente, algumas das sinapses formadas por um axônio em particular são eliminadas, enquanto outras prosperam. Axônios inicialmente fazem sinapses pequenas com muitas células-alvo e, ao final, fazem sinapses grandes com relativamente poucas células-alvo. Esse rearranjo costuma ser desencadeado pela atividade, proporcionando um meio pelo qual a experiência, convertida em impulsos neurais, pode modificar os circuitos neurais no início da vida.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Leituras selecionadas

Barres BA. 2008. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 60:430–440.

Baudouin S, Scheiffele P. 2010. Neuroligin-neurexin complexes. Cell 141:908.

Craig AM, Graf ER, Linhoff MW. 2006. How to build a central synapse: clues from cell culture. Trends Neurosci 29:8–20.

Huang ZJ, Scheiffele P. 2008. GABA and neuroligin signaling: linking synaptic activity and adhesion in inhibitory synapse development. Curr Opin Neurobiol 18:77–83.

Huberman AD, Feller MB, Chapman B. 2008. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. Annu Rev Neurosci 31:479–509.

Sanes JR, Lichtman JW. 2001. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. Nat Rev Neurosci 2:791–805.

Sanes JR, Yamagata M. 2009. Many paths to synaptic specificity. Annu Rev Cell Dev Biol 25:161–195.

Referências

Anderson, MJ, Cohen MW. 1977. Nerve-induced and spontaneous redistribution of acetylcholine receptors on cultured muscle cells. J Physiol 268:757–773.

Ango F, di Cristo G, Higashiyama H, Bennett V, Wu P, Huang ZJ. 2004. Ankyrin-based subcellular gradient of neurofascin, an immunoglobulin family protein, directs GABAergic innervation at Purkinje axon initial segment. Cell 119:257–272.

Balice-Gordon RJ, Lichtman JW. 1994. Long-term synapse loss induced by focal blockade of postsynaptic receptors. Nature 372:519–524.

Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, Favero M, Cangiano A. 2004. Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions. News Physiol Sci 19:85–91.

Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. 1960. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. J Physiol 150:417–439.

Burden SJ, Sargent PB, McMahan, UJ. 1979. Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in the absence of the nerve. J Cell Biol 82:412–425.

Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, Mullowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Mosher DF, Bornstein P, Barres BA. 2005. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. Cell 120:421–433.

DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, Kinetz E, et al. 1996. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. Cell 85:501–512.

Feng G, Tintrup H, Kirsch J, Nichol MC, Kuhse J, Betz H, Sanes JR. 1998. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity. Science 282:1321–1324.

Fox MA, Sanes JR, Borza DB, Eswarakumar VP, Fassler R, Hudson BG, John SW, et al. 2007. Distinct target-derived signals organize formation, maturation, and maintenance of motor nerve terminals. Cell 129:179–193.

Fox MA, Umemori H. 2006. Seeking long-term relationship: axon and target communicate to organize synaptic differentiation. J Neurochem 97:1215–1231.

Garner CC, Waites CL, Ziv NE. 2006. Synapse development: still looking for the forest, still lost in the trees. Cell Tissue Res 326:249–262.

Gautam M, Noakes PG, Moscoso L, Rupp F, Scheller RH, Merlie JP, Sanes JR. 1996. Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. Cell 85:525–535.

Glicksman MA, Sanes JR. 1983. Differentiation of motor nerve terminals formed in the absence of muscle fibres. J Neurocytol 12:661–671.

Graf ER, Zhang X, Jin SX, Linhoff MW, Craig AM. 2004. Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. Cell 119:1013–1026.

Hall ZW, Sanes JR. 1993. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. Cell 72:99–121. Suppl.

Huang ZJ. 2006. Subcellular organization of GABAergic synapses: role of ankyrins and L1 cell adhesion molecules. Nat Neurosci 9:163–166.

lmai T, Suzuki M, Sakano H. 2006. Odorant receptor-derived cAMP signals direct axonal targeting. Science 314:657–661.

Kim E, Sheng M. 2004. PDZ domain proteins of synapses. Nat Rev Neurosci 5:771–781.

Lichtman JW, Colman H. 2000. Synapse elimination and indelible memory. Neuron 25:269–278.

Lupa MT, Gordon H, Hall ZW. 1990. A specific effect of muscle cells on the distribution of presynaptic proteins in neurites and its absence in a C2 muscle cell variant. Dev Biol 142:31–43.

McAllister AK. 2007. Dynamic aspects of CNS synapse formation. Annu Rev Neurosci 30:425–450.

McMahan UJ. 1990. The agrin hypothesis. Cold Spring Harb Sym Quant Biol 55:407–418.

Misgeld T, Kummer TT, Lichtman JW, Sanes JR. 2005. Agrin promotes synaptic differentiation by counteracting an inhibitory effect of neurotransmitter. Proc Natl Acad Sci U S A 102:11088–11093.

Mori K, Sakano H. 2011. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? Annu Rev Neurosci 34:467–499.

Nishimune H, Sanes JR, Carlson SS. 2004. A synaptic laminin-calcium channel interaction organizes active zones in motor nerve terminals. Nature 432:580–587.

Nja A, Purves D. 1977. Re-innervation of guinea-pig superior cervical ganglion cells by preganglionic fibres arising from different levels of the spinal cord. J Physiol 272:633–651.

Noakes PG, Gautam M, Mudd J, Sanes JR, Merlie JP. 1995. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin beta 2. Nature 374:258–262.

Okada K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, Kubo S, et al. 2006. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. Science 312:1802–1805.

Salmons S, Sreter FA. 1976. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. Nature 263:30–34.

Sanes JR, Lichtman JW. 1999. Development of the vertebrate neuromuscular junction. Annu Rev Neurosci 22:389–442.

Sanes JR, Lichtman JW. 2001. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. Nat Rev Neurosci 2:791–805.

Sanes JR, Yamagata M. 2009. Many paths to synaptic specificity. Annu Rev Cell Dev Biol 25:161–195.

Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T. 2000. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. Cell 101:657–669.

Serizawa S, Miyamichi K, Takeuchi H, Yamagishi Y, Suzuki M, Sakano H. 2006. A neuronal identity code for the odorant receptor-specific and activity-dependent axon sorting. Cell 127:1057–1069.

Shen K, Fetter RD, Bargmann Cl. 2004. Synaptic specificity is generated by the synaptic guidepost protein SYG-2 and its receptor, SYG-1. Cell 116:869–881.

Takeichi M. 2007. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. Nat Rev Neurosci 8:11–20.

Torborg CL, Feller MB. 2005. Spontaneous patterned retinal activity and the refinement of retinal projections. Prog Neurobiol 76:213–235.

Vaughn JE. 1989. Fine structure of synaptogenesis in the vertebrate central nervous system. Synapse 3:255–285.

Walsh MK, Lichtman JW. 2003. In vivo time-lapse imaging of synaptic takeover associated with naturally occurring synapse elimination. Neuron 37:67–73.

Wu H, Xiong WC, Mei L. 2010. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. Development 137:1017–1033.

Yamagata M, Sanes JR. 2008. Dscams and Sidekicks direct lamina-specific synaptic connections in vertebrate retina. Nature 451:465–469.

56

A experiência e o refinamento de conexões sinápticas

O SISTEMA NERVOSO HUMANO É FUNCIONAL ao nascimento: bebês recém-nascidos podem ver, ouvir, respirar e sugar. As capacidades dos bebês humanos, no entanto, são bastante rudimentares quando comparadas às de outras espécies. Um filhote de antílope pode ficar em pé e correr dentro de minutos após o nascimento, e muitas aves podem voar logo após eclodirem de seus ovos. Em contrapartida, um bebê humano não consegue erguer sua cabeça até ter 2 meses de idade, não consegue levar o alimento à boca até os 6 meses de idade e não pode sobreviver sem o cuidado dos pais por uma década.

Qual a explicação para o retardo na maturação das capacidades motoras, de percepção e cognitivas humanas? Um fator importante é que a conectividade do sistema nervoso durante o período embrionário, discutida nos Capítulos 52 a 55, é apenas um "esboço rudimentar" dos circuitos neurais que existem no adulto humano. Após o nascimento, os circuitos neurais são refinados pela estimulação sensorial – as experiências. Essa sequência em duas partes – a conectividade determinada geneticamente seguida pela reorganização dependente da experiência – é uma característica comum do desenvolvimento neural dos mamíferos, mas, nos seres humanos, a segunda fase é especialmente prolongada.

À primeira vista, esse retardo no desenvolvimento neural humano pode parecer uma disfunção. No entanto, embora o retardo cobre seu preço, ele também fornece uma vantagem. Uma vez que as capacidades mentais humanas são delineadas principalmente pela experiência, cada ser humano tem a capacidade de adequar seu sistema nervoso a seu corpo e a seu ambiente único. Poder-se-ia argumentar que não é o tamanho do encéfalo humano, mas sim sua maturação dependente da experiência que torna as capacidades mentais superiores àquelas de outras espécies.

A plasticidade do sistema nervoso em resposta à experiência é preservada ao longo da vida. Ainda assim, existem períodos de maior suscetibilidade a modificações, conhecidos como *períodos sensíveis*, que ocorrem em determinados

momentos durante o desenvolvimento. Em alguns casos, os efeitos adversos de privação ou de experiências atípicas no início da vida não podem ser facilmente revertidos pela exposição a situações que levem a experiências apropriadas em uma idade posterior. Tais períodos necessários para o desenvolvimento são chamados de *períodos críticos*. Como será visto, novas descobertas estão tornando indistintas as diferenças entre períodos sensíveis e períodos críticos, de modo que será usado o termo período crítico referindo-se a ambos os períodos.

Períodos críticos podem ser apreciados mais facilmente a partir da perspectiva do comportamento – a capacidade de perceber o mundo ao redor, de aprender uma linguagem ou de estabelecer fortes relações sociais. Uma criança de 5 anos pode aprender rapidamente e sem esforço uma segunda língua, enquanto um adolescente de 15 anos pode tornar-se fluente, mas provavelmente terá sotaque ao falar durante toda a vida, mesmo que viva em outro país até os 90 anos. Da mesma forma, quando uma catarata que priva uma criança da visão é removida no início da infância, não haverá efeitos duradouros da catarata; contudo, quando a cirurgia ocorre aos 10 anos, a criança provavelmente não terá acuidade visual normal. Em cada um desses casos, experiências relevantes devem ocorrer dentro de um período crítico para que o comportamento desenvolva-se normalmente.

O processo do aprendizado também é influenciado pelos períodos críticos. Um dos mais notáveis exemplos de comportamento estabelecido em um período crítico e que dura a vida inteira é a impressão (*imprinting*), uma forma de aprendizado nas aves. Logo após a eclosão dos ovos, as aves tornam-se ligadas de forma indelével (impressa) ao primeiro objeto móvel em seu ambiente, geralmente suas mães. O processo de impressão é importante para a proteção desses filhotes. Embora essa ligação seja rapidamente adquirida e seja persistente, a impressão pode ocorrer apenas durante um período crítico, logo após a eclosão dos ovos – em algumas espécies, apenas durante umas poucas horas. Assim, o desenvolvimento pós-natal do sistema nervoso pode ser visto como uma série de períodos críticos.

Este capítulo inicia com uma análise das evidências de que experiências precoces definem um espectro de capacidades mentais humanas, da capacidade de compreender aquilo que é visualizado à capacidade de estabelecer interações sociais adequadas. Para ilustrar as bases neurais desses efeitos da experiência, será descrito o papel da experiência no desenvolvimento do sistema visual em animais experimentais. Estudos acerca do desenvolvimento do sistema visual possibilitaram a compreensão mais detalhada de como a experiência define circuitos neurais em todo o encéfalo. Será visto que a experiência é necessária para refinar padrões de conexões sinápticas e para estabilizar esses padrões, uma vez formados. Por fim, serão consideradas as evidências recentes de que os períodos críticos podem ser menos restritivos do que se acreditava; em alguns casos, podem ser prolongados ou mesmo "reabertos".

Entender a plasticidade dependente da experiência e o grau em que períodos críticos podem ser reabertos na idade adulta tem importantes consequências práticas. Primeiro, boa parte da política educacional baseia-se na ideia de que a experiência precoce é crucial; assim, é importante saber exatamente quando determinada forma de enriquecimento ambiental será mais benéfica. Segundo, o tratamento médico de muitas condições na infância, como a catarata congênita, agora tem como base a ideia de que intervenções precoces são imperativas para evitar deficiências duradouras. Terceiro, há uma preocupação crescente de que alguns transtornos comportamentais, como o autismo, possam ser causados pela reorganização prejudicada dos circuitos neurais durante períodos críticos. Finalmente, a possibilidade de reabertura dos períodos críticos na idade adulta está levando a novas abordagens terapêuticas para lesões do sistema nervoso, como acidentes vasculares encefálicos, que, anteriormente, acreditava-se terem consequências irreversíveis.

O desenvolvimento das funções mentais humanas é influenciado pela experiência precoce

A experiência precoce tem efeitos a longo prazo sobre os comportamentos sociais

A conclusão de que certas experiências sociais ou de percepção são importantes para o desenvolvimento humano surgiu inicialmente a partir de estudos de crianças que haviam sido privadas dessas experiências no início da vida. Alguns casos raros de crianças abandonadas em um ambiente selvagem e que retornaram à sociedade humana foram estudadas. Como seria esperado, essas crianças apresentavam desajustes sociais. Surpreendentemente, no entanto, esses déficits mostraram-se em geral irreversíveis.

Na década de 1940, o psicanalista René Spitz forneceu evidências mais sistemáticas de que interações com outros seres humanos no início da vida são essenciais para o desenvolvimento social normal. Spitz comparou o desenvolvimento de bebês criados em um orfanato com o desenvolvimento de bebês criados em uma creche ligada a um presídio feminino. Ambas as instituições eram limpas e forneciam alimentos e cuidados médicos adequados. Os bebês na creche da prisão eram cuidados por suas mães, que, embora presas e removidas de suas famílias, tendiam a demonstrar afeição por seus bebês, no limitado tempo que podiam dedicar a eles diariamente. Já os bebês no orfanato eram cuidados por babás, cada uma delas responsável por diversos bebês. Como resultado, as crianças no orfanato tinham muito menos contato com outros seres humanos do que aquelas na creche da prisão.

As duas instituições também diferiam em outro aspecto. Na creche da prisão, os berços eram abertos, de modo que os bebês podiam facilmente observar outras atividades no pátio; podiam ver outros bebês brincarem e observar os funcionários trabalhando. No orfanato, as barras dos berços eram cobertas por colchas, que impediam que os bebês observassem o ambiente. Na realidade, os bebês do orfanato estavam vivendo em condições de grave privação sensorial e social.

Grupos de bebês recém-nascidos nas duas instituições foram acompanhados em seus primeiros anos de vida. No

final de quatro meses, os bebês do orfanato apresentavam melhor desempenho em diferentes testes de desenvolvimento que aqueles da creche do presídio, sugerindo que fatores intrínsecos não favoreciam os bebês nessa última instituição. No final do primeiro ano, porém o desempenho motor e intelectual das crianças do orfanato apresentava-se bastante abaixo daquele das crianças da creche do presídio. Muitas das crianças do orfanato desenvolveram uma síndrome que Spitz denominou *hospitalismo*, agora frequentemente denominada *depressão anaclítica*. Essas crianças eram introvertidas e mostravam pouca curiosidade ou divertimento. Além disso, suas deficiências estendiam-se além da capacidade emocional e cognitiva. Eram especialmente suscetíveis a infecções, sugerindo que o encéfalo exerce controle complexo sobre o sistema imunológico, assim como sobre o comportamento. Em seu segundo e terceiro ano, as crianças da creche do presídio eram semelhantes a crianças criadas por famílias normais em suas casas – eram ágeis, tinham um vocabulário de centenas de palavras e falavam empregando sentenças. Em contrapartida, o desenvolvimento das crianças do orfanato estava ainda mais retardado – muitas eram incapazes de caminhar ou falar mais que umas poucas palavras.

Estudos mais recentes de outras crianças que sofreram privações semelhantes confirmaram essas conclusões e mostraram que tais deficiências são de longa duração. Estudos longitudinais de órfãos criados por diversos anos em instituições bastante impessoais, com pouco ou nenhum cuidado pessoal, e então adotados por famílias carinhosas têm sido especialmente esclarecedores. Apesar de todos os esforços dos pais adotivos, muitas das crianças foram incapazes de desenvolver relações adequadas e carinhosas com membros da família ou com seus pares (Figura 56-1A). Estudos mais recentes de exames de imagem têm revelado deficiências na estrutura encefálica que se correlacionam com essa privação e provavelmente sejam devidas a ela (Figura 56-1B).

Por mais instigantes que esses estudos com seres humanos sejam, é difícil obter conclusões definitivas. Um conjunto influente de estudos que estende a análise do comportamento social para macacos foi desenvolvido na década de 1960 por dois psicólogos, Harry e Margaret Harlow. Eles criaram macacos recém-nascidos em isolamento durante 6 ou 12 meses, privando-os do contato com suas mães, com outros macacos ou com pessoas. No final desse período, os macacos eram fisicamente saudáveis, mas completamente alterados quanto a seu comportamento. Eles agachavam-se em um canto da jaula e balançavam-se para a frente e para trás como crianças autistas (Figura 56-1C). Eles não interagiam com outros macacos, não lutavam, brincavam ou mostravam qualquer interesse sexual. Assim, um período de seis meses de isolamento social durante os 18 primeiros meses de vida produziu distúrbios persistentes e sérios no comportamento. Em comparação, o isolamento de um animal mais velho por um período comparável não apresentou consequências tão drásticas. Esses resultados confirmaram, em condições controladas, a influência crítica da experiência precoce no comportamento posterior na vida. Por razões éticas, esses estudos não seriam possíveis atualmente.

O desenvolvimento da percepção visual requer experiência visual

A dramática dependência do encéfalo em relação à experiência e a capacidade dessa experiência de modificar a percepção são evidentes em pessoas que nascem com catarata. Cataratas são opacidades do cristalino que interferem na óptica do olho, mas não interferem diretamente no sistema nervoso, sendo facilmente removidas por cirurgia. Na década de 1930, tornou-se evidente que pacientes que haviam tido catarata binocular congênita removida após a idade de 10 anos apresentavam deficiências permanentes na acuidade visual e tinham dificuldade na percepção de formas, uma condição denominada *ambliopia*. Em contraste, quando a catarata se desenvolve em adultos e é removida décadas após sua formação, a visão normal retorna imediatamente.

Da mesma maneira, crianças com *estrabismo* não apresentam visão normal de profundidade (*estereopsia*), uma capacidade que requer que os dois olhos focalizem o mesmo ponto ao mesmo tempo. Essas crianças podem adquirir essa capacidade se seus olhos forem alinhados cirurgicamente durante os primeiros anos de vida, mas não se a cirurgia ocorrer mais tarde, na adolescência. Como resultado dessas observações, a catarata congênita é agora removida no início da infância, assim como ocorre com a correção cirúrgica do estrabismo. Ao longo das últimas poucas décadas, os pesquisadores têm elucidado as bases estruturais e fisiológicas desses períodos críticos.

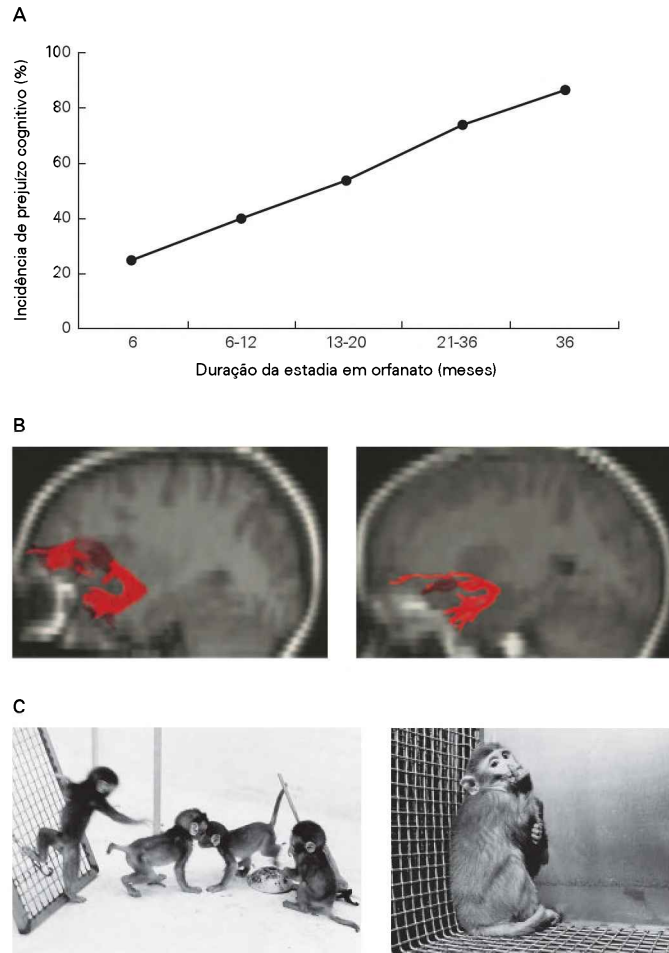
O desenvolvimento de circuitos binoculares no córtex visual depende da atividade pós-natal

Uma vez que a percepção sensorial do mundo é transformada em padrões de atividade elétrica no encéfalo, poder-se-ia imaginar que sinais elétricos nos circuitos neurais afetam os circuitos encefálicos. Mas isso é verdadeiro? E se for, quais alterações ocorrem e como a atividade dispara tais alterações?

A compreensão mais detalhada dessas ligações vem de estudos dos circuitos neurais que medeiam a visão binocular. As figuras-chave nas fases iniciais desse trabalho foram David Hubel e Torsten Wiesel, que empreenderam uma série de estudos utilizando gatos e macacos para investigar como a experiência afeta a organização estrutural e a organização funcional que eles delinearam (Figura 56-2).

A experiência visual afeta a estrutura e a função do córtex visual

Em um estudo muito influente, Hubel e Wiesel criaram um macaco desde o nascimento até os 6 meses com uma pálpebra suturada para manter o olho fechado, assim privando o animal da visão naquele olho. Quando a sutura foi removida, tornou-se claro que o animal era cego daquele olho. Eles então realizaram registros eletrofisiológicos de células ao longo da via visual para determinar onde residia o defeito. Descobriram, então, que células ganglionares da retina, no olho privado de experiência visual, assim como os neurônios no núcleo geniculado lateral, que recebem aferências do olho privado, respondiam bem aos estímulos visuais e tinham campos receptivos essencialmente normais.

Figura 56-1 A privação social precoce tem um impacto profundo sobre a estrutura encefálica e o comportamento posterior na vida.
A. A disfunção neurocognitiva é evidente em crianças criadas sob condições de privação social em orfanatos. A incidência de prejuízo cognitivo aumenta com a duração da estadia no orfanato. (Reproduzida, com permissão, de Behen et al., 2008.)
B. Varreduras de difusão usando imagem por ressonância magnética (RM) mostram um fascículo uncinado (**região vermelha**) bem desenvolvido e robusto em uma criança normal (à esquerda), enquanto, em uma criança socialmente privada (à direita), ele é fino e pouco organizado. (Reproduzida, com permissão, de Eluvathingal et al., 2006.)
C. Interações sociais no início da vida têm impacto sobre padrões de comportamento social posteriormente. Macacos criados na presença de seus irmãos adquirem habilidades sociais que permitem interações eficientes mais tarde em suas vidas (à esquerda). Um macaco criado em isolamento nunca adquire a capacidade de interagir com outros, permanecendo excluído e isolado mais tarde na vida (à direita). (Adaptada, com permissão, de Harry F. Harlow, Universidade de Wisconsin, EUA.)

Em contrapartida, células no córtex visual apresentavam-se fundamentalmente alteradas. No córtex de animais normais, a maior parte dos neurônios responde binocularmente. No animal que havia sido privado monocularmente pelos primeiros seis meses, a maioria dos neurônios corticais não respondia a sinais originários do olho privado (Figura 56-3). As poucas células corticais capazes de responder não eram suficientes para a percepção visual. O olho privado não apenas havia perdido sua capacidade de estimular a maioria dos neurônios corticais que normalmente estimularia como também essa perda era permanente e irreversível.

Hubel e Wiesel seguiram o estudo, testando os efeitos da privação visual imposta durante períodos mais curtos e em diferentes idades. Eles obtiveram três tipos de resultados, dependendo do momento da privação e de sua duração. Primeiro, privações monoculares por umas poucas semanas durante os dois primeiros meses após o nascimento levaram à perda das respostas corticais para o olho privado, sendo essa perda reversível após o olho ser reaberto, em especial se o olho oposto era então fechado para estimular o uso do olho inicialmente privado. Segundo, a privação monocular por umas poucas semanas durante os meses seguintes também resultaram em perda substancial das respostas corticais a sinais originários do olho privado, mas, nesse caso, os efeitos eram irreversíveis. Finalmente, a privação nos adultos, mesmo por períodos de muitos meses, não teve efeito sobre as respostas das células corticais a sinais originários do olho privado ou sobre a percepção visual. Esses resultados demonstraram que as conexões corticais que controlam a percepção visual são estabelecidas durante um período crítico, no início do desenvolvimento.

Há correlatos estruturais dessas deficiências funcionais? Para responder a essa questão, é preciso recordar três fatos básicos acerca da anatomia do córtex visual. Primeiro, sinais de entrada originários dos dois olhos permanecem segregados no núcleo geniculado lateral. Segundo, os sinais que saem do geniculado carregando informação dos dois olhos para o córtex terminam em colunas alternadas, denominadas *colunas de dominância ocular*. Terceiro, axônios do geniculado lateral terminam sobre neurônios na camada IVC do córtex visual primário; a convergência de sinais dos dois olhos para uma célula-alvo comum ocorre no próximo estágio da via, nas células acima e abaixo da camada IVC (Figura 56-2).

Para examinar se a arquitetura das colunas de dominância ocular depende da experiência visual no início da vida pós-natal, Hubel e Wiesel privaram animais recém-nascidos da visão em um olho e então injetaram um aminoácido marcado no olho normal. O aminoácido marcado foi incorporado em proteínas nos corpos das células ganglionares da retina, transportado ao longo dos axônios até

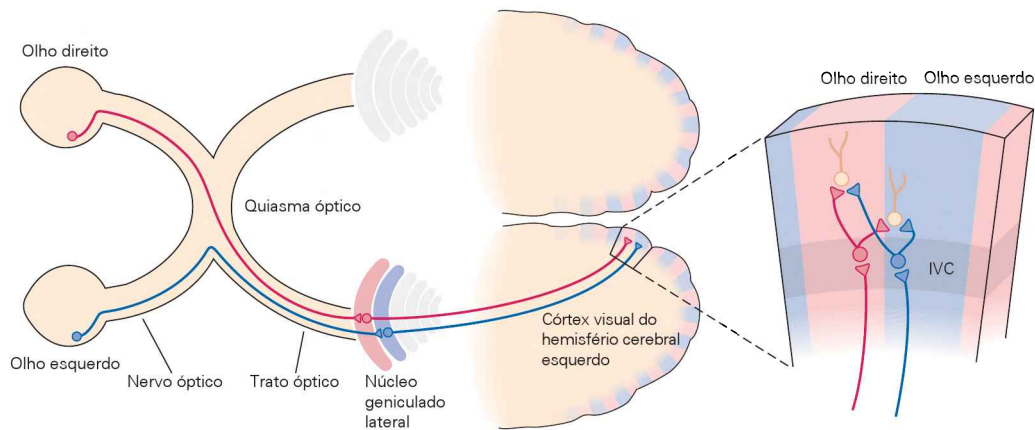



Figura 56-2 Vias aferentes dos dois olhos projetam-se para colunas discretas de neurônios no córtex visual. Neurônios ganglionares da retina em cada olho enviam axônios para camadas separadas no núcleo geniculado lateral. Os axônios dos neurônios do núcleo geniculado lateral projetam-se para neurônios na camada IVC do córtex visual primário. Os neurônios na camada IVC são organizados em conjuntos alternados de colunas de dominância ocular; cada coluna recebe sinais de entrada de apenas um olho. Os axônios dos neurônios da camada IVC projetam-se para neurônios em colunas adjacentes, assim como para neurônios em camadas acima e abaixo, na mesma coluna. Como resultado, a maioria dos neurônios nas camadas acima e abaixo da camada IVC, no córtex, recebe informação de ambos os olhos.

o núcleo geniculado lateral, transferido para neurônios do geniculado e então transportado para terminais sinápticos desses axônios no córtex visual primário. Após o fechamento de um olho, o arranjo colunar dos terminais sinápticos que retransmitiam sinais originários do olho privado foi reduzido, enquanto o arranjo colunar dos terminais retransmitindo sinais do olho normal foi expandido (Figura 56-4). Assim, a privação sensorial no início da vida altera a estrutura do córtex cerebral.

Como ocorrem essas notáveis alterações anatômicas? A privação sensorial altera as colunas de dominância ocular após terem sido estabelecidas ou interfere na sua formação? Está agora esclarecido que o padrão maduro das colunas de dominância ocular nos macacos não é alcançado até as seis semanas após o nascimento (Figura 56-5). Apenas nesse momento os terminais das fibras do núcleo geniculado lateral tornam-se completamente segregados no córtex (Figura 56-6). Uma vez que os sinais de entrada não estão bem segregados no momento em que a privação visual exerce seus efeitos, pode-se concluir que a privação perturba a segregação dos sinais de entrada. Será visto, posteriormente, que o remodelamento da arborização axonal talâmica contribui para essa perturbação das colunas corticais.

Padrões de atividade elétrica organizam os circuitos binoculares no córtex visual

O que determina a extensão das colunas de dominância ocular? O fator crucial pode ser a existência de pequenas diferenças na proporção dos sinais de entrada originários de cada olho que convergem em células-alvo comuns ao nascimento. Se, por acaso, as fibras que convergem trazendo sinais de um olho são inicialmente mais numerosas em uma região localizada do córtex, esses axônios podem ter uma vantagem.

Como isso poderia ocorrer? Uma ideia atraente, com base em uma teoria proposta inicialmente na década de 1940 por Donald Hebb, é que as conexões são reforçadas quando elementos pré e pós-sinápticos em uma sinapse estão ativos ao mesmo tempo. No caso das interações binoculares, axônios vizinhos trazendo sinais do mesmo olho tendem a disparar em sincronia, pois são ativados pelo mesmo estímulo visual em qualquer momento. A sincronização desses disparos significa que eles cooperam na despolarização e na excitação de uma célula-alvo. Essa ação cooperativa mantém a viabilidade daqueles contatos sinápticos, à custa das sinapses não cooperativas.

Atividade em cooperação promove a ramificação de axônios e cria, assim, a oportunidade para a formação de conexões sinápticas adicionais com células na região-alvo. Ao mesmo tempo, o reforço dos contatos sinápticos realizado pelos axônios de um olho impedirá o crescimento de aferências sinápticas do olho oposto. Nesse sentido, pode-se dizer que as fibras dos dois olhos competem por uma célula-alvo. Juntas, a cooperação e a competição entre axônios asseguram que duas populações de fibras aferentes ao final inervarão regiões distintas do córtex visual primário, com pouca sobreposição local.

A competição e a cooperação não são simplesmente o desfecho da atividade neural *per se*, ou de diferenças nos níveis absolutos de atividade entre os axônios. O que ocorre é que elas parecem depender de padrões temporais precisos de atividade nos axônios que estão competindo (ou cooperando). O princípio foi ilustrado por Huber e Wiesel em um conjunto de estudos que examinou a visão estereoscópica – a percepção da profundidade. O encéfalo normalmente computa a percepção da profundidade comparando a disparidade das imagens na retina entre os dois olhos. Quando os olhos estão alinhados de forma inadequada, essa comparação não pode ser feita, e a estereoscopia é impossível. Tais desalinhamentos ocorrem em crianças que são "vesgas", ou estrábicas. Como foi observado, essa condição pode ser reparada por cirurgia, mas, a não ser que o reparo ocorra durante os primeiros anos de vida, as crianças ficarão permanentemente incapazes de realizar estereoscopia.

Hubel e Wiesel examinaram o impacto do estrabismo sobre a organização do sistema visual em gatos. Para tornar os gatos estrábicos, o tendão de um músculo extraocular foi seccionado nos filhotes. Ambos os olhos permaneceram completamente funcionais, mas desalinhados. Sinais originários de ambos os olhos que convergiam em uma célula binocular no córtex visual agora traziam informação acerca de estímulos diferentes, em partes ligeiramente diferentes do campo visual. Como resultado, as células corticais tornaram-se monoculares, estimuladas por sinais de um ou outro olho, mas não dos dois (Figura 56-7). Esses achados sugeriram para Hubel e Wiesel que o desajuste da sincronia dos sinais de entrada leva à competição em vez de à cooperação, de modo que as células corticais vieram a ser dominadas por um olho, presumivelmente aquele que havia apresentado leve dominância no início.

Esses estudos fisiológicos levaram os investigadores a testar se o bloqueio farmacológico da atividade elétrica nas células ganglionares da retina poderia afetar a conectividade neural no sistema visual. A atividade foi bloqueada pela injeção, em cada olho, de tetrodotoxina, uma toxina que bloqueia seletivamente canais de Na^+ dependentes de voltagem. Sinais que partiam dos dois olhos eram gerados separadamente, pela estimulação elétrica direta bilateral dos nervos ópticos. Nos filhotes, as colunas de dominância ocular não serão estabelecidas se a atividade nos neurônios ganglionares da retina for bloqueada antes do período crítico do desenvolvimento. Quando os dois nervos ópticos são estimulados sincronicamente, as colunas de dominância ocular não são formadas. Apenas quando os nervos ópticos são estimulados assincronicamente é que as colunas de dominância ocular são estabelecidas.

Se o desenvolvimento das colunas de dominância ocular depende de fato da competição entre fibras aferentes, seria possível induzir a formação de colunas onde normalmente elas não existem pelo simples estabelecimento de uma competição entre dois conjuntos de axônios? Essa possibilidade radical foi testada em rãs, cujos neurônios gan-

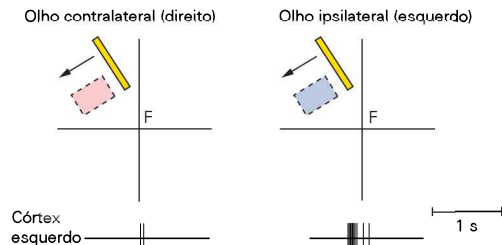
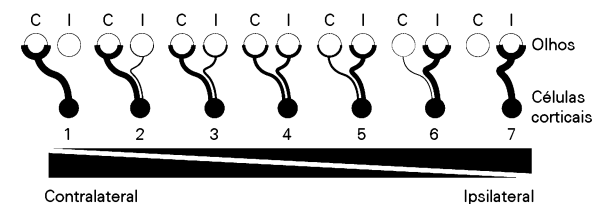
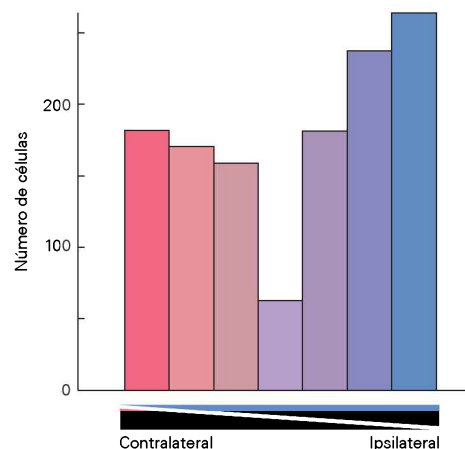
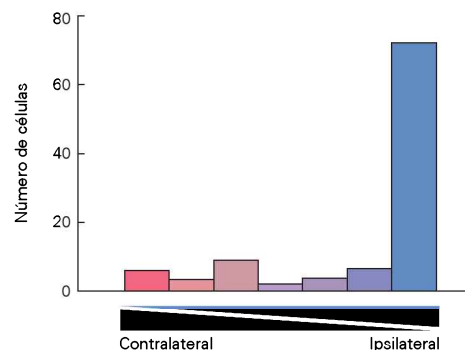



Figura 56-3 Respostas de neurônios no córtex visual primário de um macaco a estímulos visuais. (Adaptada, com permissão, de Hubel e Wiesel, 1977.)

A. Uma barra luminosa diagonal é movimentada para a esquerda ao longo do campo visual, atravessando campos receptivos de uma célula que responde binocularmente na área 17 do córtex visual. Os campos receptivos medidos através do olho direito e do olho esquerdo estão desenhados separadamente. Os campos receptivos das duas células são semelhantes em orientação, posição, forma e tamanho, e respondem ao mesmo modo de estímulo. Registros (parte de baixo) mostram que o neurônio cortical responde de maneira mais eficiente aos sinais de entrada vindos do olho ipsilateral. (**F**, ponto de fixação).

B. As respostas de neurônios corticais individuais na área 17 podem ser classificadas em sete grupos. Neurônios que recebem sinais apenas do olho contralateral (**C**) ficam no grupo 1, enquanto neurônios que recebem sinais apenas do olho ipsilateral (**I**) ficam no grupo 7. Outros neurônios recebem sinais de entrada de ambos os olhos, mas os sinais de um olho podem influenciar o neurônio muito mais que os sinais do outro olho (grupos 2 e 6), ou a diferença entre eles pode ser muito pequena (grupos 3 e 5). Alguns neurônios respondem igualmente a sinais de ambos os olhos (grupo 4). De acordo com esses critérios, o neurônio cortical mostrado na parte A situa-se no grupo 6.

C. Capacidade de resposta de neurônios na área 17 à estimulação de um ou de outro olho. O gráfico superior mostra as respostas de mais de mil neurônios na área 17 do hemisfério esquerdo em macacos normais, adultos e jovens. Neurônios na camada IV que normalmente recebem apenas sinais monoculares foram excluídos. O gráfico na parte inferior mostra as respostas de neurônios no hemisfério esquerdo de um macaco cujo olho contralateral (direito) foi suturado desde as 2 semanas até os 18 meses de idade, sendo depois reaberto. A maioria dos neurônios responde apenas à estimulação do olho ipsilateral.

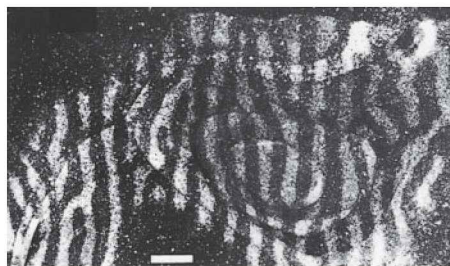
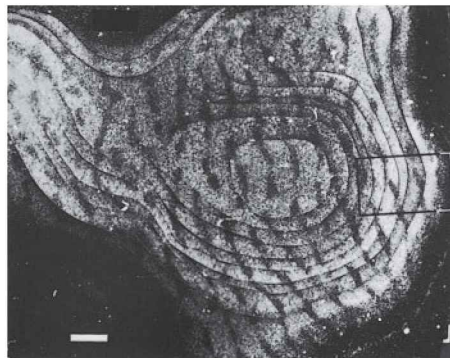
A Normal

B Privado: olho aberto marcado (listras claras)

C Privado: olho fechado marcado

Figura 56-4 A privação visual de um olho durante um período crítico do desenvolvimento reduz a largura das colunas de dominância ocular para aquele olho. (Barras de escala = 1 mm.) (Adaptada, com permissão, de Hubel et al., 1977.)

A. Secção tangencial através da área 17 do hemisfério direito de um macaco adulto normal 10 dias após a injeção de um aminoácido com marcação radioativa no olho direito. A radioatividade está localizada em listras (**áreas claras**) na camada IVC do córtex visual, indicando regiões de terminação dos axônios do núcleo geniculado lateral que enviam sinais oriundos do olho injetado. As listras alternadas não marcadas (**áreas escuras**) correspondem a regiões de terminação dos axônios que enviam sinais oriundos do olho não injetado. As listras marcadas e não marcadas são de igual largura.

B. Secção comparável através do córtex visual de um macaco de 18 meses de idade cujo olho direito foi fechado cirurgicamente quando ele tinha duas semanas de idade. A marcação foi injetada no olho esquerdo. As listras brancas, mais largas, são os terminais marcados de axônios aferentes que trazem sinais do olho aberto (esquerdo); as listras escuras, mais finas, são terminais de axônios que trazem sinais do olho fechado (direito).

C. Secção comparável àquela na parte B de um animal de 18 meses de idade cujo olho direito foi fechado cirurgicamente quando ele tinha 2 semanas de idade. A marcação foi injetada no olho direito, originando listras claras estreitas para os terminais axonais marcados e listras escuras largas para os terminais não marcados.

glionares da retina de cada olho projetam-se apenas para o lado contralateral do encéfalo. Em rãs normais, as fibras aferentes, originárias dos dois olhos, não competem pelas mesmas células corticais, de modo que não há segregação dos sinais aferentes em colunas. Para gerar competição, um terceiro olho foi transplantado no início do desenvolvimento larval, em uma região da cabeça da rã, próxima a um dos olhos normais. Os neurônios ganglionares da retina do olho extra emitiram axônios para o teto óptico contralateral. De forma notável, os terminais axonais do olho normal e do olho transplantado apresentaram segregação, gerando um padrão de colunas alternadas regulares (Figura 56-8).

Esse achado sugeriu que a competição entre dois conjuntos de axônios aferentes para a mesma população de neurônios corticais gera sua segregação em territórios-alvo distintos. A segregação em colunas dos estímulos originários da retina no encéfalo de rã é dependente da atividade sináptica, presumivelmente das sinapses entre axônios da retina e neurônios tectais. Assim, a atividade neural tem papéis poderosos no ajuste fino dos circuitos visuais.

A reorganização dos circuitos visuais durante um período crítico envolve alterações nas conexões sinápticas

O trabalho pioneiro de Hubel, Wiesel e colaboradores mostrou que a experiência no início da vida é um pré-requisito crítico para a emergência de estrutura e função normais no córtex visual. Apesar de quatro décadas de pesquisa, no entanto, muitas questões acerca dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes aos períodos críticos ainda não foram esclarecidas. Hubel, Wiesel e seus discípulos estudaram gatos e macacos, nos quais é difícil a manipulação de células e moléculas. Recentemente, muitos pesquisadores iniciaram a investigação dessas questões em camundongos, por eles serem mais acessíveis para estudos de mecanismos.

A reorganização depende de uma alteração no equilíbrio de sinais de entrada excitatórios e inibitórios

Quando um olho é coberto ou fechado, o córtex não mais recebe sinais daquele olho. Se a perda de sinais de entrada é prolongada durante uns poucos dias antes da reabertura do olho, o córtex não pode ser ativado por sinais que chegam do olho privado de estímulos. Além disso, as células do córtex não podem ser ativadas pela estimulação direta do nervo óptico correspondente.

O que converte essa perda inicial de sinais de entrada funcionais em uma alteração permanente da capacidade funcional? Uma ideia é que os axônios talâmicos que transmitem informação originária do olho privado perdem sua capacidade de ativar os neurônios corticais. Uma redução na eficácia da sinapse talamocortical pode contribuir para esse efeito, mas isso não explica tudo. Em gatos e macacos, cada axônio talâmico leva informação de apenas um olho (Figura 56-2). Uma vez que a perda da capacidade de responder a estímulos do olho privado ocorre apenas quando o outro olho continua ativo, pode-se imaginar que as primeiras alterações ocorrem onde sinais de ambos os olhos convergem, em células binoculares. Circuitos locais conectam os alvos das aferências monoculares talâmicas na

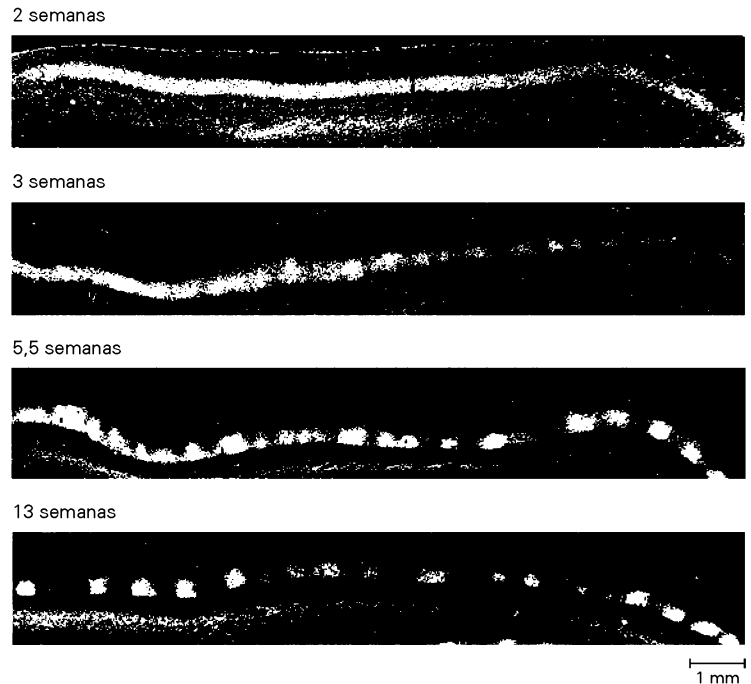
2 semanas

3 semanas

5,5 semanas

13 semanas

1 mm

Figura 56-5 O desenvolvimento das colunas de dominância ocular. Autorradiografias de quatro estágios das colunas de dominância ocular no córtex visual durante o desenvolvimento pós-natal em um gato. As imagens mostram secções horizontais através das colunas no córtex ipsilateral a um olho injetado com um aminoácido marcado. As células no núcleo geniculado lateral que recebem sinais do olho injetado tornam-se marcadas por transporte transneuronal. Aos 15 dias após o nascimento, os terminais das fibras marcadas espalham-se de modo relativamente uniforme ao longo da camada IV e são entremeados com aqueles das fibras não marcadas, que trazem sinais do olho contralateral. Com 3 e 5,5 semanas de idade, certa segregação dos terminais é visível, mas apenas como modestas diferenças na densidade de marcação. Com 13 semanas, as bordas das bandas marcadas tornam-se mais agudamente definidas, na medida em que as fibras que trazem sinais de cada olho tornam-se segregadas. (Adaptada, com permissão, de LeVay, Stryker e Shatz, 1978.)

camada IV com neurônios binoculares nas camadas II/III e V. As primeiras alterações fisiológicas após a sutura de um olho ocorrem nas camadas II/III e V, não na camada IV. Isso significa que a perda da capacidade de resposta cortical ao olho privado resulta de uma alteração de circuitos, e não da simples perda de sinais de entrada.

Quais alterações na função celular são responsáveis por essas mudanças nos circuitos? Pelo menos três alterações têm sido propostas. Primeiro, sinapses excitatórias dentro do córtex visual primário podem ter sua eficácia reduzida, talvez por sofrerem depressão de longa duração (LTD, de *long-term depression*) (ver Capítulo 66). De fato, registros diretos de neurônios corticais mostram que a LTD ocorre logo após a sutura do olho. Segundo, sinapses inibitórias podem tornar-se mais fortes, levando a uma redução líquida no nível de excitação dos neurônios corticais em resposta aos sinais originários do olho fechado. Terceiro, um aumento na inibição dentro do córtex pode alterar as propriedades da rede de um modo mais sutil, como o ajuste do circuito para favorecer a LTD.

O envolvimento da inibição foi demonstrado por estudos na região binocular do córtex visual de camundongo. Em camundongos, como em gatos e macacos, a sutura do olho contralateral durante o período crítico para a dominância ocular desvia a preferência dos neurônios binoculares para os sinais originários do olho ipsilateral (Figura 56-9). Se o olho for fechado antes ou após esse período crítico normal, no entanto, não haverá a alteração na preferência dos neurônios. Estudos fisiológicos mostraram que a privação monocular potencia a retroalimentação inibitória sobre neurônios normalmente excitados pelo olho privado. Além disso, o período crítico no qual a privação monocular determina alterações na preferência pode ser adiantado usando-se um método genético para acentuar a sinalização do ácido γ-aminobutírico (GABA) (Figura 56-10). Por outro lado, o período no qual a privação monocular acentua a preferência por sinais originários do olho ipsilateral pode ser retardado ao se retardar a sinalização GABAérgica (Figura 56-10). Assim, um equilíbrio de excitação e inibição intracortical é necessário para a reorganização durante esse período crítico.

O que explica a mudança na capacidade de resposta? Após um olho ser fechado, a capacidade de resposta para o outro olho aumenta. Esse aumento envolve aumento na eficácia da transmissão sináptica, um processo que se assemelha à potenciação de longa duração (ver Capítulos 66 e 67). Sinais de entrada disparando em conjunto com a maioria de seus vizinhos tornam-se mais fortes, enquanto sinais que se combinam de forma inadequada dentro do padrão geral tornam-se mais fracos. Esse mecanismo de reorganização está de acordo com a teoria de Hebb.

Estruturas pós-sinápticas são rearranjadas durante o período crítico

Quais os correlatos estruturais das alterações fisiológicas que resultam na capacidade alterada de resposta do córtex visual aos sinais de entrada originários do olho aberto e do olho fechado? Uma atenção especial tem sido dada aos espinhos dendríticos como potenciais locais de plasticidade.

Espinhos dendríticos são protrusões que aparecem nos dendritos de muitos neurônios corticais, nos quais são formadas sinapses excitatórias. Esses espinhos são estruturas dinâmicas, e acredita-se que seu aparecimento e desaparecimento reflitam a formação e a eliminação de sinapses. A motilidade dos espinhos é especialmente marcante durante o início do desenvolvimento pós-natal, e o aumento na dinâmica e no número dos espinhos tem sido associado com alterações no comportamento.

Alterações drásticas na motilidade e no número de espinhos dendríticos nos neurônios do córtex visual de

Desenvolvimento normal das colunas de dominância ocular

Desenvolvimento das colunas de dominância ocular após o fechamento de um olho em diferentes idades

Nascimento

2 semanas

3 semanas

6 semanas

Camada IVC do córtex visual

Núcleo geniculado lateral

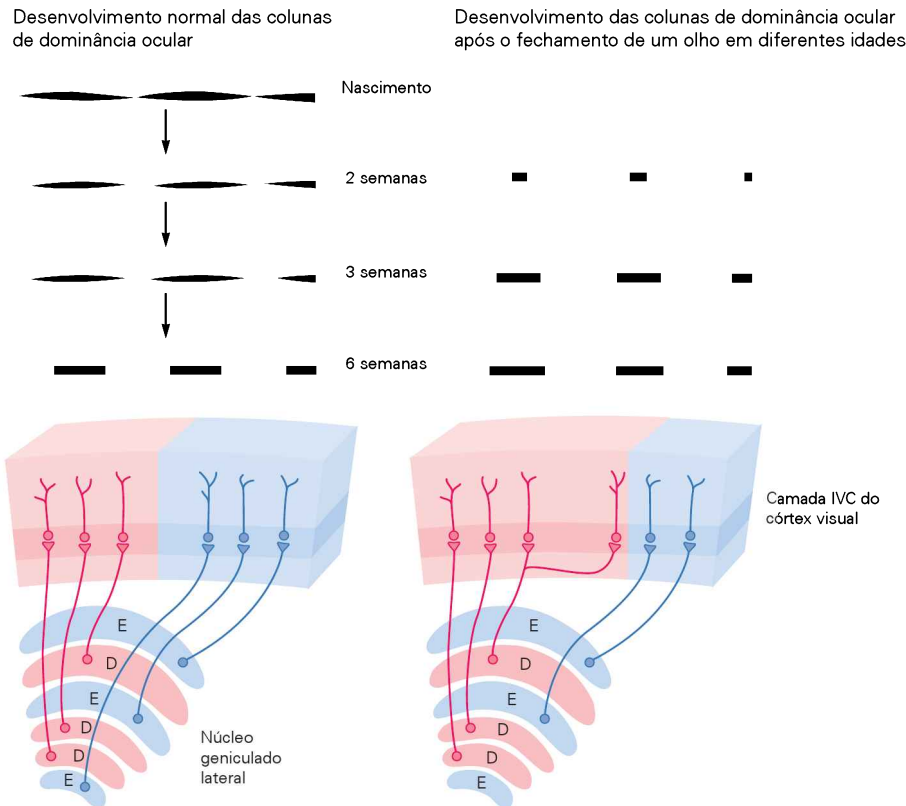



Figura 56-6 Efeitos do fechamento de um olho sobre a formação das colunas de dominância ocular. Os diagramas na parte superior da figura mostram a segregação gradual dos terminais dos aferentes vindos do núcleo geniculado lateral na camada IVC do córtex visual em condições normais (à esquerda) e quando um olho é privado de estimulação (à direita). Os domínios azuis representam as áreas aonde chegam os terminais com sinais de um olho, e os domínios vermelhos são aqueles do outro olho. Os comprimentos dos domínios representam a densidade de terminais em cada ponto ao longo da camada IVC. Para maior clareza, as colunas são mostradas aqui uma sobre a outra, mas, na realidade, elas situam-se lado a lado no córtex. Durante o desenvolvimento normal, a camada IVC é gradualmente dividida em locais alternados de chegada de sinais de cada olho. As consequências da privação da visão em um olho dependem do momento em que ocorre essa privação. O fechamento ao nascimento leva à dominância pelo olho aberto (em **cor-de-rosa**), pois, nesse momento, pouca segregação teria ocorrido. O fechamento do olho com 2, 3 e 6 semanas de idade tem efeito progressivamente mais fraco sobre a formação das colunas de dominância ocular, pois as colunas se tornam mais segregadas com o tempo. (Adaptada, com permissão, de Hubel, Wiesel e LeVay, 1977.)

camundongos são observadas após o fechamento de um olho. Dois dias após o fechamento do olho em camundongos jovens, a motilidade e a renovação de espinhos dendríticos nos neurônios do córtex visual aumentam, sugerindo que as conexões sinápticas estão começando a sofrer um rearranjo (Figura 56-11). Uns poucos dias após, o número de espinhos começa a mudar – o número de espinhos nos dendritos apicais dos neurônios piramidais diminui no início, mas aumenta novamente após períodos mais longos de privação.

Essas alterações no número e na motilidade dos espinhos podem ser correlacionadas com três características conhecidas do período crítico. Primeiro, essas alterações ocorrem, principalmente, não na camada IV, mas nas camadas superficiais e profundas do córtex, onde estão as células binoculares. Segundo, elas ocorrem apenas na porção do córtex visual que normalmente recebe sinais de entrada binoculares. Terceiro, elas não ocorrem após o fechamento do olho em camundongos adultos (Figura 56-11).

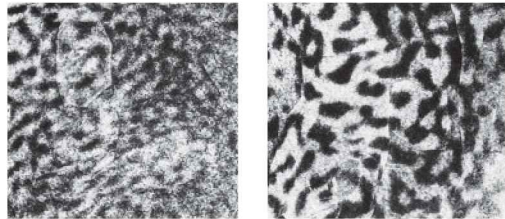
Juntos, esses resultados apoiam um modelo que une a dinâmica dos espinhos com a plasticidade do período crítico. De acordo com esse modelo, a motilidade dos espinhos aumenta antes que alterações fisiológicas na resposta possam ser registradas. Essa condição pode resultar do desequilíbrio entre os sinais que chegam aos neurônios binoculares vindos do olho aberto e do olho fechado, podendo refletir os primeiros estágios no rearranjo sináptico. Por sua vez, a perda dos espinhos e, presumivelmente, das sinapses corresponde no tempo e no espaço à perda dos sinais de entrada vindos do olho fechado e pode fornecer a base estrutural para a permanência dessa perda. O crescimento posterior de novos espinhos ocorre à medida que aumenta a capacidade de resposta em relação ao olho aberto, ou após, e pode ser a base para o rearranjo adaptativo que permite ao córtex fazer o melhor uso dos sinais disponíveis.

As aferências talâmicas também são remodeladas

Como as alterações locais nos espinhos estão relacionadas às alterações estruturais em larga escala nas colunas de dominância ocular mostradas na Figura 56-4? Quando os axônios em desenvolvimento, originários do núcleo

A Alinhamento dos olhos

Normal Estrábico

B Colunas de dominância ocular

C Preferência quanto à dominância ocular em células V1

Número de células

Contralateral Ipsilateral Contralateral Ipsilateral

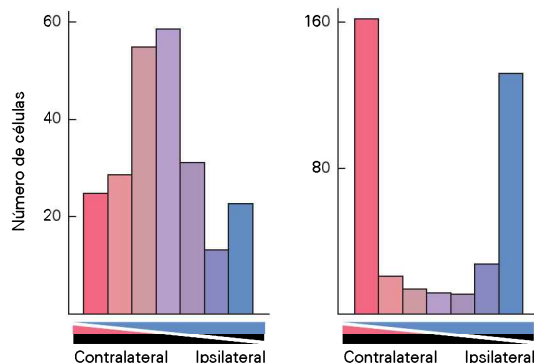



Figura 56-7 A indução de estrabismo em filhotes de gatos prejudica a formação de regiões de resposta binocular no córtex visual primário.

A. Os olhos de gatos estrábicos são desalinhados. (Fotos reproduzidas, com permissão, de Inga Galkinaite [foto da esquerda] e Van Sluyters [foto da direita], 1980.)

B. No animal estrábico, os domínios dos olhos esquerdo e direito são mais agudamente definidos, indicando a exiguidade de regiões binoculares. (Reproduzida, com permissão, de Löwel, 1994.)

C. Animais estrábicos apresentam menos neurônios ajustados para responder binocularmente no córtex visual. (Reproduzida, com permissão, de Hubel e Wiesel, 1965.)

geniculado lateral, alcançam o córtex, as terminações de diversos neurônios apresentam, inicialmente, intensa sobreposição. Cada fibra estende uns poucos ramos ao longo de uma área do córtex visual, área esta que, no futuro, abrangerá diversas colunas de dominância ocular. À medida que o córtex amadurece, os axônios retraem alguns desses ramos, expandem outros e até mesmo formam novos ramos (Figura 56-12A).

Com o tempo, cada neurônio do geniculado torna-se conectado quase exclusivamente com um grupo de neurônios corticais vizinhos, dentro de uma única coluna. A arborização torna-se segregada em colunas pela poda ou retração de certos axônios e pelo brotamento de outros. Esse processo dual de retração e brotamento axonal ocorre amplamente em todo o sistema nervoso durante o desenvolvimento.

O que ocorre após um olho ser fechado? Os axônios do olho fechado ficam em desvantagem, e uma proporção maior que o normal sofrerá retração. Ao mesmo tempo, os axônios do olho aberto apresentam brotamento de novos terminais em locais que se tornaram vagos devido à retração de fibras que, normalmente, trariam sinais oriundos do olho fechado (Figura 56-12B). Se um animal é privado do uso de um olho logo cedo durante o período crítico de segregação axonal, o processo normal de retração e crescimento axonal é perturbado. Em contraste, se um animal é privado do uso de um olho apenas após as colunas de dominância ocular apresentarem segregação quase completa, os axônios que trazem sinais do olho aberto apresentarão na verdade brotamentos colaterais em regiões do córtex que eles haviam deixado vagas anteriormente (ver Figura 56-6).

Inicialmente, acreditava-se que o rearranjo dos axônios talamocorticais nos animais privados de um olho causava as alterações na capacidade de resposta cortical ao olho aberto e ao olho fechado. Sabe-se agora, por registros eletrofisiológicos e pelos estudos de dinâmica dos espinhos, descritos anteriormente, que alterações fisiológicas e sinápticas precedem esses rearranjos axonais em larga escala. Desse modo, em vez de causar as alterações fisiológicas, o remodelamento axonal pode contribuir para tornar tais alterações duradouras e irreversíveis. A questão torna-se então: como as alterações na estrutura e na função sinápticas dentro do córtex levam às alterações na chegada de sinais?

Uma ideia é que a atividade regule a secreção de fatores neurotróficos pelos neurônios corticais. Tais fatores podem então regular a sobrevivência de alguns neurônios à custa de outros (ver Capítulo 53) ou promover a expansão de porções da arborização axonal à custa de outras porções. Um desses fatores, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain-derived neurotrophic factor*), é de fato sintetizado e secretado por neurônios corticais. A administração de excesso de BDNF ou a interferência em seu receptor trkB modificam a formação das colunas de dominância ocular. Ainda assim, a interpretação das ações desses fatores tróficos não é direta. A sinalização por BDNF e trkB afeta o córtex de muitas maneiras, incluindo a estimulação do crescimento de axônios talamocorticais. O BDNF também pode acelerar a maturação de circuitos inibitórios, os quais, como observado anteriormente, podem influenciar a plasticidade. Ainda não foi esclarecido se o BDNF é um estimulador específico da competição que promove preferencialmente a expansão de porções da arborização.

A estabilização sináptica contribui para o encerramento do período crítico

Uma marca do período crítico é que o intervalo no qual a experiência afeta o desenvolvimento dos circuitos neurais é limitado. O que determina o momento dessa notável resposta biológica? Para responder a essa questão, deve-se questionar também o que inicia o período crítico e o que o encerra.

O início do período crítico pode resultar da maturação de sistemas necessários para a plasticidade. Como mencio-

Figura 56-8 Colunas de dominância ocular podem ser induzidas experimentalmente em uma rã pelo transplante de um terceiro olho. (Adaptada, com permissão, de Constantine-Paton e Law, 1978.)

A. Três dias antes do transplante, o olho direito foi injetado com um aminoácido contendo marcação radioativa. A autorradiografia de uma secção coronal do rombencéfalo mostra todo o neurópilo na superfície do lobo óptico esquerdo preenchido com grânulos de prata, indicando a região ocupada pelos terminais sinápticos do olho marcado (contralateral).

B. Algum tempo após o terceiro olho ter sido transplantado próximo ao olho direito normal, o olho direito foi injetado com um aminoácido contendo marcação radioativa. A autorradiografia mostra que o lobo óptico esquerdo recebe sinais oriundos tanto do olho marcado quanto do transplantado. A zona sináptica normalmente contínua do olho contralateral tornou-se dividida em zonas escuras e claras alternadas, que indicam os locais de entrada de sinais de cada olho.

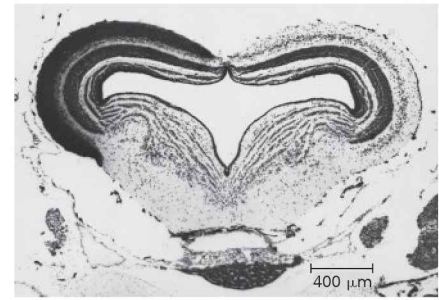
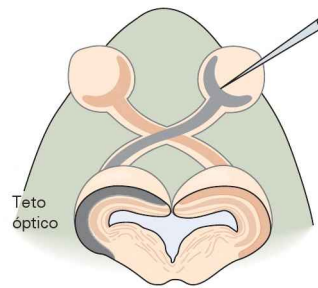
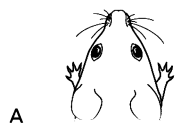
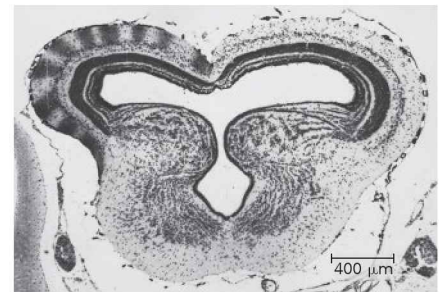
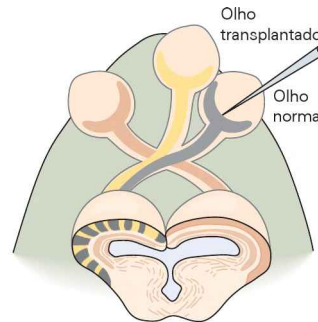
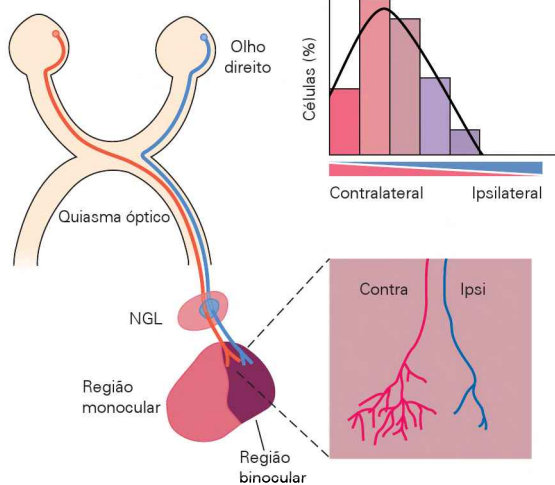
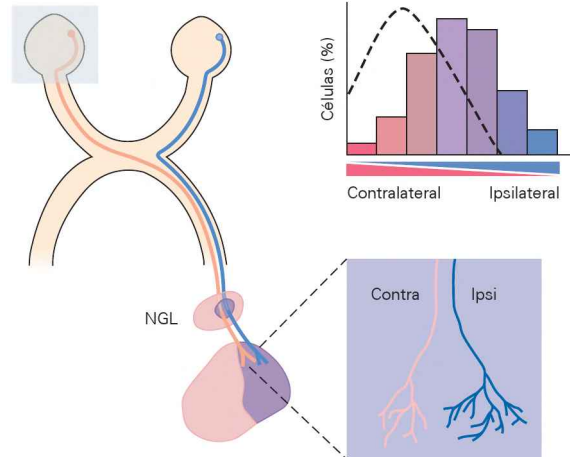



Figura 56-9 Um período crítico para a plasticidade das colunas de dominância ocular é evidente nos camundongos. (Adaptada, com permissão, de Hensch et al., 2005.)

A. O córtex visual de camundongos contém uma pequena região que recebe sinais talâmicos (núcleo geniculado lateral [NGL]) de ambos os olhos. Nessa região binocular, a maioria dos neurônios responde a sinais vindos do olho contralateral, um número menor responde a sinais de ambos os olhos, e muito poucos respondem apenas a sinais vindos do olho ipsilateral.

B. Quando o olho contralateral foi fechado durante o período crítico normal, sendo depois reaberto, sinais de entrada oriundos daquele olho mostram menor representação e muitos neurônios respondem a sinais binoculares ou do olho ipsilateral. O fechamento do olho antes ou após o período crítico normal não determina o mesmo deslocamento na capacidade de resposta.

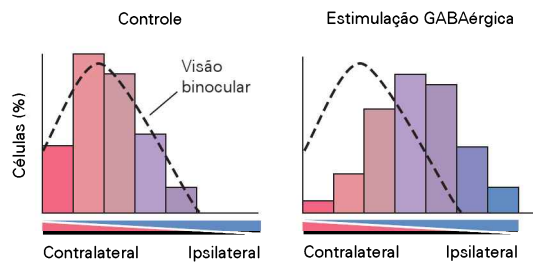
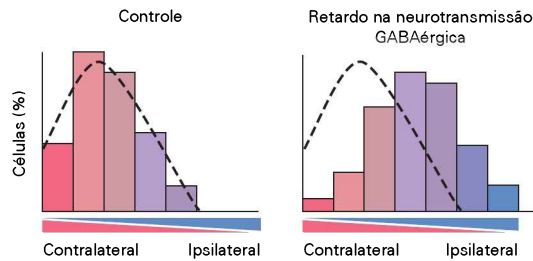
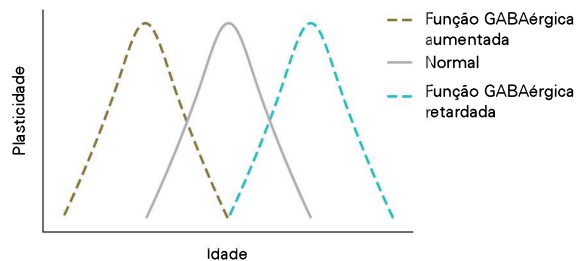



Figura 56-10 A fase de ocorrência do período crítico para a plasticidade da dominância ocular em camundongos é sensível ao grau de neurotransmissão GABAérgica. A alteração do grau de síntese de GABA (ácido γ-aminobutírico) e de sua sinalização desloca o período em que a privação monocular pode mudar as propriedades de resposta de neurônios no córtex visual. O aumento da sinalização GABAérgica pela administração de benzodiazepínicos desloca o período crítico para a privação monocular para um período anterior durante o desenvolvimento. Em contrapartida, o retardo da sinalização GABAérgica, pela redução genética da síntese de GABA e pela administração, em um momento posterior, de benzodiazepínicos, desloca o período crítico para a privação monocular para um período posterior. (Adaptada, com permissão, de Hensch et al., 1998.)

nado anteriormente, estudos genéticos indicam que a maturação de circuitos inibitórios no córtex visual é necessária para iniciar o período crítico do desenvolvimento binocular. Do mesmo modo, sinapses que são modificadas por interações competitivas entre os olhos, ou por atividade sincrônica, podem não sofrer potenciação ou LTD até que alcancem um nível suficiente de maturidade.

Os fatores que encerram o período crítico têm sido estudados em maior detalhe. Uma vez que sinapses e circuitos são lábeis durante os períodos críticos, uma ideia óbvia é que fatores estabilizadores encerrem esse período de alta plasticidade. O cenário celular e molecular do córtex é alterado de muitas formas à medida que o encéfalo amadurece, e diversas dessas alterações podem desempenhar um papel nesse processo. Um parâmetro é o estado de mielinização dos axônios, que ocorre aproximadamente no momento em que o período crítico é encerrado. A formação da mielina cria barreiras físicas ao brotamento e crescimento axonal. Além disso, como discutido em detalhe no Capítulo 57, a mielina contém fatores como o Nogo e glicoproteínas associadas à mielina que inibem ativamente o crescimento de axônios. Em camundongos mutantes que não expressam o Nogo ou um de seus receptores, NogoR, o período crítico é prolongado até a idade adulta, sugerindo que o surgimento desses receptores normalmente contribui para o encerramento do período crítico (Figura 56-13).

Outro possível agente para o encerramento do período crítico é a rede perineuronal, uma teia de glicosaminoglicanos que envolve certas classes de neurônios inibitórios. Essas redes formam-se aproximadamente no momento em que o período crítico se encerra. A infusão da enzima condroitinase, que digere essas redes perineuronais, permite a continuidade da plasticidade. Assim, o período crítico pode ser encerrado quando barreiras moleculares ao crescimento e rearranjo sináptico estiverem presentes.

Por que deveria haver um final para os períodos críticos? Não seria vantajoso para o encéfalo manter a capacidade de remodelar-se até a idade adulta? Talvez não – a capacidade do encéfalo humano de adaptar-se a variações nos estímulos sensoriais, ao crescimento físico gradual (p. ex., os aumentos na distância entre os olhos afetando a correspondência binocular) e a várias doenças congênitas é um recurso valioso. Em um extremo, se um olho é perdido, é vantajoso devotar todas as propriedades corticais disponíveis para o olho remanescente. Por outro lado, não seria desejável reorganização completa, possivelmente acompanhada por perda de capacidades e memórias, se a visão de um olho fosse perdida temporariamente na idade adulta devido a uma doença ou lesão. Assim sendo, o aumento da plasticidade durante um período crítico pode representar uma adaptação conciliatória entre flexibilidade e estabilidade.

A segregação de sinais de entrada que chegam da retina no núcleo geniculado lateral é estimulada por atividade neural espontânea *in utero*

Alguns dos princípios do desenvolvimento do córtex visual discutidos anteriormente também governam o desenvolvimento do núcleo geniculado lateral. As ramificações de células ganglionares da retina que chegam dos dois olhos são segregadas em camadas alternadas nesse núcleo, de modo semelhante à segregação das projeções desse núcleo em colunas de dominância ocular alternadas no córtex visual (Figura 56-14).

Em ambas as estruturas, axônios individuais inicialmente formam terminais em domínios múltiplos (camadas no núcleo geniculado, colunas no córtex). A seguir, os terminais tornam-se segregados por um processo de refinamento. Como no córtex, a segregação dos sinais de entrada originários de cada olho pode ser perturbada pela aplicação de tetrodotoxina nos nervos ópticos, indicando que a

Responde a sinais do olho contralateral
Responde a sinais do olho ipsilateral
Posição prévia de espinhos

Antes do fechamento do olho
Logo após o fechamento
Longo tempo após o fechamento
Fechamento durante o período crítico
Fechamento após o período crítico

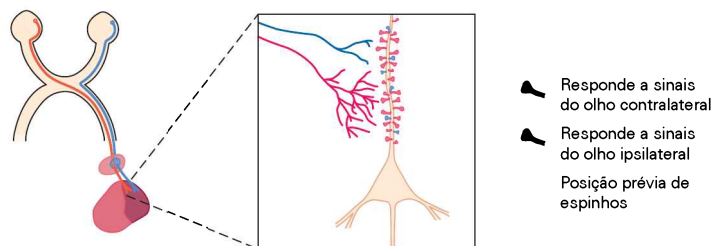
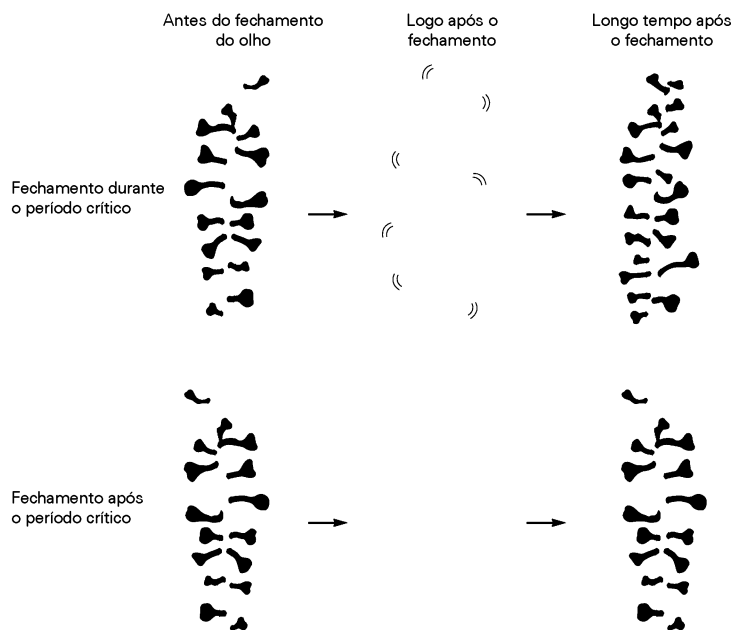
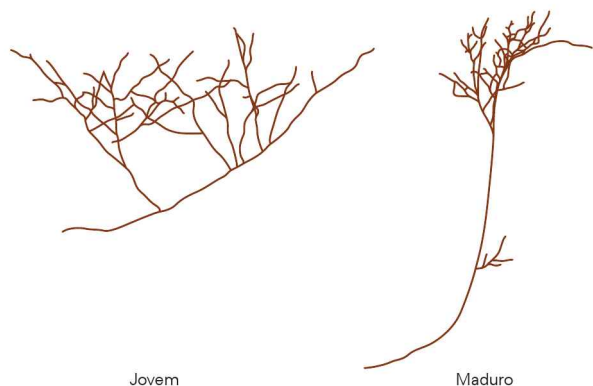



Figura 56-11 A mobilidade de espinhos dendríticos no córtex visual de camundongos é alterada após um olho ser fechado. Os dendritos dos neurônios piramidais no córtex visual têm muitos espinhos, cuja densidade permanece comparativamente constante em condições normais. O fechamento de um olho (contralateral neste exemplo) durante o período crítico para o desenvolvimento binocular aumenta a mobilidade dos espinhos dendríticos e resulta, com o tempo, em um aumento na proporção de espinhos que recebem sinais de entrada sinápticos do olho aberto. Alterações como essas na mobilidade dos espinhos não são observadas se o olho é fechado após o período crítico. (Reproduzida, com permissão, de Oray et al., 2004.)

atividade é essencial para a segregação. No núcleo geniculado lateral, no entanto, a segregação desses sinais torna-se completa antes do nascimento.

Uma vez que a segregação dos sinais retinianos para o núcleo geniculado lateral ocorre antes do nascimento, a visão não pode estimular a atividade neural essencial para a segregação. Ocorre que os axônios dos neurônios da retina apresentam atividade espontânea intraútero, bem antes da abertura dos olhos. Células ganglionares vizinhas disparam em salvas sincrônicas que duram uns poucos segundos, seguindo-se períodos silenciosos que podem durar minutos. Amostras da atividade de neurônios ganglionа-

A Desenvolvimento normal
B Desenvolvimento após fechamento de um olho
Jovem
Maduro
Olho aberto
Olho fechado

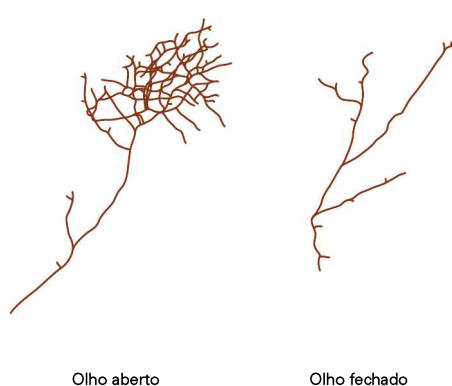



Figura 56-12 A ramificação de fibras talamocorticais no córtex visual de filhotes de gatos muda após o fechamento de um olho. (Adaptada, com permissão, de Antonini e Stryker, 1993.)
A. Durante o desenvolvimento pós-natal normal, os axônios das células do núcleo geniculado lateral ramificam-se amplamente no córtex visual. As ramificações, por fim, tornam-se confinadas a uma pequena região.
B. Após um dos olhos ser fechado, a arborização terminal de neurônios na via que se origina daquele olho é notavelmente menor quando comparada àquela do olho aberto.

Tipo selvagem
Mutante Nogo ou NogoR
Contra Ipsi
Zona binocular normal
Privação monocular durante o período crítico (24 dias)
Provação monocular após o período crítico (45 dias)
Plasticidade
Prolongamento do período crítico (mutantes Nogo/NogoR)
Período crítico normal
24 dias 45 dias

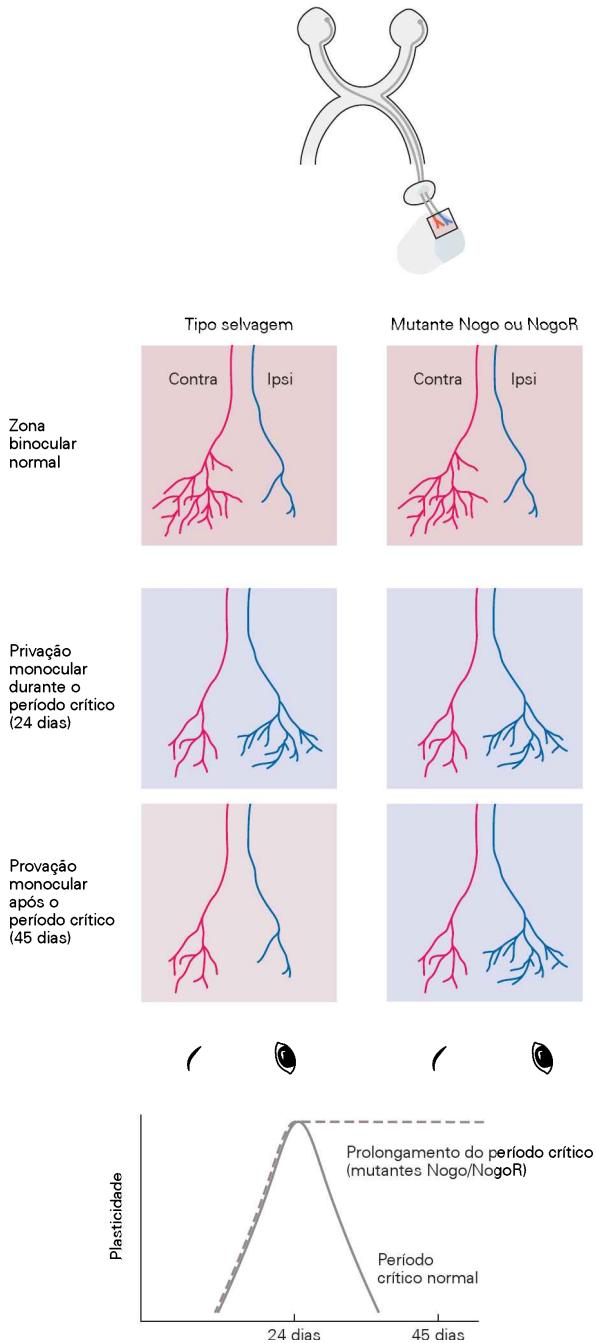



Figura 56-13 O período crítico para a privação monocular é prolongado em camundongos deficientes na sinalização por Nogo. Os desenhos mostram padrões de arborização de axônios talamocorticais que trazem informação dos olhos contralateral e ipsilateral para a zona binocular do córtex visual. A privação monocular durante o período crítico determina um deslocamento na preferência ocular em neurônios da zona binocular, tanto em camundongos do tipo selvagem quanto em camundongos mutantes para Nogo ou para o receptor de Nogo. Após o período crítico normal (aos 45 dias), a privação monocular continua a determinar um deslocamento marcante nos sinais de entrada axonais e na preferência ocular nos camundongos mutantes para Nogo-A ou para o receptor de Nogo, mas não nos camundongos do tipo selvagem. O gráfico mostra que a eliminação da sinalização por Nogo impede o encerramento do período crítico. (Adaptada, com permissão, de McGee et al., 2005.)

res retinianos ao longo de toda a retina revelam que essas salvas se propagam através da retina, de modo semelhante a uma onda (Figura 56-15). Esse padrão de atividade das células ganglionares parece ser coordenado por sinais de entrada excitatórios vindos das células amácrinas na próxima camada da retina (ver Figura 26-3).

Os disparos espontâneos e sincrônicos de um grupo seleto de neurônios ganglionares excitam um grupo local de neurônios no núcleo geniculado lateral. Tal atividade sincronizada parece reforçar essas sinapses, à custa de outras sinapses próximas. O fato de que neurônios ganglionares da retina são espontaneamente ativos *in utero* é um dado importante relacionado ao desenvolvimento de muitas vias no encéfalo, que são refinadas antes de terem a oportunidade de responder a estímulos ambientais.

O refinamento dependente de atividade das conexões é uma característica geral dos circuitos no sistema nervoso central

Como visto anteriormente, a atividade neural é crítica para a segregação de axônios das duas retinas em camadas distintas no núcleo geniculado lateral e, a seguir, em colunas distintas no córtex visual. Esse é um caso especial ou a atividade também afeta a maturação em outros locais no sistema visual e mesmo em outras partes do encéfalo? Estudos de muitos sistemas mostram que o controle dependente de atividade do refinamento de circuitos é uma propriedade geral dos circuitos neurais no encéfalo de mamíferos.

Muitos aspectos do desenvolvimento do sistema visual são dependentes de atividade

Um exemplo bem estudado do desenvolvimento dependente de atividade no sistema visual é o aperfeiçoamento da distribuição topográfica dos axônios das células ganglionares da retina sobre seus alvos centrais, um tópico introduzido no Capítulo 54. Guias moleculares, como as efrinas, orientam os axônios para os locais apropriados no teto, mas não são suficientes para a formação do mapa visual refinado.

Estudos histológicos e fisiológicos revelaram que o mapa formado inicialmente no colículo superior (o equivalente ao teto óptico nos vertebrados inferiores) é grosseiro e que axônios de células ganglionares individuais da retina apresentam ramificações grandes e sobrepostas. Essas ramificações axonais são posteriormente "podadas", chegando a seu tamanho maduro, resultando em um campo de terminações mais restrito e preciso. Se a atividade na retina é inibida, forma-se apenas o mapa grosseiro inicial.

Será o padrão de atividade ou a própria atividade importante para a formação do mapa visual? Colocado de outra forma, a atividade é simplesmente "permissiva" para o refinamento ou é "instrutora", determinando exatamente quais axônios vencem ou perdem a competição? Muitos experimentos mostram que essa última alternativa é a mais próxima da realidade.

Em um estudo, a exatidão do mapa retinotectal foi verificada em peixes criados em um tanque iluminado apenas por breves clarões de uma luz estroboscópica. Um grupo-controle foi criado em um ambiente normal de laboratório. A intensidade total da luz apresentada

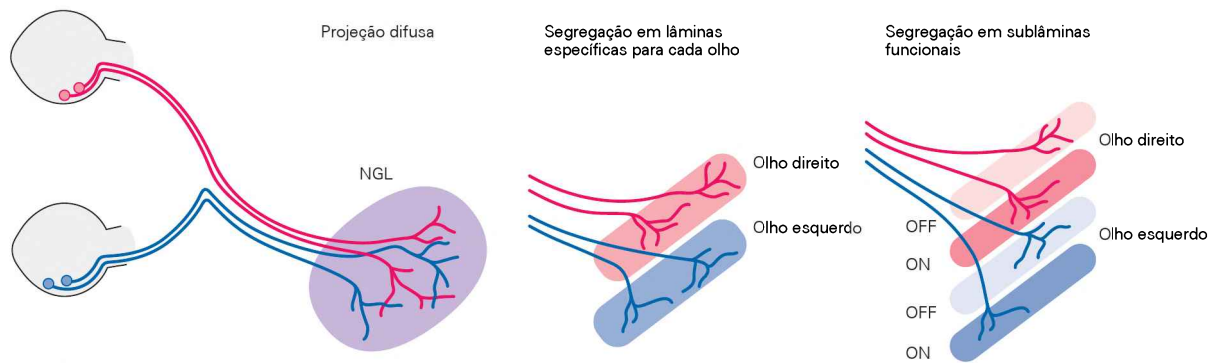



Figura 56-14 Os terminais das células ganglionares da retina no núcleo geniculado lateral tornam-se segregados durante o desenvolvimento normal. Nos estágios iniciais, os terminais dos axônios oriundos de cada olho estão entremeados. Em estágios mais tardios, os sinais vindos dos olhos direito e esquerdo são segregados em camadas separadas do núcleo. Em algumas espécies, os axônios de um olho são até mesmo segregados em subcamadas funcionalmente especializadas (camadas ON e OFF nos furões). (Adaptada, com permissão, de Sanes e Yamagata, 1999.)

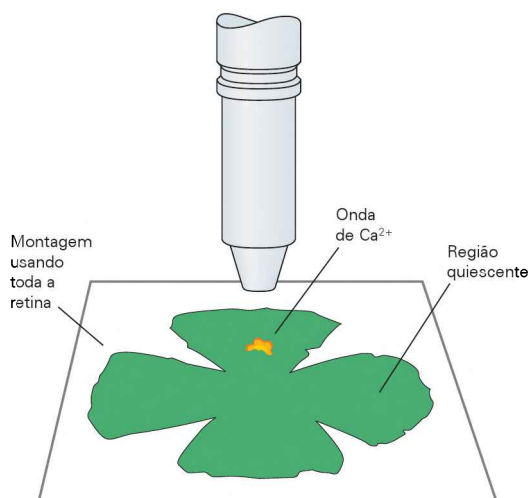
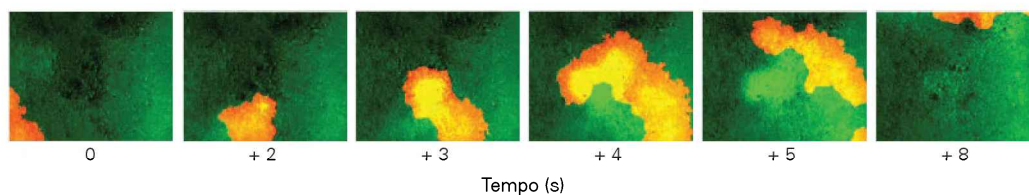



Figura 56-15 Ondas correlacionadas de atividade neural na retina em desenvolvimento.

A. Visualização microscópica da atividade de neurônios ganglionares retinianos em uma preparação em que uma retina de mamífero é estendida sobre uma superfície. Ondas espontâneas de atividade neural são visualizadas monitorando-se movimentos de Ca^{2+} (**domínios em amarelo**) após carregar as células com corantes que mudam seu espectro de emissão de fluorescência de acordo com mudanças nas concentrações intracelulares de Ca^{2+}.

B. Essas imagens de uma sequência em um filme mostram a propagação de um foco de atividade de Ca^{2+} (**domínio amarelo**) ao longo da retina. As imagens foram captadas com 1 s de intervalo. Muitas células dentro do foco de atividade são ativadas sincronicamente. (Reproduzida, com permissão, de Blankenship et al., 2009.)

C. Ondas de atividade na retina registradas ao longo do tempo são sobrepostas nessa imagem. Ondas discretas estão indicadas em cores diferentes; a origem de uma onda é indicada por um tom mais escuro. Essas ondas originam-se em diferentes focos na retina e espalham-se em direções distintas, imprevisíveis. (Reproduzida, com permissão, de Meister et al., 1991.)

aos peixes era semelhante em ambas as condições, mas o padrão resultante foi muito diferente. Nos peixes do grupo-controle, as imagens caíam casualmente sobre várias partes da retina à medida que eles nadavam em seu tanque. Esses estímulos produziam atividade sincrônica local, do tipo gerado pelas ondas de atividade espontânea descritas anteriormente – células ganglionares vizinhas tendem a disparar juntas, mas há pouca correlação com os padrões de disparo de células ganglionares mais distantes. Nesses peixes, o mapa torna-se preciso. Em contraste, a iluminação estroboscópica ativa sincronicamente quase todas as células ganglionares, e, como consequência, o mapa retinotectal permanece grosseiro.

O teto presumivelmente determina quais axônios da retina são vizinhos próximos pela determinação de quais deles disparam em sincronia, de forma semelhante aos padrões de atividade no núcleo geniculado lateral ou no córtex visual, que determinam quais axônios transmitem sinais do mesmo olho. Essa informação é então utilizada para refinar o mapa topográfico, por mecanismos semelhantes àqueles utilizados no córtex. Quando todos os axônios disparam em sincronia, o teto não pode determinar quais axônios são vizinhos; o refinamento então não ocorre, e o mapa permanece grosseiro.

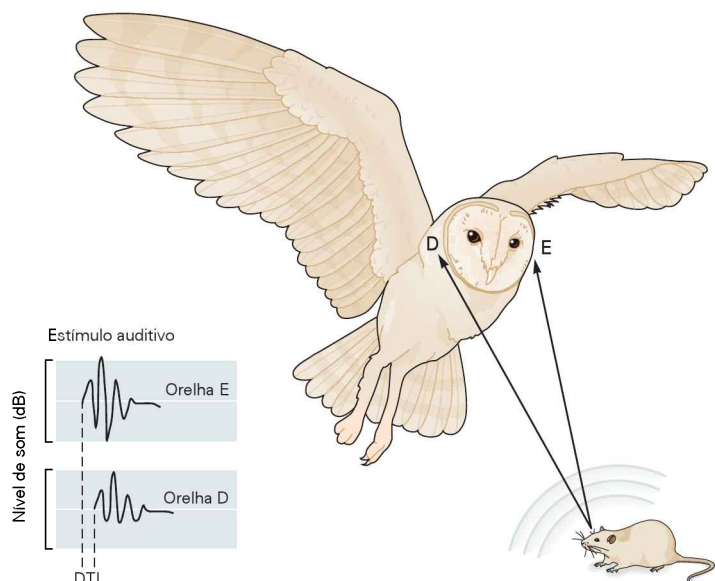
Mapas auditivos são refinados durante um período crítico

O refinamento dependente de atividade não é exclusividade do sistema visual. A atividade é essencial para o delineamento dos padrões de conectividade na maioria das regiões do sistema nervoso central. No sistema auditivo, por exemplo, sinais de entrada formam mapas tonotópicos ordenados no núcleo coclear, no colículo inferior e no córtex auditivo, de modo que os neurônios que melhor respondem a baixas frequências situam-se em uma extremidade de cada estrutura, e os neurônios ajustados para frequências altas estão na outra. Esses mapas explicam o sentido humano de graves e agudos. Além disso, os neurônios variam em sua sensibilidade aos sons percebidos pelas orelhas contralateral e ipsilateral, e essa discrepância ajuda a determinar o ponto no espaço horizontal a partir do qual é originado um som (ver Capítulo 31).

Esses padrões auditivos são análogos aos mapas retinotópicos do sistema visual. Além disso, do mesmo modo que seus análogos visuais, essas conexões auditivas podem ser refinadas ou modificadas pela experiência. Assim, embora mapas tonotópicos possam ser formados no silêncio, a exposição de um animal a "ruído branco" prejudica o refinamento dos neurônios no colículo inferior às curvas de sintonia, enquanto a exposição a frequências específicas aumenta a representação daquelas frequências no mapa.

A reorganização dos circuitos neurais não apenas otimiza o processamento da informação em uma modalidade sensorial, mas também traz informações de múltiplas modalidades sensoriais para serem registradas. Estudos em corujas-de-igreja forneceram informações novas acerca de como os mapas auditivo e visual são coordenados durante um período crítico. Durante o dia, as corujas usam a visão para localizar suas presas – camundongos ou outros pequenos roedores –; durante a noite, no entanto, elas se baseiam em dicas auditivas e, durante o crepúsculo, ambos os canais sensoriais são utilizados. A localização do som deve ser precisa para as corujas terem sucesso em achar a presa, e é intuitivamente óbvio que as dicas visuais e auditivas para a mesma localização devem ser consistentes.

A localização auditiva nas corujas, como nas pessoas, resulta em grande parte da computação das diferenças temporais na chegada de um som nas duas orelhas. Essa diferença é de apenas uns poucos décimos de microssegundos, como esperado de cálculos com base na velocidade do som e na largura da cabeça. O sistema auditivo é notavelmente sensível a essas diferenças no tempo interaural (DTIs) extremamente curtas e pode calcular a posição da presa a partir delas (Figura 56-16). Além disso, muitos neurônios no teto óptico com campos receptivos centrados em determinada localização também estão ajustados a DTIs que correspondem aos sons emitidos

Figura 56-16 A coruja-de-igreja utiliza diferenças no tempo interaural para localizar sua presa. Ondas de som geradas pelos movimentos de um camundongo são percebidas pelas orelhas direita e esquerda da coruja. À medida que a presa emite ruído, a diferença no tempo de chegada dos estímulos auditivos entre as duas orelhas – a diferença no tempo interaural (DTI) – é utilizada para calcular a posição precisa da presa. (Reproduzida, com permissão, de Knudsen, 2002.)

daquele mesmo ponto no espaço. O registro é impreciso nos primeiros estágios, mas torna-se progressivamente mais preciso durante o início da adolescência, como consequência da experiência do animal.

Informações cruciais acerca de como ocorre esse registro vieram de experimentos nos quais prismas foram montados sobre os olhos de corujas de diferentes idades. Os prismas deslocavam horizontalmente a imagem sobre a retina, de modo que o mapa visual no teto refletia um mundo sistematicamente deslocado de sua orientação real. Essa mudança rompeu de forma abrupta a correspondência entre campos receptivos visuais e auditivos. Ao longo das diversas semanas seguintes, no entanto, a DTI à qual os neurônios do teto apresentavam máxima resposta, isto é, seus campos receptivos auditivos, foi modificada, até que os mapas visual e auditivo voltaram a se organizar de modo afinado um com o outro (Figura 56-17). Assim, o mapa visual instrui o mapa auditivo.

Experimentos posteriores mostraram que essa reorganização resultava do rearranjo de conexões entre dois núcleos auditivos mais profundos (Figura 56-18). Quando óculos com prismas eram colocados em corujas jovens, as alterações na sintonia da DTI eram completamente adaptativas, pois os animais compensavam totalmente os efeitos dos prismas. Em contraste, óculos com prismas colocados em corujas maduras (com mais de 7 meses de idade) tinham pouco efeito. Desse modo, a reorganização dessa projeção auditiva ocorre em sua maior parte durante um período crítico em corujas jovens.

Regiões distintas do encéfalo têm diferentes períodos críticos durante o desenvolvimento

Nem todos os circuitos encefálicos são estabilizados ao mesmo tempo. Mesmo dentro do córtex visual, os períodos críticos para a organização dos sinais de entrada diferem entre as camadas. Por exemplo, as conexões neurais na camada IVC do córtex visual do macaco não são afetadas por privação monocular no momento em que o animal tem dois meses de idade. Em contrapartida, as conexões nas camadas superiores e inferiores continuam sendo influenciadas pela experiência sensorial (ou pela falta dela) durante quase todo o primeiro ano após o nascimento. Períodos críticos para outras características do sistema visual, como o ajuste da orientação, ocorrem em diferentes estágios do desenvolvimento (Figura 56-19A).

O momento em que ocorrem os períodos críticos também varia entre as regiões encefálicas (Figura 56-19B). As consequências adversas da privação sensorial para as regiões sensoriais primárias do encéfalo em geral são totalmente percebidas no início do desenvolvimento pós-natal. Em contrapartida, a experiência social pode afetar conexões intracorticais durante um período muito mais longo. Essas diferenças podem explicar por que certos tipos de aprendizado são ótimos em determinados estágios do desenvolvimento. Por exemplo, certas capacidades cognitivas – linguagem, música e matemática – em geral devem ser adquiridas bem antes da puberdade para serem de fato desenvolvidas. Além disso, agressões ao encéfalo em estágios precoces específicos da vida pós-natal podem afetar seletivamente o desenvolvimento de certas capacidades de percepção e certos comportamentos.

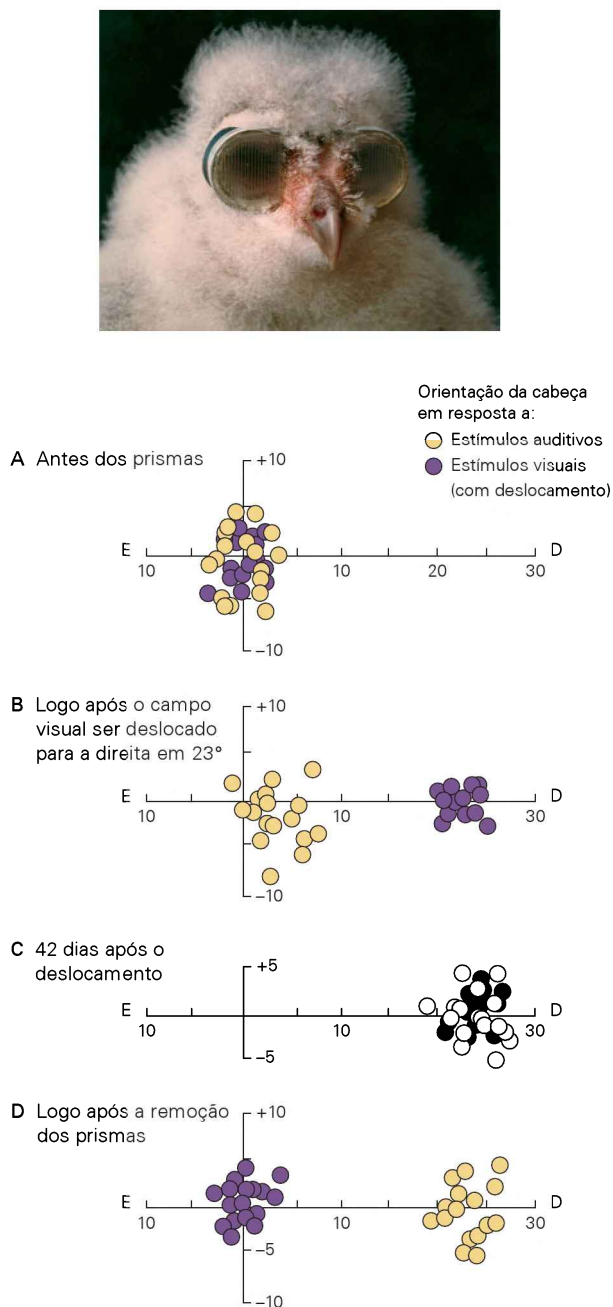



Figura 56-17 Reorganização dos mapas sensoriais no teto óptico de corujas após deslocamento sistemático da imagem na retina. A imagem na retina em corujas adolescentes pode ser deslocada utilizando-se óculos com prismas, que causam um deslocamento de 5 a 30° nas imagens. (Modificada, com permissão, de Knudsen, 2002.)

A. Antes do uso dos prismas, os mapas neurais visual e auditivo coincidem.

B. Os prismas deslocam a imagem sobre a retina em 23°. Consequentemente, os mapas neurais visual e auditivo encontram-se desalinhados.

C. Os dois mapas encefálicos são mais uma vez congruentes 42 dias após a aplicação dos prismas, pois o mapa auditivo foi deslocado para ser realinhado com o mapa visual.

D. Logo após a remoção dos prismas, o mapa visual reverte para sua posição original, mas o mapa auditivo continua em sua posição deslocada.

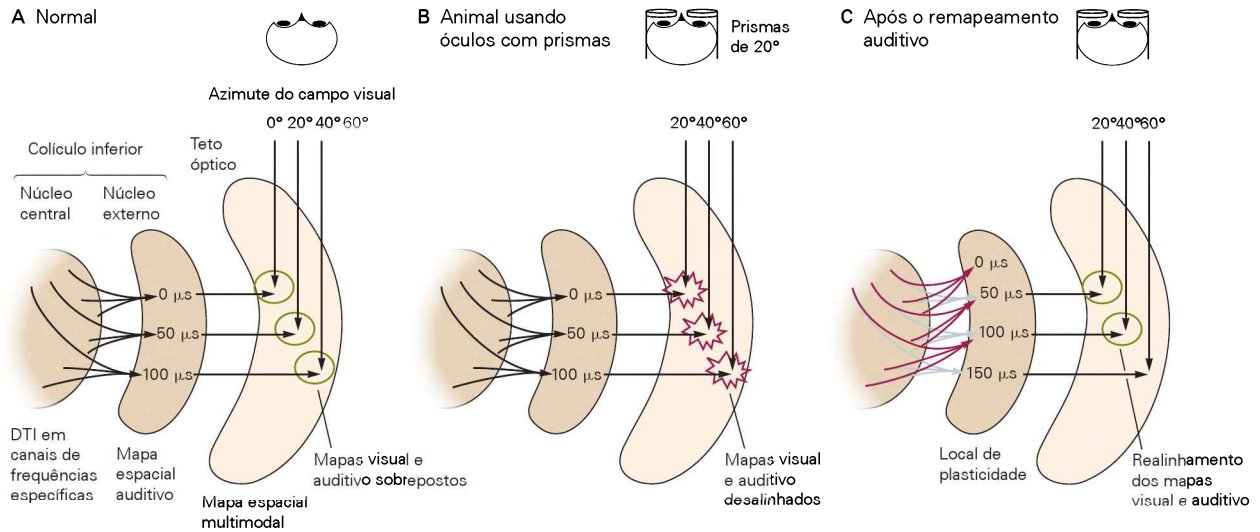



Figura 56-18 Efeito da experiência com prismas sobre o fluxo de informação na via de localização auditiva no mesencéfalo na coruja-de-igreja. (Modificada, com permissão, de Knudsen, 2002.)

A. Via auditiva em uma coruja normal. A **DTI** é medida e mapeada em canais de frequências específicas no tronco encefálico. Essa informação ascende para o colículo inferior, onde é criado um mapa neural do espaço auditivo. O mapa é retransmitido para o teto óptico, onde é sobreposto a um mapa do espaço visual.

B. Após óculos com prismas terem sido ajustados sobre os olhos de uma coruja, os mapas dos espaços visual e auditivo no teto óptico tornam-se desalinhados.

C. Após a reorganização dos mapas auditivos, os mapas visual e auditivo estão novamente realinhados.

Períodos críticos podem ser reativados na idade adulta

Por definição, os períodos críticos são limitados no tempo. No entanto, agora está claro que eles são definidos de modo menos exato do que se pensava anteriormente. O prolongamento ou a reabertura dos períodos críticos na idade adulta pode aumentar a plasticidade encefálica e tornar possível ou facilitar a recuperação de pacientes que sofreram acidentes vasculares encefálicos ou outras lesões que inativam pequenas regiões do sistema nervoso.

Algumas das melhores evidências para essa teoria de que os períodos críticos podem ser prolongados vêm de

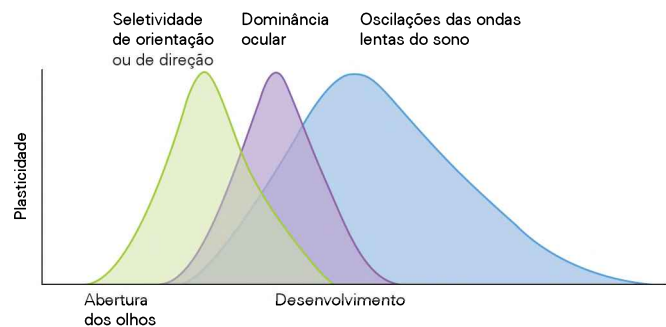
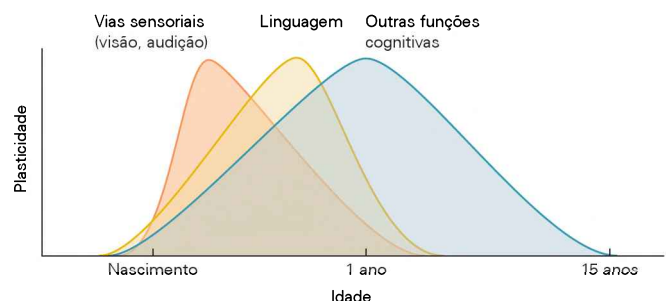



Figura 56-19 O tempo de ocorrência dos períodos críticos varia com as funções encefálicas. (Reproduzida, com permissão, de Hensch, 2005.)

A. Em gatos, os períodos críticos para o desenvolvimento da seletividade para a orientação ou a direção nos neurônios visuais ocorrem antes dos períodos críticos para o estabelecimento da dominância ocular e da oscilação das ondas lentas do sono.

B. Em seres humanos, o tempo de ocorrência dos períodos para o desenvolvimento do processamento sensorial, da linguagem e das funções cognitivas varia.

estudos da adequação dos mapas visual e auditivo nas corujas. Nos experimentos iniciais, o realinhamento dos mapas visual e auditivo após o deslocamento do campo visual com óculos contendo primas era basicamente restrito a um período sensível precoce. No entanto, três estratégias aumentaram dramaticamente a plasticidade da sintonia biaural em corujas adultas.

Primeiro, quando corujas adultas que haviam usado esses óculos quando adolescentes recebiam novamente os óculos, o mapa auditivo era novamente deslocado para alinhar-se com o novo mapa visual (Figura 56-20A). Em contraste, em corujas adultas que não haviam usado os óculos quando adolescentes, seu uso tinha pouco efeito na organização do mapa auditivo. Desse modo, os eventos de rearranjo do mapa durante o período crítico normal devem deixar um traço neural que permite o rearranjo posteriormente na vida. De fato, nas corujas que usaram prismas no início da vida, as projeções axonais para os núcleos auditivos que normalmente seriam "podadas" eram mantidas, fornecendo uma base estrutural para a reorganização na idade adulta.

Um segundo método para induzir a plasticidade tardia é o deslocamento da imagem na retina em pequenos passos, por meio da colocação, na coruja, de uma série de óculos contendo prismas de desvios progressivamente maiores. Nessas condições, o ajuste do mapa auditivo em geral é 2 a 3 vezes maior que a resposta a um único grande deslocamento da imagem sobre a retina (Figura 56-20B).

A terceira técnica envolve permitir às corujas caçar presas vivas. Nos primeiros experimentos com plasticidade no teto óptico de corujas, os animais eram mantidos e alimentados em condições-padrão de laboratório. No entanto, quando corujas adultas usando prismas podem capturar camundongos vivos sob condições de baixa luminosidade durante 10 semanas, elas mostram plasticidade muito maior que corujas alimentadas com camundongos mortos (Figura 56-20C), embora menor que a plasticidade demonstrada por corujas jovens que não caçaram. Desse modo, a caça aumenta a plasticidade da sintonia biaural em corujas adultas. Esse achado fornece uma demonstração surpreendente de que o contexto comportamental afeta

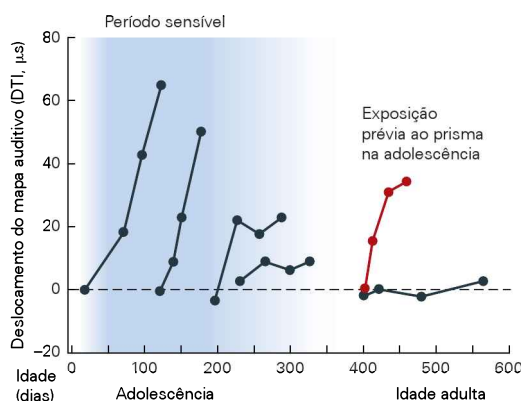
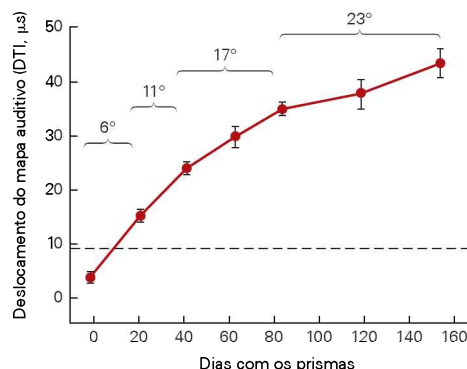
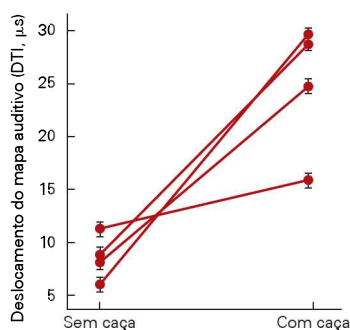



Figura 56-20 Regimes comportamentais específicos têm diferentes efeitos sobre o realinhamento dos mapas neurais visual e auditivo na coruja-de-igreja adulta.

A. O remodelamento dos mapas auditivos que resulta da utilização de óculos com prismas por um breve período durante a adolescência deixa um traço neural que pode ser reativado no adulto. Quando essas aves recebem novamente os óculos na idade adulta, o mapa auditivo ainda é capaz de se realinhar com o mapa visual. (Reproduzida, com permissão, de Knudsen, 2002.)

B. Quando um animal recebe óculos com uma série de prismas, cada um produzindo um pequeno deslocamento da imagem visual, o mapa auditivo é alinhado de forma bem-sucedida. A linha pontilhada mostra o grau de realinhamento se o animal utilizar um prisma de 23° no dia 0. (Reproduzida, com permissão, de Linkenhoker e Knudsen, 2002.)

C. Se uma coruja adulta tem oportunidade de caçar presas vivas enquanto utiliza os óculos com prismas, o remapeamento auditivo ocorre, talvez devido à maior motivação para uma percepção mais aguda. (Reproduzida, com permissão, de Bergan et al., 2005.)

a capacidade de reorganização do sistema nervoso. Se esse efeito resulta de aumento na informação sensorial, na atenção, no alerta, na motivação ou na recompensa é algo que ainda precisa ser estudado.

Dados recentes sugerem que os períodos críticos podem também ser prolongados além do tempo regular ou ainda reabertos nos mamíferos. Há até mesmo relatos de que o período crítico mais bem estudado, o período para a formação das colunas de dominância ocular, pode ser modificado. A ambliopia humana pode ser melhorada pelo treino na idade adulta. Além disso, novas ideias acerca dos mecanismos moleculares que formam a base dos períodos críticos em camundongos têm sugerido estratégias farmacológicas para prolongar ou reabrir períodos críticos. Resultados encorajadores já foram obtidos com fármacos que alteram circuitos inibitórios, desestabilizam redes perineuronais ou neutralizam as propriedades inibidoras do crescimento da mielina.

Como as fortes evidências para os períodos críticos podem ser conciliadas com as novas evidências de reorganização de circuitos em adultos? A plasticidade nos períodos críticos pode ser distinguida da plasticidade na idade adulta por sua magnitude e pela facilidade com a qual é disparada. Essas diferenças resultam de dois fatores. Primeiro, a partir do início da vida pós-natal até a adolescência, o ambiente molecular no encéfalo leva ao crescimento axonal, e os mecanismos celulares apresentam condições ótimas para promover formação, reforço, enfraquecimento e eliminação de sinapses. Nessas condições, os circuitos podem sofrer alterações fundamentais em sua arquitetura e bioquímica em resposta à experiência do animal. Por sua vez, elementos estruturais e moleculares dos circuitos maduros promovem a estabilidade e impedem a plasticidade.

Segundo, em um circuito em desenvolvimento, não há um padrão de conectividade firmemente estabelecido, de modo que há menos obstáculos a serem vencidos. As conexões especificadas por determinantes genéticos são menos precisas, e as próprias conexões são relativamente fracas. Os padrões de atividade neural estimulados pela experiência reforçam e mesmo realinham os padrões de conectividade. Uma vez que um padrão de atividade se torne estabelecido, a forte ativação do circuito estabelecido impede o desenvolvimento de circuitos alternativos. Essa diferença pode ajudar a explicar as circunstâncias especiais necessárias para o disparo da plasticidade na idade adulta. Os circuitos podem ser alterados pela exposição passiva dos animais a ambientes incomuns durante o período crítico, enquanto a plasticidade na idade adulta pode necessitar que o animal tenha a atenção voltada ao estímulo. Em suma, a experiência durante os períodos críticos tem um efeito potente nos circuitos, pois as condições celulares e moleculares são ótimas para a plasticidade, e o padrão de conectividade instruído por essa experiência não precisa competir com um padrão preexistente há longo tempo.

Visão geral

As conexões entre os neurônios no encéfalo dos mamíferos surgem de dois programas fundamentalmente diferentes no desenvolvimento: dicas moleculares de orientação e padrões de atividade neural. Moléculas que funcionam como dicas guiam os axônios para regiões-alvo e iniciam a formação das conexões sinápticas. Uma vez que o contato sináptico seja estabelecido, no entanto, o desenvolvimento prosseguirá agora na dependência da atividade neural coordenada entre neurônios pré e pós-sinápticos.

Em muitos casos, a atividade é estimulada pela experiência sensorial, permitindo que um circuito seja refinado para adequar-se a determinado ambiente. Essa capacidade notável permite que o sistema nervoso seja, em essência, individualizado de forma a operar em nível ótimo. Por sua vez, seria mal-adaptativo permitir que a experiência disparasse uma reorganização de larga escala no sistema nervoso de adultos, quando comportamentos já foram estabelecidos e habilidades desenvolvidas. Talvez, por essa razão, o refinamento dos circuitos neurais em resposta às condições do ambiente seja principalmente restrito aos períodos críticos no início do desenvolvimento.

A reorganização dependente da atividade tem sido estudada em maior detalhe no sistema visual, em especial no caso do desenvolvimento de uma visão binocular coordenada do mundo. Se fibras aferentes que trazem informação da mesma região na retina convergem sobre o mesmo neurônio cortical, elas têm uma vantagem. Seus disparos sincrônicos reforçam as sinapses de todas as fibras que estão cooperando, enquanto as sinapses das fibras do outro olho que não participam desse esforço cooperativo têm sua eficácia reduzida.

Essas alterações funcionais levam a mudanças estruturais locais, por exemplo, nos espinhos dendríticos e, por fim, a alterações estruturais de larga escala, com alguns terminais axonais apresentando brotamento de novos contatos sinápticos e outros se retirando completamente. Como consequência, a sobreposição dos sinais dos dois olhos deixa de acontecer, e os sinais dos dois olhos tornam-se segregados em colunas alternadas no córtex. Se a visão de um olho for perdida, o córtex se reorganiza, devotando a maior parte de seu espaço ao olho funcional: a capacidade de resposta ao olho privado de estímulos diminui, e as colunas de células que recebem sinais desse olho encolhem, enquanto a capacidade de resposta ao olho aberto aumenta e suas colunas se expandem. Pode-se pensar nessa reorganização como adaptativa, pois ela assegura que seja utilizada a maior porção possível do córtex.

Estudos de privação monocular também têm originado ideias acerca dos mecanismos que restringem, para o período crítico, a plasticidade em determinados circuitos. Um equilíbrio adequado entre excitação e inibição pode ser necessário para iniciar o período crítico. Durante esse período, a segregação de fibras aferentes com o estabelecimento de colunas de dominância ocular é notavelmente afetada por mudanças no equilíbrio de atividades nas fibras que chegam dos dois olhos. Após o período crítico, conexões existentes estabilizam-se e tornam-se muito menos suscetíveis a tais modificações. A mielinização de axônios e a formação de redes ricas em matriz extracelular ao redor dos interneurônios contribuem para a estabilização. Estudos acerca do desenvolvimento das colunas de dominância ocular sugerem de que forma outras experiências sensoriais mais complexas no início do desenvolvimento poderiam alterar os circuitos e a estrutura do encéfalo em desenvolvimento.

Em função da natureza duradoura das alterações neurais no início da vida, os períodos críticos são momentos de grandes oportunidades, mas também de grande vulnerabilidade. Se o ambiente ao qual o animal está exposto durante o período crítico é representativo do ambiente ao qual ele será exposto na idade adulta, a plasticidade define as conexões dos circuitos para a utilização ótima das áreas corticais, de modo a permitir o ótimo processamento da informação. Uma estimulação mal-adaptativa nesse período, no entanto, pode levar a defeitos permanentes. A privação social no início da infância, por exemplo, tem efeitos duradouros sobre o comportamento social. Alguns transtornos comportamentais, como o autismo, podem resultar, em parte, da maturação aberrante ou defeituosa de circuitos durante os períodos críticos.

Há muito tem sido considerado que a reabertura dos períodos críticos poderia, se controlada adequadamente, trazer numerosos benefícios. Terapias podem ser desenvolvidas para reorganizar e treinar novamente o encéfalo para compensar por perdas determinadas por lesões ou doenças. A reorganização mal-adaptativa durante a infância poderia ser remediada. Poderia até mesmo ser possível, para adultos, aprender novas habilidades com a eficiência sem grande esforço que as crianças apresentam durante seus períodos críticos. Essas possibilidades ainda são ficção científica, mas é encorajador que estudos recentes tenham começado a revelar formas de prolongar ou reabrir períodos críticos nos animais, utilizando regimes de treinamento ou, em uns poucos casos, intervenção farmacológica.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Leituras selecionadas

Harlow HF. 1958. The nature of love. Am Psychol 13:673–685.

Hensch TK. 2005. Critical period plasticity in local cortical circuits. Nat Rev Neurosci 6:877–888.

Huberman AD, Feller MB, Chapman B. 2008. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. Annu Rev Neurosci 31:479–509.

Katz LC, Schatz CJ. 1996. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. Science 274:133–1138.

Knudsen EI. 2002. Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. Nature 417:322–328.

Wiesel TN. 1982. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. Nature 299:583–591.

Referências

Antonini A, Stryker MP. 1993. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. Science 260:1819–1812.

Barkat TR, Polley DB, Hensch TK. 2011. A critical period for auditory thalamocortical connectivity. Nat Neurosci 14:1189–1194.

Behen ME, Helder E, Rothermel R, Solomon K, Chugani HT. 2008. Incidence of specific absolute neurocognitive impairment in globally intact children with histories of early severe deprivation. Child Neuropsychol 14:453–469.

Bergan JF, Ro P, Ro D, Knudsen EI. 2005. Hunting increases adaptive auditory map plasticity in adult barn owls. J Neurosci 25:9816–9820.

Blankenship A, Ford K, Johnson J, Seal R, Edwards R, Copenhagen D, Feller M. 2009. Synaptic and extrasynaptic factors governing glutamatergic retinal waves. Neuron 62:230–241.

Brainard MS, Knudsen El. 1998. Sensitive periods for visual calibration of the auditory space map in the barn owl optic tectum. J Neurosci 18: 3929–3942.

Constantine-Paton M, Law MI. 1978. Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs. Science 202:639–641.

Eluvathingal TJ, Chugani HT, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Maqbool M, Chugani DC, Makki M. 2006. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. Pediatrics 117:2093–2100.

Feller MB, Wellis DP, Stellwagen D, Werblin S, Shatz, CJ. 1996. Requirement for cholinergic synaptic transmission in the propagation of spontaneous retinal waves. Science 272:1182–1187.

Frenkel MY, Bear MF. 2004. How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice. Neuron 44:917–923.

Galli L, Maffei L. 1988. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. Science 242:90–91.

Hata Y, Stryker MP. 1994. Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in the developing visual cortex. Science. 265:1732–1735.

Hebb DO. 1949. *Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.

Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF. 1998. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. Science 282:1504–1508.

Hofer S, Mrsic-Flogel T, Bonhoeffer T, Hubener M. 2006. Lifelong learning: ocular dominance plasticity in mouse visual cortex. Curr Opin Neurobio 16:451–459.

Hofer S, Mrsic-Flogel T, Bonhoeffer T, Hubener M. 2009. Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. Nature 457:313–317.

Holtmaat A, Svoboda K. 2009. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 10:647–658.

Hubel DH, Wiesel TN. 1965. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J Neurophysiol 28:1041–1059.

Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Ferrier lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc R Soc Lond B Biol Sci 198:1–59.

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. 1977. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 278:377–409.

Kaneko M, Hanover JL, England PM, Stryker MP. 2008. TrkB kinase is required for recovery, but not loss, of cortical responses following monocular deprivation. Nat Neurosci 11:497–504.

Khibnik LA, Cho KK, Bear MF. 2010. Relative contribution of feed forward excitatory connections to expression of ocular dominance plasticity in layer 4 of visual cortex. Neuron 66:493–500.

Knudsen EI. 2002. Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. Nature 417:322–328.

Kuhl PK. 2004. Early language acquisition: cracking the speech code. Nat Rev Neurosci 5:831–843.

Levay S, Stryker MP, Shatz CJ. 1978. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex. J Comp Neurol 179:223–244.

Linkenhoker BA, Knudsen EI. 2002 Incremental training increases the plasticity of the auditory space map in adult barn owls. Nature 419:293–296.

Löwel S. 1994. Ocular dominance column development: strabismus changes the spacing of adjacent columns in cat visual cortex. J Neurosci 14:7451–7468.

Maffei A, Nataraj K, Nelson SB, Turrigiano GG. 2006. Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation. Nature 443:81–84.

Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK. 2004. Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator. Neuron 44:1031–1041.

McGee AW, Yang Y, Fischer QS, Daw NW, Strittmatter SM. 2005. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor. Science 309:2222–2226.

Meister M, Wong ROL, Baylor DA, Shatz CJ. 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. Science 252:939–943.

Moreau E. 1913. Histoire de la guerison d'un aveugle-ne. Ann Ocul (Paris) 149:81–118.

Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. 2007. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. Science 318:1937–1940.

Oray S, Majewska A, Sur M. 2004. Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation. Neuron 44:1021–1030.

Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L. 2002. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. Science 298:1248–1251.

Rakic P. 1981. Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before birth. Science 214:928--931.

Sanes JR, Yamagata M. 1999. Formation of lamina-specific synaptic connections. Curr Opin Neurobiol 9:79–87.

Shatz CJ, Stryker MP. 1988. Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retino-geniculate afferents. Science 242:87–89.

Spitz RA. 1945. Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. Psychoanal Study Child 1:53–74.

Van Sluyters, RC and Levitt FB. 1980. Experimental strabismus in the kitten. J Neurophysio 43:686–699.

57

A restauração do encéfalo lesionado

DURANTE A MAIOR PARTE DE SUA HISTÓRIA, A NEUROLOGIA foi vista como uma disciplina de notável rigor diagnóstico, mas de pouca eficácia terapêutica. Colocado de modo simples, os neurologistas têm sido reconhecidos por sua capacidade de localizar lesões com grande precisão, mas, até recentemente, tinham pouco a oferecer em termos de tratamento. Durante a última década, essa situação começou a mudar.

Avanços na compreensão da estrutura, da função e da química dos neurônios encefálicos, das células gliais e das sinapses levaram a novas ideias acerca de tratamentos. Muitos deles estão agora sendo testados clinicamente e alguns já estão disponíveis para os pacientes. A neurociência do desenvolvimento está contribuindo de forma importante para essa mudança por três razões principais. Primeiro, esforços para preservar ou substituir neurônios perdidos em lesões ou doenças têm como base avanços recentes na compreensão dos mecanismos que controlam a geração e a morte das células nervosas (ver Capítulos 52 e 53). Segundo, esforços no sentido de melhorar a regeneração de vias neurais após uma lesão apoiam-se firmemente naquilo que é aprendido acerca do crescimento dos axônios e da formação de sinapses (ver Capítulos 54 e 55). Terceiro, há evidências crescentes de que alguns transtornos encefálicos devastadores, como o autismo e a esquizofrenia, sejam o resultado de distúrbios na formação de circuitos neurais no período embrionário ou no início da vida pós-natal. Assim, estudos sobre o desenvolvimento normal podem fornecer fundamentos essenciais para que seja descoberto de modo preciso o que aconteceu de errado no caso dessas doenças.

Neste capítulo, será dada ênfase em dois primeiros desses pontos: como os neurocientistas esperam aumentar a capacidade limitada dos neurônios de recuperarem a função normal. Inicia-se descrevendo como os axônios degeneram após o axônio com seu terminal se separar do corpo celular. A regeneração de axônios seccionados é vigorosa no sistema nervoso periférico de mamíferos e no sistema nervoso central de vertebrados inferiores, porém é muito ineficiente no sistema nervoso central de mamíferos. Muitos pesquisadores têm buscado as razões para essas diferenças, na esperança de que esse entendimento leve a métodos para melhorar a recuperação do encéfalo e da me-

dula espinal após uma lesão. De fato, será visto que foram descobertas várias diferenças na capacidade regenerativa dos neurônios dos mamíferos, cada uma possibilitando novas e promissoras abordagens para terapias.

A seguir, considera-se uma consequência ainda mais séria da lesão neural: a morte de neurônios. A incapacidade do encéfalo adulto de formar novos neurônios tem sido o dogma central das neurociências desde que o neuroanatomista pioneiro Santiago Ramón y Cajal declarou que, no sistema nervoso central lesionado, "tudo pode morrer, nada pode ser regenerado". Essa visão pessimista dominou a neurologia durante a maior parte do último século, apesar do fato de Ramón y Cajal ter acrescentado que "é trabalho da ciência do futuro mudar, se possível, essa cruel determinação". É notável que nas últimas poucas décadas acumularam-se evidências de que de fato ocorre neurogênese em certas regiões do encéfalo de mamíferos adultos. Essa descoberta ajudou a acelerar o passo das pesquisas sobre as formas de estimular a neurogênese e substituir neurônios após lesões. Embora esse trabalho seja preliminar e, em certos aspectos, controverso, parece agora possível que, no futuro, neurocientistas sejam capazes de reverter a "cruel determinação" de Cajal.

Lesões axonais afetam neurônios e células vizinhas

Uma vez que os neurônios apresentam axônios muito longos e corpos celulares de tamanho modesto, a maioria das lesões no sistema nervoso central ou no sistema nervoso periférico envolve lesões em axônios. A transecção do axônio, seja por corte ou esmagamento, é denominada *axotomia* e tem diversas consequências.

A degeneração axonal é um processo ativo

A axotomia divide o axônio em duas porções: um segmento proximal, que continua ligado ao corpo celular, e um segmento distal, que perdeu sua conexão crucial. A axotomia condena o segmento distal do axônio. A transmissão sináptica logo cessa nos terminais nervosos separados. Após certo intervalo de tempo, ocorre a degeneração física do axônio que, uma vez iniciada, tem uma progressão relativamente rápida e ocorre inevitavelmente até completar-se (Figura 57-1). Dentro do segmento distal, a membrana neuronal é rompida, o citoesqueleto é desmontado, e os componentes do citoesqueleto são degradados. Essa resposta degenerativa é o primeiro passo em uma constelação elaborada de alterações que foram inicialmente descritas em 1850 por Augustus Waller e cujo conjunto é agora denominado *degeneração walleriana*.

Por muito tempo, acreditou-se que a degeneração de axônios seccionados fosse um processo passivo, consequência de ser separado do corpo celular neuronal, no qual a maioria das proteínas celulares é sintetizada. Sem uma fonte de novas proteínas, o coto distal essencialmente definharia. No entanto, a descoberta e a análise de um mutante de ocorrência espontânea em camundongos, denominado *Wlds* (degeneração walleriana lenta, de *Wallerian degeneration slow*), representou um desafio a essa visão (Figura 57-2). No mutante *Wlds*, os cotos distais dos nervos periféricos persistem por diversas semanas após a transecção, um período cerca de 10 vezes mais longo que aquele observado em camundongos normais. A mutação *Wlds* resulta na fusão de duas proteínas normais em uma nova proteína. Uma das proteínas que participam dessa fusão normalmente está envolvida na biossíntese de um cofator metabólico, a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), enquanto a outra normalmente está envolvida

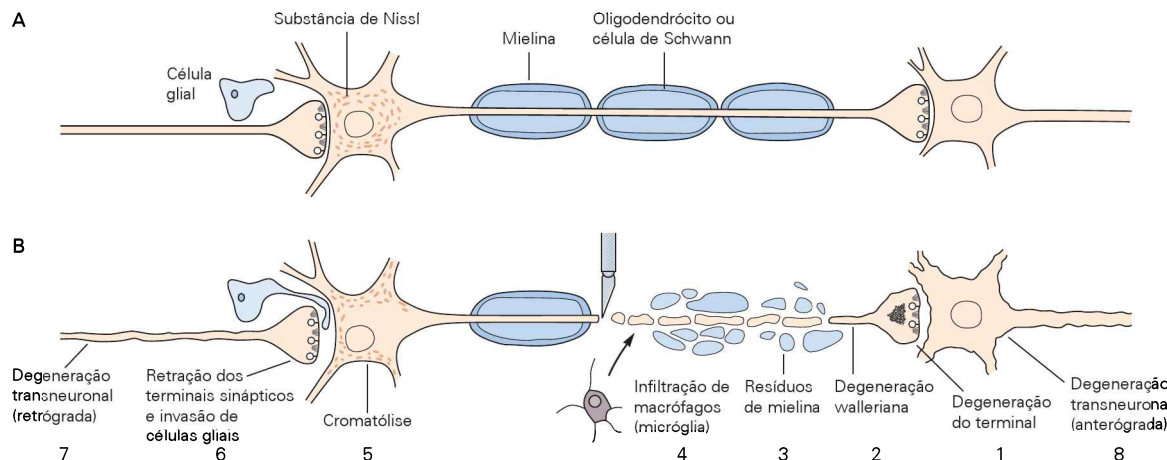



Figura 57-1 A axotomia afeta o neurônio lesionado e seus parceiros sinápticos.

A. Um neurônio normal, com um axônio funcional intacto, envolvido por células produtoras de mielina, estabelece contato com um neurônio pós-sináptico. O corpo celular do neurônio é, ele próprio, um alvo pós-sináptico.

B. Após a axotomia, os terminais nervosos do neurônio lesionado começam a degenerar (**1**). O coto axonal distal, separado do corpo celular parental, torna-se irregular e sofre degeneração walleriana (**2**). A mielina começa a se fragmentar (**3**), e o local da lesão é invadido por células fagocíticas (**4**). O corpo celular do neurônio lesionado sofre cromatólise. O corpo celular fica edemaciado, e o núcleo move-se para uma posição excêntrica (**5**). Terminais sinápticos que estabelecem contato com o neurônio lesionado retiram-se, e o local sináptico é invadido por processos de células gliais (**6**). As aferências do neurônio lesionado (**7**), assim como suas eferências (**8**), podem atrofiar e degenerar.

10 a 12 dias após

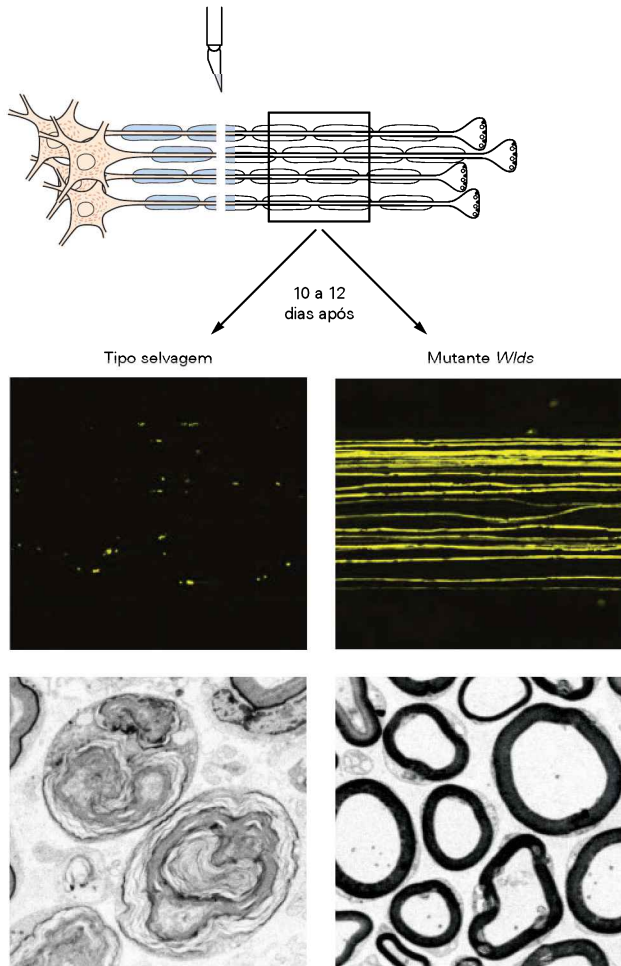
Tipo selvagem

Mutante *Wlds*

Figura 57-2 A degeneração axonal é retardada em camundongos mutantes *Wlds*. Após a secção de um nervo periférico em animais do tipo selvagem, os cotos distais dos axônios degeneram rapidamente, como mostrado pelos fragmentos de axônios rompidos (em **amarelo**) e pela falta de um perfil de mielinização axonal no nível da microscopia eletrônica. Nos camundongos mutantes *Wlds*, a porção distal dos axônios seccionados persiste por um longo tempo. (As duas micrografias confocais na parte superior foram reproduzidas, com permissão, de Beirowski et al., 2004. As duas micrografias eletrônicas na parte inferior foram reproduzidas, com permissão, de Michael Coleman.)

na ubiquitinação, processo que modifica covalentemente proteínas, marcando-as para degradação.

Ainda não foi esclarecido como a presença das proteínas de fusão *Wlds* retarda a degeneração de modo tão notável, mas sua descoberta foi importante por várias razões. Primeiro, o próprio fato de que a degeneração *pode* ser retardada prova que ela não é uma consequência passiva da separação do corpo celular, mas sim uma resposta regulada ativamente. Segundo, a natureza da proteína Wlds fornece dicas acerca da natureza do processo ativo que impulsiona a degeneração walleriana.

Em terceiro lugar, o que talvez seja mais importante, informações acerca de como a proteína de fusão *Wlds* atua podem ser úteis para delinear tratamentos para distúrbios neurológicos nos quais a degeneração axonal seja proeminente. Uma doença fatal dos neurônios motores, a esclerose amiotrófica lateral, é um desses distúrbios. Outras possibilidades incluem algumas formas de atrofia muscular espinal, a doença de Parkinson e mesmo a doença de Alzheimer. A degeneração axonal que ocorre nessas doenças, assim como após agressões metabólicas, tóxicas ou inflamatórias, assemelha-se à degeneração que se segue a um trauma agudo e pode ser regulada de forma semelhante. A expressão da proteína de fusão *Wlds* retarda significativamente a perda axonal e pode até mesmo aumentar a expectativa de vida em certos modelos de doenças do neurônio motor em camundongos. Desse modo, enquanto é improvável que métodos para salvar a porção distal de axônios seccionados sejam utilizados clinicamente para tratar pacientes que tenham sofrido lesões traumáticas, as mesmas técnicas podem ser úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Volta-se agora ao próprio axônio lesionado. Embora a porção proximal do axônio continue ligada ao corpo celular, ela também sofre. Em alguns casos, o próprio neurônio morre por apoptose, provavelmente porque a axotomia isola o corpo celular neuronal de seu suprimento de fatores tróficos fornecidos pela célula-alvo. Mesmo quando isso não ocorre, o corpo celular frequentemente sofre uma série de alterações celulares e bioquímicas, que são denominadas *reações cromatolíticas*: o corpo celular fica edemaciado, o núcleo move-se para uma posição excêntrica, e o retículo endoplasmático rugoso torna-se fragmentado (Figura 57-1B). A cromatólise é acompanhada por outras alterações metabólicas, incluindo aumento na síntese proteica e de RNA, assim como uma mudança no padrão de expressão gênica do neurônio. Se a regeneração tiver sucesso, essas alterações são revertidas.

A axotomia leva a respostas reativas em células vizinhas

A axotomia aciona uma cascata de respostas em diversos tipos de células vizinhas. Entre as respostas mais importantes estão aquelas das células gliais, que formam a bainha do segmento distal. A bainha de mielina torna-se fragmentada e eventualmente é removida.

Esse processo é rápido no sistema nervoso periférico, onde as células de Schwann produtoras de mielina quebram a mielina em pequenos fragmentos, engolfando-os. As células de Schwann então se dividem e secretam fatores que recrutam macrófagos da corrente sanguínea. Os macrófagos, por sua vez, ajudam na remoção dos fragmentos residuais. As células de Schwann também produzem fatores de crescimento que promovem a regeneração axonal, um ponto que será retomado posteriormente.

No sistema nervoso central, em contrapartida, os oligodendrócitos formadores de mielina têm pouca ou nenhuma capacidade de dispor da mielina, e a barreira hematencefálica impede a entrada de macrófagos, de modo que a remoção dos resíduos depende de uma quantidade limitada de macrófagos residentes, denominados *micróglia*. Essas diferenças nas propriedades celulares explicam a observação de que a degeneração walleriana ocorre até se completar com muito maior lentidão no sistema nervoso central.

A axotomia também afeta os neurônios pós-sinápticos. Quando a axotomia interrompe os principais sinais de entrada de uma célula – como acontece no músculo denerva-

do ou em neurônios do núcleo geniculado lateral quando o nervo óptico é seccionado –, as consequências são graves. Geralmente, a célula-alvo atrofia e, algumas vezes, morre. Quando os alvos são denervados apenas parcialmente, suas respostas são mais limitadas. Além disso, a axotomia afeta neurônios pré-sinápticos. Em muitos casos, os terminais sinápticos são removidos do corpo celular ou de dendritos de neurônios cromatolíticos, sendo substituídos por processos de células gliais – células de Schwann na periferia e na micróglia ou astrócitos no sistema nervoso central. Esse processo, denominado *retirada de sinapses* (*stripping*), deprime a atividade sináptica e pode prejudicar a recuperação funcional.

Embora o mecanismo da retirada de sinapses ainda não tenha sido esclarecido, duas possibilidades foram propostas. Uma delas sugere que a lesão pós-sináptica faça com que os terminais axonais percam sua adesividade aos locais sinápticos, de modo que eles são subsequentemente envolvidos pela glia. A outra possibilidade é que a glia inicie o processo de retirada de sinapses em resposta a fatores liberados pelo neurônio lesionado ou a mudanças em sua superfície celular. Seja qual for o fator que cause o disparo desse processo, a ativação da micróglia e dos astrócitos pela axotomia claramente contribui para o processo de retirada de sinapses. Além disso, astrócitos bioquimicamente alterados, chamados de astrócitos reativos, contribuem para a formação da *cicatriz glial*, próxima ao local da lesão.

Como resultado desses efeitos transinápticos, a degeneração neuronal pode se propagar por um circuito tanto no sentido retrógrado quanto no sentido anterógrado. Por exemplo, um neurônio denervado, que se torna gravemente atrófico, pode tornar-se incapaz de ativar seu alvo, que, então, atrofia. Do mesmo modo, quando a retirada de sinapses impede que um neurônio aferente obtenha suporte suficiente de sua célula-alvo, a chegada de sinais a esse neurônio é colocada em risco. Tais cadeias de reação ajudam a explicar como a lesão em um local no sistema nervoso central por fim afetará regiões distantes da fonte da lesão.

Axônios no sistema nervoso central mostram pouca regeneração após lesão

Nervos centrais e periféricos diferem bastante em sua capacidade de regeneração após uma lesão. Os nervos periféricos com frequência podem ser reparados após uma lesão. Embora os segmentos distais dos neurônios degenerem, elementos do tecido conectivo que cercam o coto distal geralmente sobrevivem. O axônio apresenta brotamentos que crescem a partir de sua porção proximal, penetram no coto distal e crescem ao longo do nervo no sentido de seus alvos (Figura 57-3). Os mecanismos que acionam esse processo estão relacionados àqueles que guiam os axônios embrionários. Fatores quimiotróficos, secretados pelas células de Schwann, atraem os axônios para o coto distal, moléculas de adesão dentro do coto distal promovem o crescimento axonal ao longo de membranas celulares e matrizes extracelulares, e moléculas inibitórias na bainha perineural impedem que o axônio em regeneração siga outra rota.

Uma vez que os axônios regenerados na periferia alcançam seus alvos, eles podem estabelecer novos terminais nervosos funcionais. Axônios motores estabelecem novas junções neuromusculares; axônios autonômicos reiner-

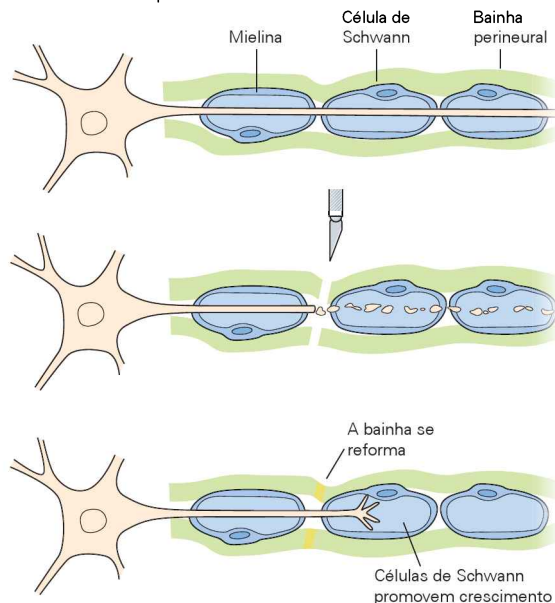
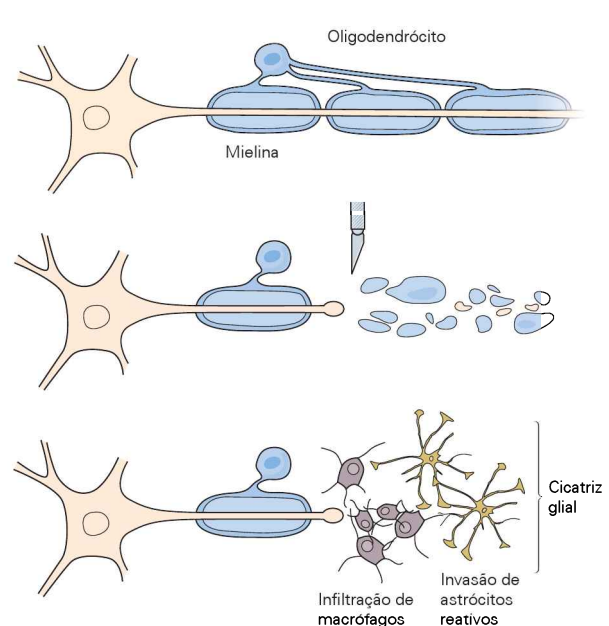



Figura 57-3 Os axônios da periferia regeneram melhor que aqueles do sistema nervoso central. Após a secção de um nervo periférico, a bainha perineural reforma-se rapidamente, e as células de Schwann no coto distal promovem o crescimento axonal produzindo fatores tróficos e atrativos moleculares e expressando altos níveis de proteínas de adesão. Após a secção dos tratos axonais no sistema nervoso central, o segmento distal desintegra-se e a mielina é fragmentada. Além disso, astrócitos reativos e macrófagos são atraídos para o local da lesão. Esse meio celular complexo, denominado *cicatriz glial*, inibe a regeneração axonal.

vam, com sucesso, glândulas, vasos sanguíneos e vísceras; e axônios sensoriais reinervam fusos musculares. Por fim, aqueles axônios que perderam suas bainhas de mielina são remielinizados, e corpos celulares cromatolíticos recuperam sua aparência original. Desse modo, em todas as três divisões do sistema nervoso periférico – motor, sensorial e autonômico – os efeitos da axotomia são reversíveis. Isso não significa que a regeneração periférica seja perfeita. No sistema motor, a recuperação da força pode ser marcante, mas a recuperação dos movimentos finos em geral é prejudicada. Alguns axônios motores estabelecem sinapses em fibras musculares inadequadas, alguns axônios periféricos não chegam a alcançar seus alvos, e alguns neurônios morrem. Ainda assim, as capacidades de regeneração do sistema nervoso periférico são impressionantes.

Em contrapartida, há pouca regeneração após uma lesão no sistema nervoso central (Figura 57-3). Os cotos proximais dos axônios lesionados podem apresentar brotamentos curtos, formando terminais que logo deixam de crescer e tornam-se edemaciados, os chamados "bulbos de retração", que não conseguem progredir. A regeneração ao longo de grandes distâncias é rara. A falha na regeneração central, há muito conhecida, levou à visão pessimista de que lesões encefálicas e da medula espinal são basicamente irreversíveis e que a terapia deve ser restrita a medidas de reabilitação.

Por algum tempo, neurobiólogos têm buscado razões para as diferenças notáveis nas capacidades regenerativas do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. O objetivo desse trabalho é a identificação das barreiras cruciais à regeneração, para que elas possam ser ultrapassadas. Esses estudos começaram a dar frutos, e há agora um otimismo cauteloso de que o encéfalo e a medula espinal lesionados em humanos possam ter uma capacidade regenerativa que, por fim, venha a ser utilizada.

Antes de discutir esses novos achados, é útil considerar o problema da regeneração neural em um contexto biológico mais amplo. O que é incomum: a capacidade de regeneração dos axônios periféricos ou a incapacidade dos axônios centrais? De fato, o incomum é a segunda situação. Obviamente, os axônios centrais apresentam bom crescimento durante o desenvolvimento. Mais surpreendente é o fato de que os axônios de mamíferos imaturos também podem se regenerar após transecção do encéfalo ou da medula espinal. Além disso, a regeneração é robusta no sistema nervoso central de vertebrados inferiores, como peixes e rãs, como exemplificado pelos estudos de Roger Sperry acerca da restauração da visão após lesão do nervo óptico (ver Capítulo 54).

Assim, por que os mamíferos adultos perderam essa capacidade de reparo aparentemente tão importante? A resposta pode estar na *capacidade* ímpar do encéfalo de mamíferos de remodelar seu diagrama básico de circuitos de acordo com a experiência durante períodos críticos no início da vida pós-natal, de modo que cada encéfalo individual é otimizado para lidar com as mudanças e os desafios dos ambientes interno e externo (ver Capítulo 56). Uma vez que o remodelamento tenha ocorrido, no entanto, ele deve ser estabilizado. Obviamente, é útil refazer as atribuições de espaço cortical a um olho quando o outro foi cegado durante a infância, mas não é desejável que as conexões corticais sejam rearranjadas desse modo em resposta a breves períodos de iluminação ou escuridão fora do comum. A manutenção da constância mediante pequenas perturbações na conectividade pode, assim, levar à inevitável consequência de limitar a capacidade de regeneração das conexões centrais em resposta a uma lesão. Nessa visão, a capacidade regenerativa limitada seria a barganha biológica faustiana feita em troca de os seres humanos possuírem muitos circuitos precisamente conectados, que possibilitam capacidades intelectuais superiores.

Intervenções terapêuticas podem promover a regeneração de neurônios centrais danificados

Na busca de razões para a baixa capacidade de regeneração dos axônios centrais, uma questão crítica é: será ela um reflexo da incapacidade dos próprios neurônios de crescerem ou da incapacidade do ambiente de favorecer o crescimento axonal? Essa questão foi investigada por Albert Aguayo e colaboradores no início da década de 1980. Eles inseriram segmentos de um tronco nervoso central dentro de um implante de nervo periférico e segmentos de um nervo periférico no encéfalo ou na medula espinal, para descobrir como os axônios translocados responderiam.

Aguayo descobriu que os axônios nos segmentos translocados prontamente degeneram, deixando "cotos distais" contendo glia, células de suporte e matriz extracelular. Os resultados foram surpreendentes. Axônios espinais, que apresentam pouca regeneração após lesão da medula espinal, cresceram diversos centímetros quando inseridos em um nervo periférico (Figura 57-4). Por sua

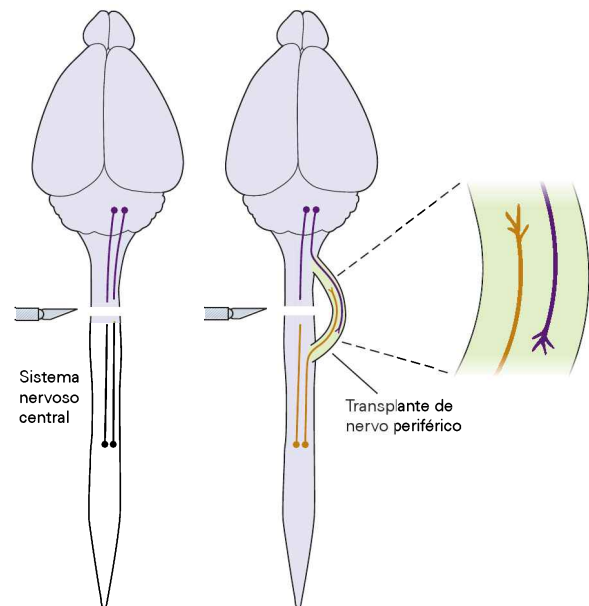



Figura 57-4 **Um nervo periférico transplantado fornece um ambiente favorável para a regeneração de axônios centrais.** **À esquerda**: Após a secção da medula espinal, axônios ascendentes e descendentes não conseguem atravessar o local da lesão. **À direita**: A inserção de um transplante de nervo periférico formando uma ponte, que permite um novo caminho ao redor do local da lesão, promove a regeneração de axônios ascendentes e descendentes. (Adaptada, com permissão, de Aguayo, 1981.)

vez, axônios periféricos regeneraram muito bem através de seu próprio tronco nervoso distal, mas muito pouco quando colocados em um nervo óptico seccionado (Figura 57-5).

Aguayo ampliou esses estudos mostrando que axônios de muitas regiões, incluindo de células ganglionares da retina e de células do bulbo olfatório, do tronco encefálico e do mesencéfalo, podiam regenerar-se ao longo de grandes distâncias se lhes fosse fornecido um ambiente adequado. Acontece, como será visto a seguir, que o novo crescimento de axônios centrais é intrinsecamente limitado. Ainda assim, esses experimentos pioneiros tiveram como foco componentes do ambiente central que inibem a capacidade regenerativa e motivaram uma intensa busca pelas moléculas responsáveis.

Fatores ambientais dão suporte à regeneração de axônios lesionados

As pesquisas iniciais em busca de diferenças entre os ambientes central e periférico para o crescimento foram influenciadas pelos resultados de experimentos realizados por Jorge Tello-Muñoz, discípulo de Ramón y Cajal, quase um século antes dos estudos de Aguayo. Tello transplantou segmentos de nervos periféricos para encéfalos de animais experimentais e descobriu que axônios centrais lesionados cresciam em direção aos implantes, enquanto mal cresciam quando os implantes não estavam disponíveis.

Esse resultado indica que células periféricas fornecem fatores promotores do crescimento para áreas lesionadas, fatores esses normalmente ausentes no encéfalo. Ramón y Cajal deduziu que vias nervosas centrais eram desprovidas de "substâncias capazes de sustentar e dar vigor ao crescimento indolente e escasso", como aquelas fornecidas pelas vias periféricas. Diversos estudos ao longo do século que se seguiu identificaram constituintes dos nervos periféricos que são potentes promotores do crescimento de neuritos. Tais constituintes incluem componentes da lâmina basal da célula de Schwann, como a laminina, e moléculas de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas. Além disso, células nos cotos nervosos distais começam a produzir neurotrofinas e outras moléculas tróficas. Juntas, essas moléculas nutrem os neurônios e guiam o crescimento dos axônios no sistema nervoso embrionário, de modo que faz sentido que também promovam o novo crescimento dos axônios. Em contrapartida, o tecido neuronal central é uma fonte escassa dessas moléculas, contendo pouca laminina e baixos níveis de moléculas tróficas. Desse modo, no embrião, ambos, o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico, fornecem ambientes que promovem o crescimento axonal. No entanto, apenas o ambiente periférico retém essa capacidade na idade adulta ou é capaz de retomá-la efetivamente após uma lesão.

As implicações práticas dessas considerações são que a suplementação do ambiente central com moléculas promo-

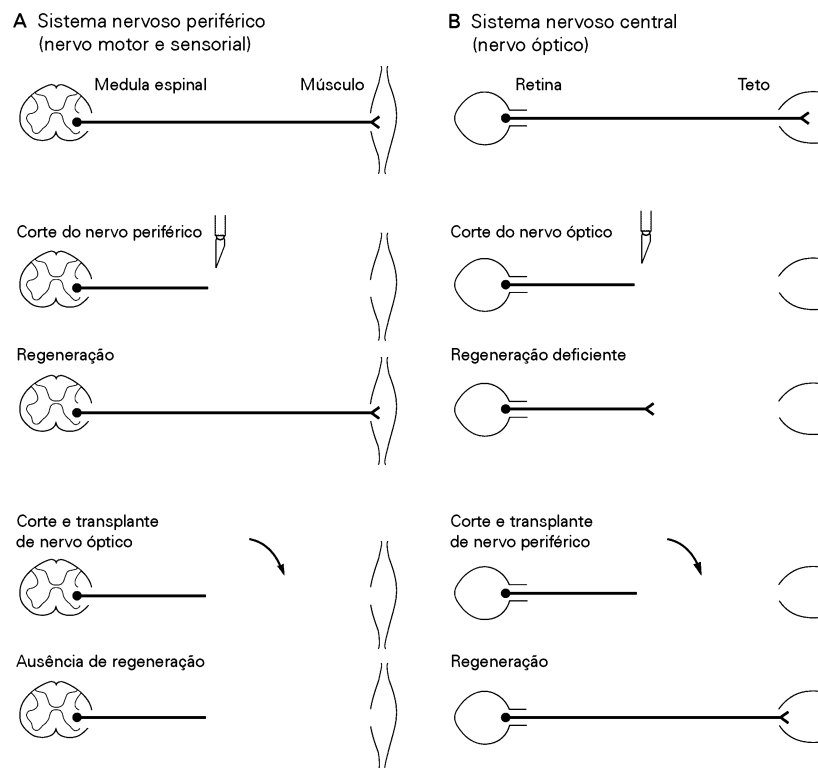



Figura 57-5 Nervos periféricos e centrais diferem em suas capacidades de dar suporte à regeneração axonal.

A. No sistema nervoso periférico, axônios seccionados crescem novamente no local da lesão. A inserção de um segmento de nervo óptico em um nervo periférico suprime a capacidade de regeneração do nervo periférico.

B. No sistema nervoso central, axônios seccionados em geral são incapazes de crescer novamente no local da lesão. A inserção de um segmento de nervo periférico em um trato nervoso central promove a regeneração.

toras do crescimento poderia facilitar a regeneração. Com esse objetivo, os investigadores infundiram neurotrofinas em áreas lesionadas ou inseriram condutos ricos em moléculas da matriz extracelular, como a laminina. Em alguns experimentos, as próprias células de Schwann ou células produzidas com o intuito de secretar fatores tróficos foram transplantadas nos locais de lesão. Em muitos desses casos, os axônios lesionados cresciam um pouco mais do que o faziam nas condições controle. Ainda assim, a regeneração continuava limitada, com os axônios geralmente falhando em recuperar-se ao longo de grandes distâncias. Mais importante, a recuperação funcional era mínima.

Qual a causa dessa regeneração tão limitada e tão desapontadora? Uma limitação parece ser a existência de vias sinalizadoras inibitórias, que bloqueiam a atividade promotora do crescimento de citocinas. No nervo óptico, por exemplo, a baixa regeneração dos axônios dos neurônios ganglionares da retina é devida, em parte, ao estado de ativação da via sinalizadora de citocina. Os efeitos promotores do crescimento axonal de citocinas como os fatores neurotróficos ciliares (CNTFs, de *ciliary neurotrophic factors*) envolvem ativação de um receptor GP130, e a sinalização GP130 é contraposta pela atividade de um supressor da sinalização de citocinas, denominado SOCS3. Assim, a deleção do gene *SOCS3* em camundongos aumenta a capacidade de CNTF de promover a regeneração dos axônios das células ganglionares da retina no nervo óptico (Figura 57-6).

Componentes da mielina inibem o crescimento de neuritos

Fragmentos de mielina central são potentes inibidores do crescimento de neuritos. O brotamento de colaterais de axônios espinais após uma lesão é aumentado em ratos tratados para impedir a formação de mielina na medula espinal (Figura 57-7). Esses achados mostram que, embora ambientes centrais e periféricos possam conter um suprimento de elementos promotores do crescimento, os nervos centrais também contêm componentes inibidores. Pode parecer peculiar o fato de que a mielina inibe o crescimento de neuritos, mas, na verdade, a mielinização normalmente ocorre no período pós-natal, após a extensão axonal estar quase completa.

Pesquisas buscando os componentes inibidores da mielina central mostraram-se embaraçosamente cheias de resultados. Diversas classes de moléculas encontradas em altos níveis na mielina central, em comparação com a mielina periférica, são capazes de inibir o crescimento de neuritos quando presentes em cultura de neurônios. A primeira dessas moléculas a ser descoberta foi identificada quando um anticorpo gerado contra proteínas da mielina

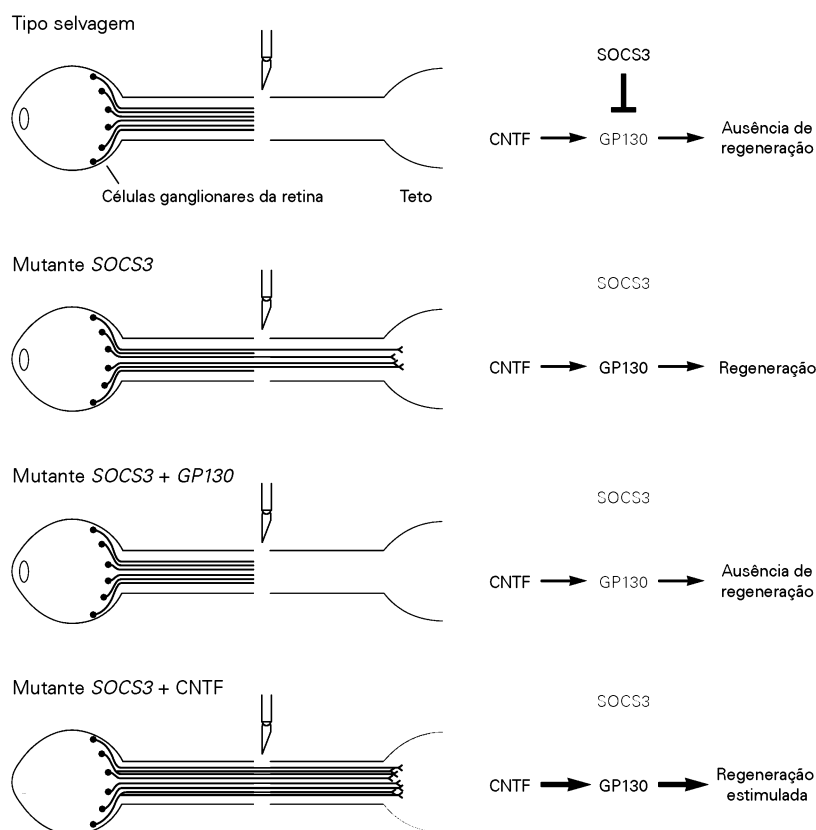



Figura 57-6 Vias de sinalização que regulam a regeneração axonal no nervo óptico. A regeneração dos axônios das células ganglionares da retina no nervo óptico normalmente é refreada pela expressão neuronal do gene para a SOCS3, que bloqueia a CNTF de ligar-se a seu receptor GP130 e, assim, impede a regeneração promovida por ela. Em camundongos mutantes para *SOCS3*, os níveis de CNTF no ambiente são suficientes para melhorar a regeneração do nervo óptico. A eliminação de GP130 em adição à da SOCS3 bloqueia a capacidade regenerativa. A administração de mais CNTF estimula a capacidade de regeneração em camundongos mutantes *SOCS3*. (Adaptada, com permissão, de Smith et al., 2009.)

A Normal

B Regeneração limitada na medula rica em mielina

C Regeneração na medula livre de mielina

Fibras sensoriais

Mielina

Livre de mielina

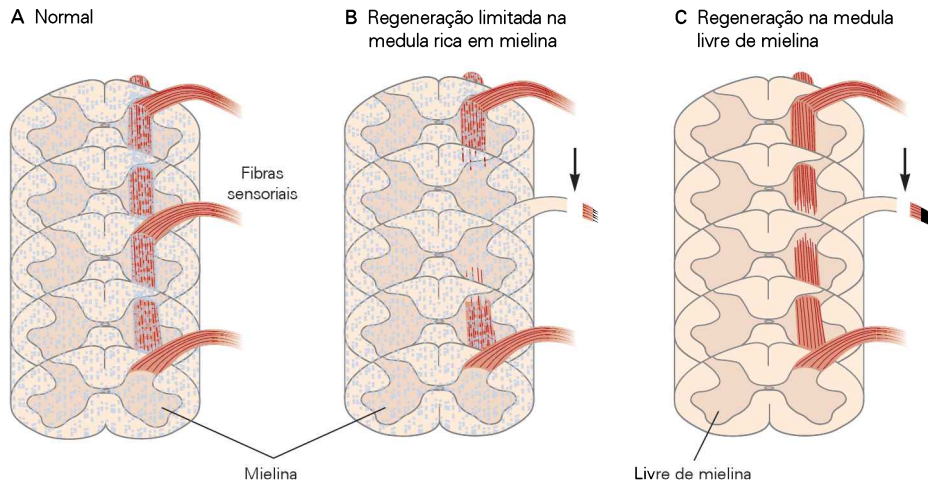



Figura 57-7 A mielina inibe a regeneração de axônios centrais. (Adaptada, com permissão, de Schwegler, Schwab e Kapfhammer, 1995.)

A. Fibras sensoriais normalmente estendem-se rostralmente em uma medula espinal rica em mielina.

B. Fibras das raízes dorsais no lado direito foram seccionadas em ratos normais de 2 semanas de idade. A regeneração das fibras foi verificada histologicamente 20 dias depois. Os ramos centrais dos axônios seccionados degeneraram, deixando uma parte da medula espinal denervada. Houve pouca regeneração na medula espinal rica em mielina.

C. Alguns dos irmãos desses ratos receberam irradiação com raios X localizada para bloquear a mielinização. Nesses animais, as fibras sensoriais que entram na medula através de raízes vizinhas, não lesionadas, mostraram brotamento de novos colaterais após a denervação.

mostrou ser capaz de neutralizar parcialmente a capacidade da mielina de inibir o crescimento de neuritos. O uso desse anticorpo para isolar o antígeno correspondente levou à proteína agora denominada Nogo. Descobriu-se que duas outras proteínas, a glicoproteína associada à mielina (MAG, de *myelin-associated glycoprotein*) e a glicoproteína de mielina de oligodendrócitos (OMgp, de *oligodendrocyte-myelin glycoprotein*), inicialmente isoladas como importantes componentes da mielina, inibem o crescimento de alguns tipos neuronais.

De modo intrigante, Nogo, MAG e OMgp ligam-se, cada uma, a receptores comuns na membrana, NogoR e PirB (Figura 57-8). Em camundongos mutantes que não apresentam PirB, a regeneração de axônios corticospinais seccionados está aumentada; o grau de regeneração axonal em camundongos que não apresentam NogoR ou seus três ligantes é incerto. A identificação de fatores de restrição fisiologicamente relevantes para a regeneração pode ser complicada pela presença de inibidores ainda não descobertos. No entanto, se muitos componentes inibitórios disparassem a mesma via de sinalização intracelular, então a interferência nessa via poderia neutralizar o impacto de muitos inibidores em um único golpe.

Cicatrizes induzidas por lesões prejudicam a regeneração axonal

Resíduos de mielina não são a única fonte de material inibidor do crescimento no encéfalo ou na medula espinal lesionados. Como observado anteriormente, os astrócitos podem tornar-se ativados e proliferar após uma lesão, adquirindo características de astrócitos reativos, que geram uma cicatriz tecidual nos sítios de lesão. A cicatriz é uma resposta adaptativa que ajuda a limitar o tamanho da lesão, restabelecer a barreira hematencefálica e reduzir a inflamação.

Entretanto, a própria cicatriz prejudica a regeneração de dois modos: pela interferência mecânica com o crescimento axonal e pelo efeito inibidor do crescimento de proteínas produzidas pelas células dentro da cicatriz. Muito importante entre esses inibidores é uma classe de proteoglicanos de condroitina-sulfato (PGCSs), que são produzidos em abundância pelos astrócitos reativos e inibem diretamente a extensão axonal ao interagirem com receptores tirosina-fosfatase nos axônios (Figura 57-8). Muita atenção tem sido dada a formas de dissolver a cicatriz glial, como a infusão de uma enzima denominada *condroitinase*, que quebra as cadeias polissacarídicas nos PGCSs. Esse tratamento promove a regeneração axonal e a recuperação funcional em animais. Substâncias capazes de reduzir a inflamação e diminuir a cicatrização, principalmente a prednisolona, também são benéficas se administradas logo após a lesão, antes da formação da cicatriz.

Um programa intrínseco de crescimento promove a regeneração

Até aqui, foram enfatizadas as diferenças entre os ambientes locais para os axônios periféricos e centrais. Diferenças ambientais não podem, no entanto, explicar completamente a fraca regeneração dos axônios centrais. Embora possam regenerar-se nos nervos periféricos, os axônios centrais crescem muito menos que os axônios periféricos quando percorrendo a mesma via. Assim sendo, os axônios centrais de adultos devem ser menos capazes de regeneração que os axônios periféricos.

Apoiando essa ideia, experimentos em cultura de tecidos mostraram que o potencial de crescimento dos neurônios centrais diminui com a idade, enquanto neurônios periféricos maduros estendem axônios de forma robusta quando em um ambiente favorável. Uma possível explicação para essa diferença é a variação na expressão de pro-

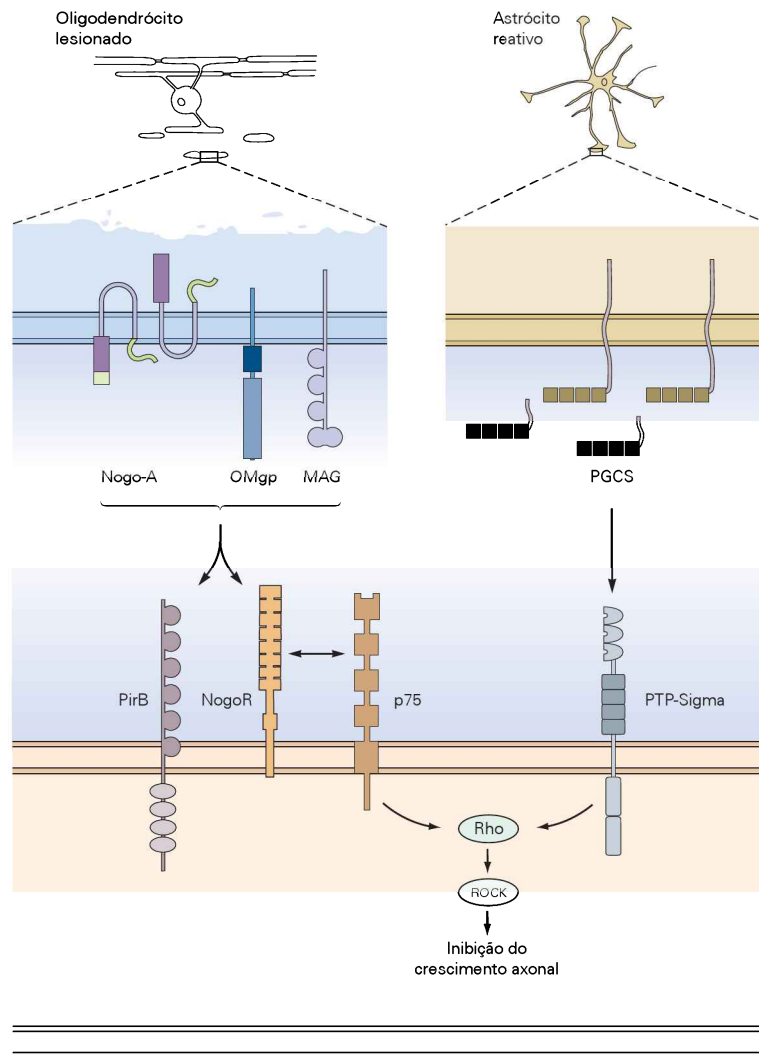



Figura 57-8 Componentes da mielina e da cicatriz glial que inibem a regeneração de axônios centrais. À esquerda: A mielina contém as proteínas Nogo-A, glicoproteína de mielina de oligodendrócitos (**OMgp**) e glicoproteína associada à mielina (**MAG**). Todas essas três proteínas ficam expostas quando a mielina se fragmenta. Elas podem ligar-se a uma proteína receptora NogoR, que pode se associar ao receptor de neurotrofina p75, assim como à proteína receptora semelhante à imunoglobulina PirB. A inativação de PirB resulta em um modesto aumento da regeneração de axônios corticospinais. **À direita**: Proteoglicanos de condroitina-sulfato (**PGCSs**) são importantes componentes da cicatriz glial e acredita-se que suprimam a regeneração axonal por meio de sua interação com o receptor tirosina-fosfatase PTP-sigma, que ativa mediadores intracelulares como Rho e a proteína-quinase associada à Rho (ROCK). (Adaptada, com permissão, de Yiu et al., 2006.)

teínas que se acredita serem cruciais para o alongamento ótimo dos axônios, como a proteína associada ao crescimento de 43 kDa, a GAP-43 (de *growth-associated protein*). Essa proteína encontra-se expressa em altos níveis em neurônios embrionários centrais e periféricos. Nos neurônios periféricos, os níveis continuam altos durante a maturidade e aumentam ainda mais após a axotomia, enquanto sua expressão diminui nos neurônios centrais à medida que ocorre o desenvolvimento.

Essa capacidade reduzida de regeneração dos axônios centrais é irreversível? Esperanças de que seja possível reverter essa condição vêm de estudos envolvendo "lesões condicionadas". Deve-se lembrar que neurônios sensoriais primários nos gânglios da raiz dorsal têm um axônio bifurcado, com um ramo periférico, que se estende até a pele, os músculos ou outros alvos, e um ramo central, que entra na medula espinal. O ramo periférico regenera-se após uma lesão, enquanto o ramo central apresenta pouca capacidade de regeneração. Contudo, o ramo central regenera-se com sucesso se o ramo periférico for lesionado diversos dias antes de o ramo central ser lesionado (Figura 57-9). De algum modo, uma lesão prévia ou uma lesão que determina condicionamento ativará um programa de crescimento axonal.

Um componente do programa de crescimento responsável pela regeneração do ramo central parece ser o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc, de *cyclic adenosine*

A Intacto

Axônio central

Neurônio sensorial

Axônio periférico

B Lesão central

Local da lesão

Ausência de regeneração

Zona de regeneração

Lesão periférica prévia promove regeneração

↑AMPc
↑GAP-43
promovem regeneração

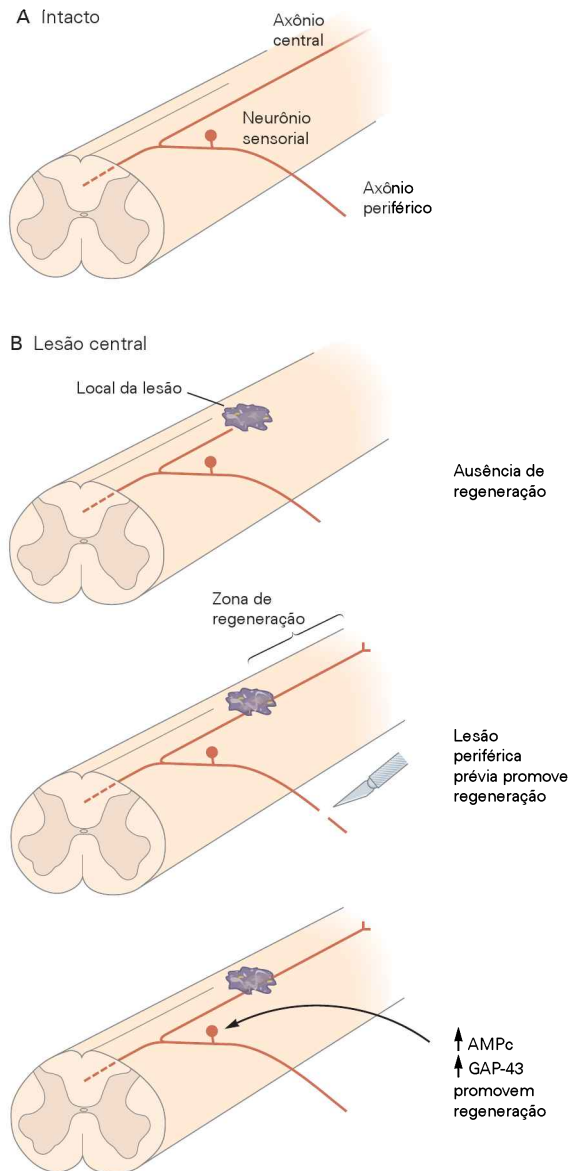



Figura 57-9 Uma lesão prévia determina condicionamento, promovendo a regeneração do ramo central do axônio de um neurônio sensorial primário. Após lesões da medula espinal, há pouca regeneração do ramo central para além do local de lesão. Entretanto, se o ramo periférico do axônio for seccionado antes que o ramo central seja lesionado, este último crescerá para além do local de lesão. O impacto de tal "lesão condicionante" pode ser mimetizado aumentando-se os níveis de monofosfato de adenosina cíclico (**AMPc**) ou da proteína associada ao crescimento GAP-43 no ramo periférico.

monophosphate). Essa molécula, que funciona como segundo mensageiro, ativa enzimas que, por sua vez, promovem o crescimento de neuritos. Os níveis de AMPc são altos quando os neurônios formam inicialmente os circuitos; eles declinam no período pós-natal nos neurônios centrais, mas não nos periféricos. Em alguns casos, níveis aumentados de AMPc ou proteínas normalmente ativadas pelo AMPc podem promover a regeneração de axônios centrais após uma lesão. De acordo com essa ideia, substâncias que aumentam os níveis de AMPc ou que ativam os alvos do AMPc estão sendo ativamente consideradas como agentes terapêuticos a serem administrados após uma lesão da medula espinal. Além disso, a expressão de GAP-43 pode promover a regeneração de axônios sensoriais ao longo do local de uma lesão na medula espinal.

A formação de novas conexões por axônios intactos pode levar à recuperação funcional

Até agora, foram discutidas intervenções delineadas no sentido de estimular a capacidade limitada de regeneração dos axônios centrais lesionados. Uma estratégia alternativa aborda a recuperação funcional significativa, embora incompleta, que ocorre após uma lesão, mesmo sem regeneração apreciável dos axônios seccionados. Se a base para essa recuperação funcional limitada for compreendida, será possível estimular a regeneração e a função.

Um rearranjo de conexões previamente existentes em resposta a uma lesão pode contribuir para a recuperação da função. Sabe-se que a axotomia leva a mudanças tanto nos sinais de entrada quanto nos alvos do neurônio lesionado. Embora muitas dessas alterações sejam prejudiciais para a função, algumas são benéficas. Em especial, o sistema nervoso central pode, após uma lesão, sofrer uma reorganização adaptativa espontânea, o que o ajuda a retomar a função. Por exemplo, após a transecção da via corticospinal descendente, que ocorre em muitas lesões traumáticas da medula espinal, o córtex não mais é capaz de transmitir comandos aos neurônios motores abaixo do local da lesão. Ao longo de diversas semanas, no entanto, axônios corticospinais intactos rostrais à lesão começam a produzir brotamentos de novas ramificações terminais e estabelecer sinapses sobre interneurônios espinais cujos axônios se estendem ao redor da lesão, formando, assim, um desvio intraespinal que contribui para uma recuperação funcional limitada (Figura 57-10).

Casos semelhantes de reorganização funcional têm sido demonstrados no córtex motor e no tronco encefálico. Essas respostas compensatórias atestam a plasticidade latente do sistema nervoso. A capacidade do sistema nervoso de reorganizar seus circuitos é mais vigorosa durante os períodos críticos no início da vida pós-natal (ver Capítulo 56), mas pode também ser retomada por eventos traumáticos na idade adulta.

Como a capacidade do sistema nervoso de rearranjar seus circuitos pode ser estimulada? É possível que alguns dos efeitos benéficos dos transplantes em animais experimentais reflitam a reorganização de axônios intactos e não a regeneração de axônios seccionados. Na medida em que a plasticidade do sistema nervoso é mais bem compreendida, estratégias terapêuticas para promover alterações específicas nos circuitos podem tornar-se uma possibilidade. Talvez a abordagem mais promissora seja aquela na qual intervenções celulares ou moleculares que promovem o crescimento são combinadas com terapias comportamentais que resultam na reconexão dos circuitos.

Neurônios no encéfalo lesionado morrem, mas novos neurônios podem nascer

A incapacidade de fazer crescer um novo axônio não é o pior que pode acontecer a um neurônio lesionado. Para muitos

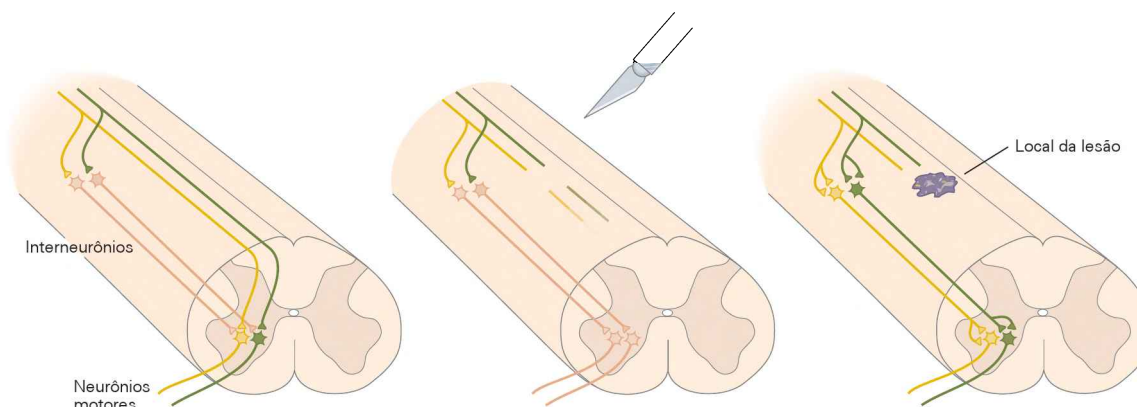



Figura 57-10 Após lesão da medula espinal, a função pode ser restaurada pela reorganização dos circuitos espinais. Axônios corticospinais seccionados podem restabelecer conexões com neurônios motores pelo brotamento de colaterais axonais que inervam interneurônios propriospinais, cujos axônios desviam o local da lesão e estabelecem contato com neurônios motores localizados caudalmente a esse local. (Adaptada, com permissão, de Bareyre et al., 2004.)

neurônios, a axotomia leva à morte celular. Desse modo, esforços no sentido de melhorar a recuperação após uma lesão devem considerar a sobrevivência neuronal, além do novo crescimento axonal. Uma vez que a morte neuronal é uma consequência frequente em casos de lesões neurais graves, como acidentes vasculares encefálicos e doenças neurodegenerativas, métodos aprimorados para manter vivos os neurônios ou substituí-los teriam ampla utilidade.

A perda de células após uma lesão não é característica exclusiva do sistema nervoso, embora nos demais tecidos novas células costumem ser efetivas no reparo da lesão. Essa capacidade regenerativa é mais notável no sistema hematopoiético, onde umas poucas células-tronco podem restabelecer a população de todo o adaptável sistema imune. Em contrapartida, acredita-se, há muito tempo, que a capacidade de geração de neurônios esteja completa ao nascimento. Em função disso, abordagens para estimular a regeneração têm como foco maneiras de poupar neurônios que, de outro modo, morreriam.

Essa visão tradicional está mudando, uma mudança estimulada pela descoberta de Joseph Altman, na década de 1960, de que a neurogênese continua na idade adulta em algumas partes do encéfalo de mamíferos (Figura 57-11). Esse achado desafiou princípios fundamentais do dogma

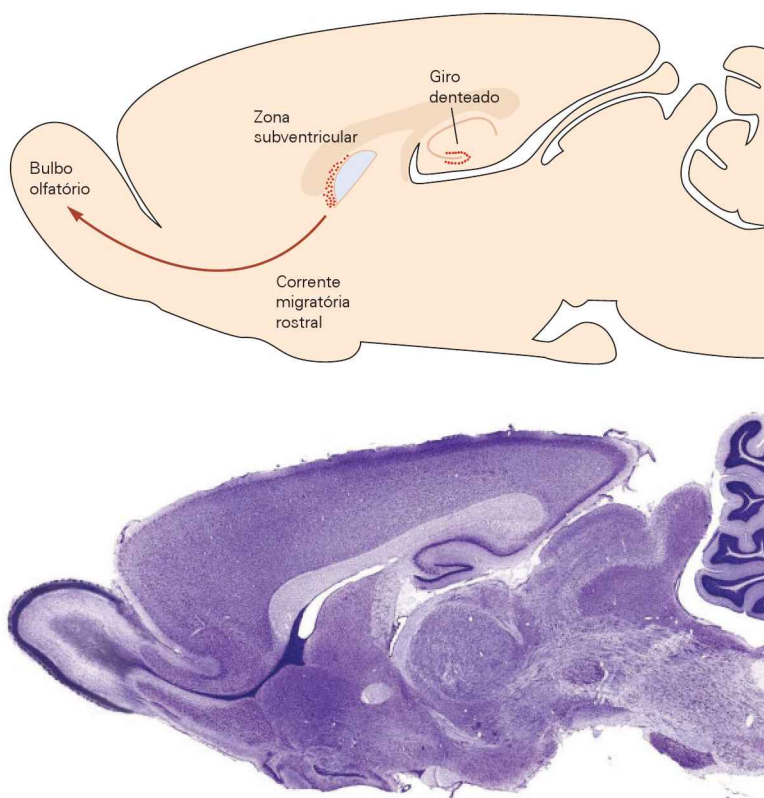



Figura 57-11 Neurônios são gerados no encéfalo de um roedor adulto em dois locais. Os neurônios gerados na zona subventricular migram rostralmente, para povoar o bulbo olfatório. Os neurônios gerados no hipocampo povoam o giro denteado. (Micrografia na parte inferior reproduzida, com permissão, de Elsaesser e Paysan, 2007, e BrainMaps.org.)

existente então, e a ideia de que novos neurônios poderiam ser formados no hipocampo e no bulbo olfatório de roedores no período pós-natal foi encarada com ceticismo durante três décadas.

Mais recentemente, no entanto, a aplicação de melhores tecnologias de marcação celular confirmou os resultados de Altman, ampliando esses resultados a primatas não humanos e, de forma limitada, mesmo a humanos, em materiais obtidos de autópsias. No giro denteado do hipocampo, por exemplo, células precursoras dividem-se ao longo de toda a vida. Algumas morrem logo após serem produzidas e outras se tornam células gliais, mas uma minoria substancial se diferencia em células granulares, indistinguíveis daquelas produzidas nos estágios embrionários (Figura 57-12). Novos neurônios também são adicionados ao bulbo olfatório adulto. Eles são gerados em uma zona subventricular, distante do próprio bulbo, e migram até seu local de destino (Figura 57-13). Em ambos os casos, os novos neurônios estendem seus axônios e dendritos, estabelecem sinapses e tornam-se integrados em circuitos funcionais. Assim, neurônios gerados em estágios embrionários são gradualmente substituídos por neurônios gerados depois, de modo que o número total de neurônios nessas regiões do encéfalo é mantido.

A função dos neurônios gerados na idade adulta não está completamente compreendida, mas as células parecem capazes de recapitular muitas das propriedades dos neurônios surgidos no embrião. Quando a geração de novos neurônios no adulto é impedida, certos comportamentos mediados pelo bulbo olfatório e pelo hipocampo são degradados. Por sua vez, algumas alterações comportamentais são acompanhadas por alterações na frequência da neurogênese no adulto. A neurogênese no adulto pode estar diminuída em modelos animais de depressão e no estresse crônico, enquanto o enriquecimento do hábitat de um animal, assim como um aumento na atividade física em relação a roedores sedentários, é um fator que pode aumentar a geração de novos neurônios.

De onde vêm os neurônios gerados no encéfalo adulto? O princípio de que neurônios e glia embrionários surgem de progenitores multipotentes também se aplica a neurônios produzidos no adulto. Células-tronco são fontes de neurônios nos adultos, assim como nos embriões. A descoberta e a caracterização da neurogênese a partir de células-tronco no adulto influenciaram a pesquisa acerca da recuperação de lesões de duas formas bastante importantes.

Primeiro, os achados de que neurônios gerados endogenamente podiam diferenciar-se e estender processos por meio da densa rede do neurópilo adulto, integrando-se a circuitos funcionais, levaram os pesquisadores a especular que o mesmo poderia acontecer com neurônios

Proliferação
Integração
Diferenciação

Via colateral de Schaffer
CA1
CA3
Via perfurante
Região denteada
Via das fibras musgosas

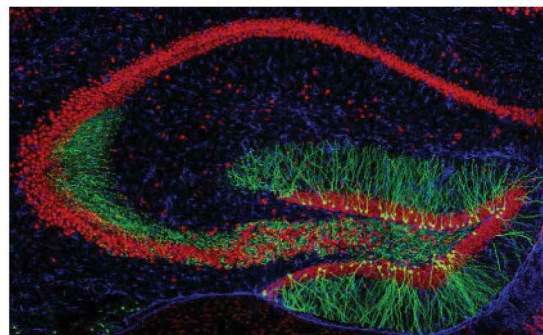
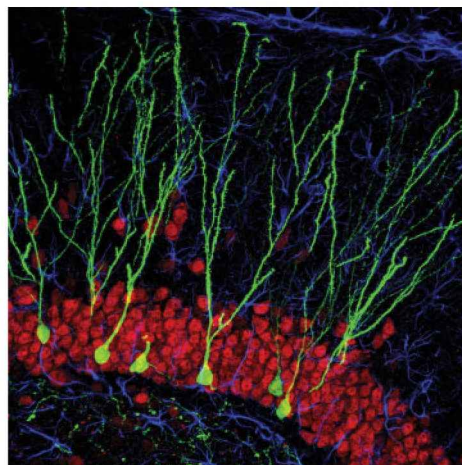
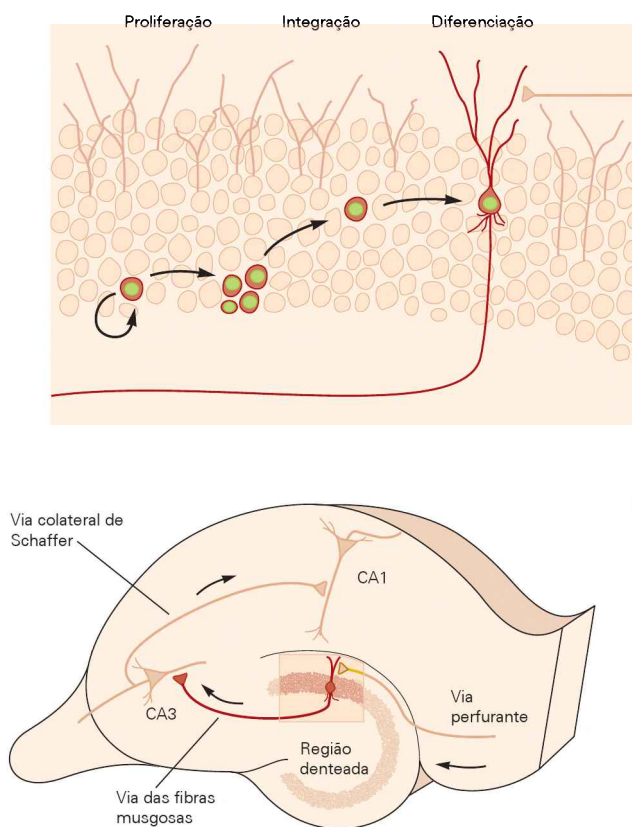



Figura 57-12 Neurônios gerados na zona germinal do giro denteado em roedores adultos são integrados em circuitos hipocampais. Os diagramas à esquerda mostram as vias de diferenciação neuronal e de integração em circuitos no giro denteado. Nas imagens à direita, neurônios recém-gerados e suas arborizações dendríticas são marcados com um vírus expressando proteína fluorescente **verde**. (Micrografias cortesia de F. Gage, reproduzidas com permissão.)

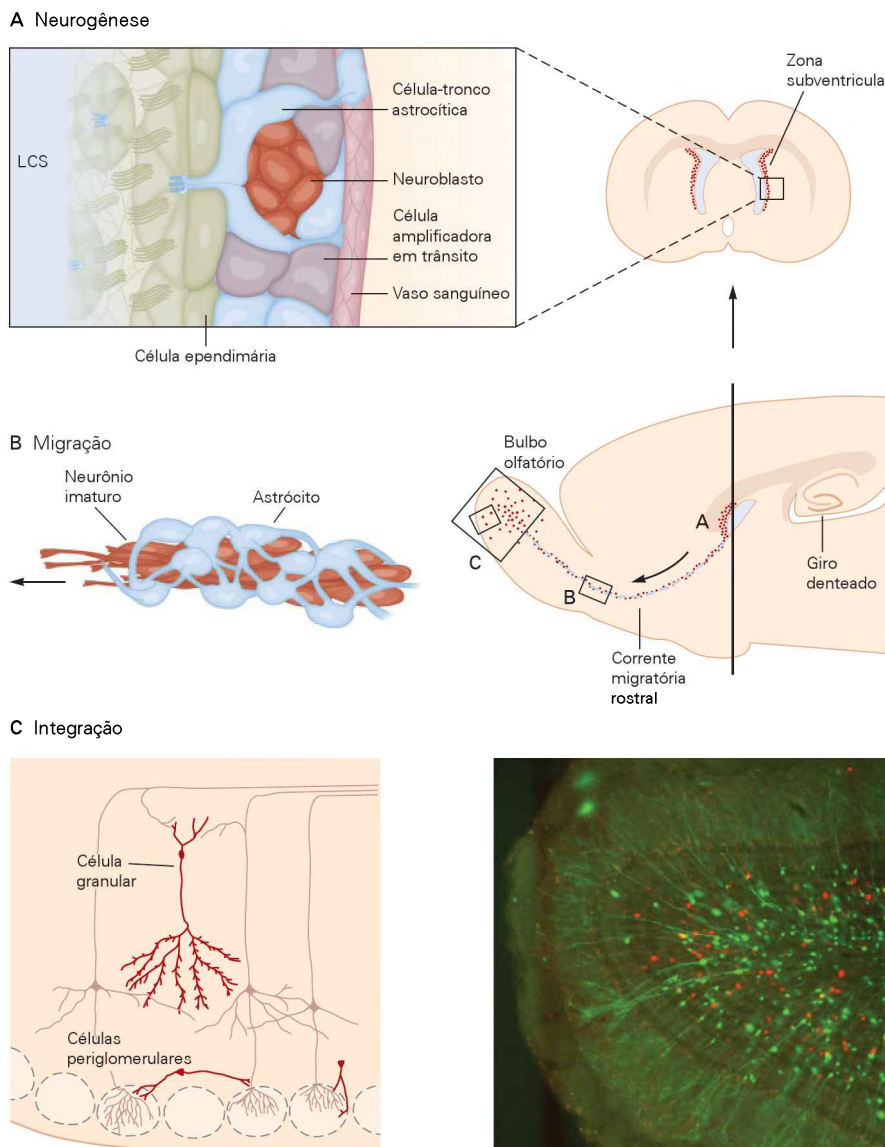



Figura 57-13 Origem e destino dos neurônios gerados na zona subventricular de adultos. (Adaptada, com permissão, de Tavazoie et al., 2008.)

A. Neuroblastos desenvolvem-se em uma progressão ordenada a partir de células-tronco astrocíticas, via uma população das chamadas células amplificadoras em trânsito, dentro de um nicho local, próximo aos vasos sanguíneos na zona subventricular. (**LCS**, líquido cerebrospinal.)

B. Neuroblastos diferenciam-se em neurônios imaturos que migram para o bulbo olfatório, utilizando astrócitos como guias. Eles rastejam um ao longo do outro, em um processo denominado migração em cadeia.

C. Ao chegar ao bulbo olfatório, os neurônios imaturos diferenciam-se em células granulares e periglomerulares, duas classes de interneurônios do bulbo olfatório. (Imagem reproduzida, com permissão, de A. Mizrahi.)

ou precursores transplantados. Na última década, a ideia de substituir neurônios perdidos progrediu de ficção científica a uma hipótese tentadora e testável. Segundo, uma vez que precursores neurais podem ser induzidos a se dividirem e diferenciarem, estratégias delineadas no sentido de aumentar essa capacidade inata estão agora sendo consideradas, com o objetivo de produzir neurônios em número suficientemente grande para substituir aqueles perdidos em lesões ou doenças neurodegenerativas. No presente, tais estratégias não são parte da prática clínica, mas a intensidade da pesquisa devotada a esse objetivo é motivo de otimismo.

Neurônios lesionados do sistema nervoso central podem ser preservados ou substituídos por intervenções terapêuticas

O transplante de neurônios ou de suas células progenitoras pode substituir neurônios perdidos

Durante muitos anos, os neurólogos transplantaram neurônios em desenvolvimento em animais experimentais, tentando descobrir se os novos neurônios podiam reverter os efeitos de lesões ou doenças. Essas tentativas levaram a resultados promissores, principalmente no caso do tratamento para a perda de células dopaminérgicas na doença

de Parkinson, mas sua aplicação em pacientes humanos tem sido repleta de dificuldades.

Um problema é a dificuldade para a obtenção e o cultivo de quantidades suficientes de neurônios em desenvolvimento. Também tem sido um desafio a modificação de neurônios pela introdução de novos genes, de modo a melhorar suas chances de serem funcionais em um novo ambiente. Em muitos casos, os transplantes neuronais são muito maduros para se diferenciar de forma adequada ou para integrar efetivamente novos circuitos funcionais.

Com a descoberta de que precursores neurais transplantados em encéfalos adultos se diferenciam em neurônios, esses obstáculos logo poderão ser vencidos. Diversas classes de precursores foram transplantadas com sucesso, incluindo células-tronco neurais e precursores comprometidos com determinado tipo de diferenciação. Em muitos casos, essas células diferenciam-se em neurônios que são mais característicos do local para onde são transplantados do que de seu local de origem. Esse resultado apoia a ideia de que o ambiente local desempenha um papel importante na determinação do tipo de célula neuronal, sugerindo que os precursores não necessitam ser gerados separadamente para cada tipo neuronal. Por sua vez, a plasticidade de tais precursores não é ilimitada, de modo que a diferenciação ao longo de vias específicas precisa ser estabelecida em cultura antes do transplante das células.

Até hoje, isso tem sido alcançado com maior sucesso com células-tronco embrionárias (CTEs). Essas células são derivadas de embriões no início do estágio de blastocisto e podem originar todas as células do organismo. Em princípio, a capacidade de dirigir a diferenciação das CTEs ao longo de vias específicas em cultura permite a produção de grande número de células para transplante. Além disso, foram desenvolvidos métodos para gerar classes específicas de precursores neurais e neurônios a partir de CTEs. Por exemplo, é possível gerar neurônios que possuem muitas ou todas as propriedades dos neurônios motores espinais que são perdidos na esclerose amiotrófica lateral, ou gerar neurônios dopaminérgicos perdidos no estriado na doença de Parkinson, e assim transplantar tais neurônios na medula espinal ou no encéfalo (Figura 57-14).

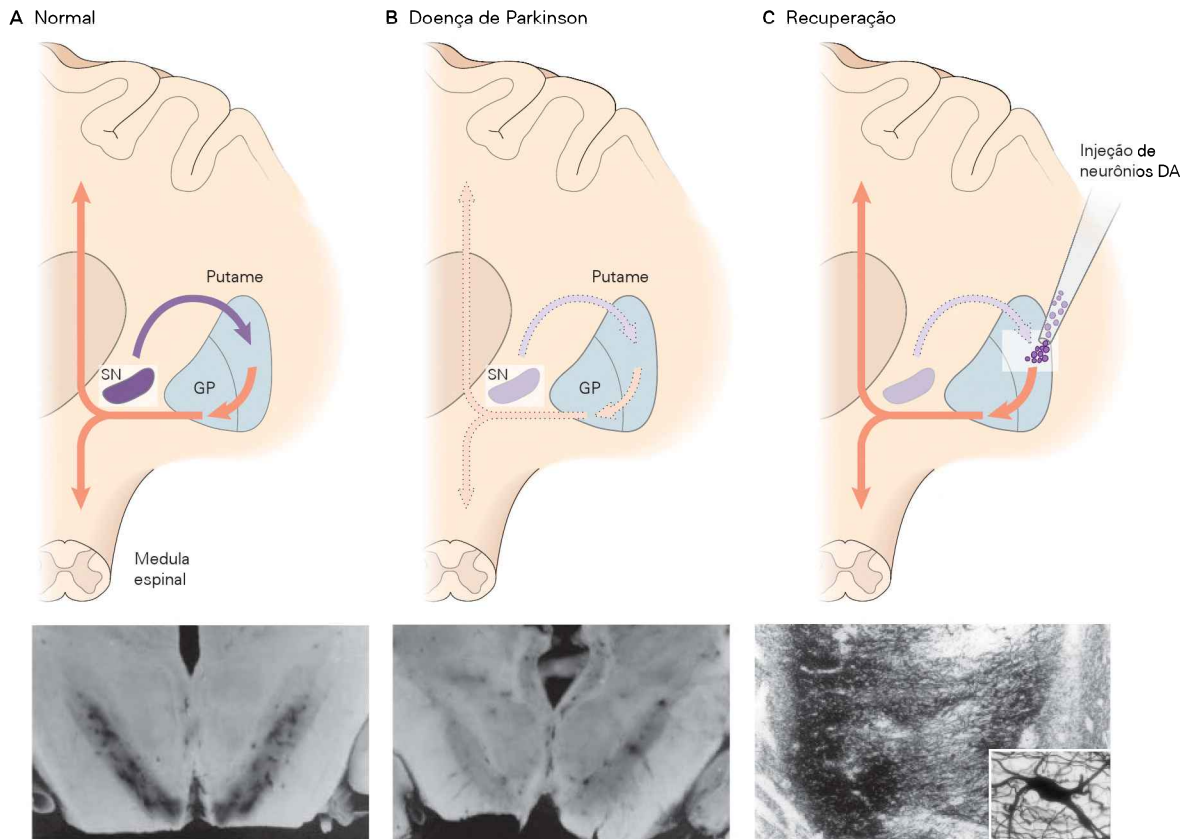



Figura 57-14 A perda de neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson pode ser tratada pelo transplante de células embrionárias no putame.

A. No encéfalo saudável, projeções dopaminérgicas da substância negra (**SN**) inervam o putame, que, por sua vez, ativa neurônios no globo pálido (**GP**). Eferências do pálido para o encéfalo e para a medula espinal facilitam o movimento. A imagem na parte inferior da figura mostra neurônios dopaminérgicos, ricos em melanina, na substância negra em humanos.

B. Na doença de Parkinson, a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra priva as vias putame-globo pálido de sua estimulação. A imagem na parte inferior mostra a ausência quase total de neurônios dopaminérgicos, ricos em melanina, na substância negra de um indivíduo com doença de Parkinson.

C. A injeção direta de neurônios dopaminérgicos embrionários no putame reativa as vias de saída para o globo pálido. A imagem na parte inferior mostra a expressão de tirosina hidroxilase nos corpos celulares e nos axônios de neurônios dopaminérgicos mesencefálicos embrionários, transplantados no putame de um paciente humano. (Imagem reproduzida, com permissão, de Kordower et al., 2000.)

Essa tecnologia foi aperfeiçoada recentemente pela reprogramação molecular de fibroblastos da pele para criar células-tronco pluripotentes induzidas (TPi) (Figura 57-15). Essas células TPi têm uma vantagem distinta sobre as CTEs: sua produção não requer o uso de embriões, ultrapassando, assim, efetivamente, o campo minado das preocupações práticas, políticas e éticas que restringiam a pesquisa com CTEs humanas. Outra vantagem das células TPi é que podem ser geradas a partir das próprias células da pele de determinado paciente, evitando, assim, questões de incompatibilidade imunológica. Muitas barreiras ainda precisam ser vencidas antes que as células TPi possam ser utilizadas clinicamente na medicina regenerativa. Ainda assim, essas células já estão sendo utilizadas em triagens químicas para identificar compostos que se contraponham aos defeitos celulares subjacentes às doenças neurodegenerativas humanas.

A estimulação da neurogênese em regiões lesionadas pode contribuir para o restabelecimento funcional

E se fosse possível, após uma lesão em adultos, estimular precursores neuronais endógenos para produzir neurônios capazes de substituir aqueles que foram perdidos? Dois achados recentes sugerem que essa possibilidade não está tão distante de ser alcançada.

Primeiro, precursores neurais capazes de formar neurônios em cultura foram isolados de muitas partes do sistema nervoso adulto, incluindo o córtex cerebral e a medula espinal, embora a neurogênese no adulto normalmente seja confinada ao bulbo olfatório e ao hipocampo. Essa observação dos destinos celulares levou à ideia de que, no adulto, a neurogênese ocorre em nichos especializados, que contêm fatores locais permissivos.

Segundo, a produção de novos neurônios pode ser estimulada por lesão traumática ou isquêmica (ou os chamados "derrames"), mesmo em áreas como o córtex cerebral ou a medula espinal, onde a neurogênese normalmente não ocorre. Entretanto, o fato de que a recuperação após uma lesão causada por acidente vascular encefálico é deficiente demonstra que a neurogênese compensatória espontânea é insuficiente para o reparo do tecido. Em animais experimentais, a neurogênese induzida por lesão é aumentada pela administração de fatores de crescimento, que promovem a produção de neurônios a partir de células progenitoras cultivadas. Se tais intervenções puderem ser adaptadas para seres humanos, o espectro de neurônios que podem ser substituídos será bastante aumentado.

O transplante de células não neuronais ou de suas células progenitoras pode melhorar a função neuronal

Outras células, além dos neurônios, são perdidas após uma lesão encefálica. Entre as perdas mais profundas, estão aquelas dos oligodendrócitos, as células que formam a

Figura 57-15 Fibroblastos de um indivíduo com esclerose lateral amiotrófica podem ser reprogramados para gerar neurônios motores espinais. Fibroblastos da pele humana são utilizados para gerar células-tronco pluripotentes induzidas (**TPi**), que podem, então, ser direcionadas para um destino de neurônio motor pela exposição a ácido retinoico e sinais *hedgehog**. As imagens à direita mostram (da parte superior para a inferior) fibroblastos cultivados, um agrupamento de células TPi e neurônios motores diferenciados expressando fatores de transcrição nuclear característicos (em **verde**) e proteínas axonais (em **vermelho**). (Imagens celulares reproduzidas, com permissão, de C. Henderson, H. Wichterle, G. Croft e M. Weygandt.)

Paciente com esclerose lateral amiotrófica

Fibroblastos coletados da pele

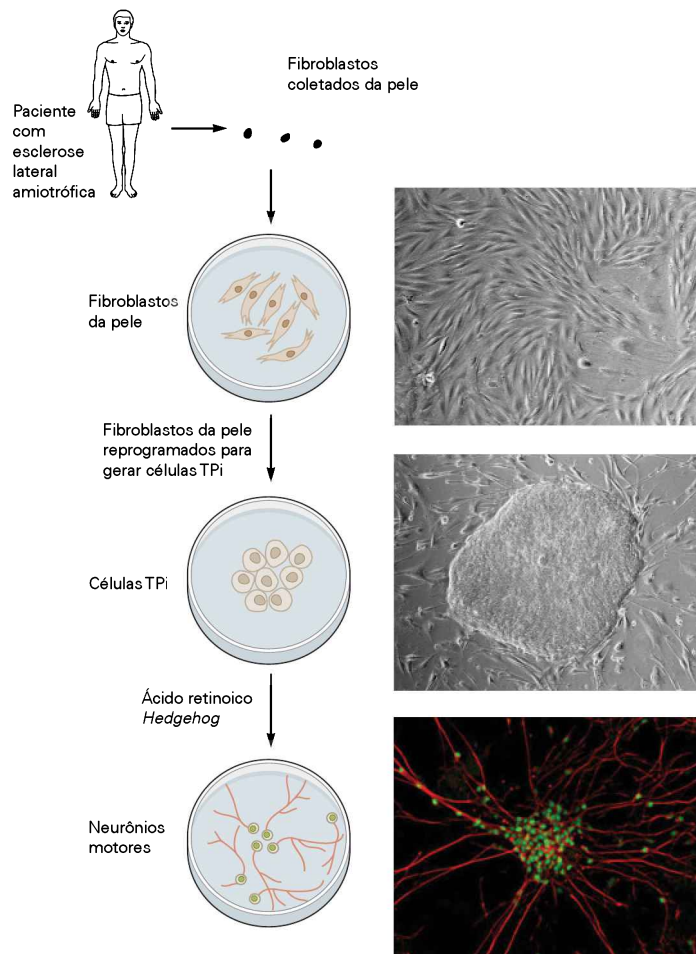
Fibroblastos da pele

Fibroblastos da pele reprogramados para gerar células TPi

Células TPi

Ácido retinoico *Hedgehog*

Neurônios motores

* N. de T. *Hedgehog* são proteínas sinalizadoras, com papel importante na organogênese dos vertebrados.

bainha de mielina ao redor dos axônios centrais. A perda da mielina continua por um bom tempo após a lesão traumática e contribui para a perda progressiva de função dos axônios que podem não ter sofrido lesão diretamente.

Embora o encéfalo e a medula espinal de adultos sejam capazes de gerar novos oligodendrócitos e substituir a mielina perdida, essa linha de produção celular em muitos casos é insuficiente para restaurar a função. Uma vez que diversas doenças neurológicas comuns, em especial a esclerose múltipla, são acompanhadas por um profundo estado de desmielinização, há um grande interesse em fornecer ao sistema nervoso precursores adicionais de oligodendrócitos, com a finalidade de aumentar a remielinização.

Células-tronco neurais, progenitores multipotentes, CTEs e células TPi podem originar não apenas neurônios, mas também células não neurais, incluindo oligodendrócitos e seus precursores diretos. De fato, atualmente, CTEs humanas estão sendo canalizadas para a produção de células progenitoras de oligodendrócitos e implantadas nas medulas espinais de animais experimentais lesionados. Células transplantadas que se diferenciam em oligodendrócitos aumentam a remielinização e melhoram bastante a capacidade locomotora de animais experimentais (Figura 57-16).

A restauração da função é o objetivo das terapias regenerativas

Precisa-se ter em mente que os esforços para substituir neurônios centrais ou estimular a regeneração de seus axônios seriam de pouca utilidade se esses axônios fossem incapazes de estabelecer sinapses funcionais com suas células-alvo. As mesmas questões fundamentais que são levantadas acerca da regeneração axonal em adultos aplicam-se, assim, à sinaptogênese: ela pode ocorrer? Se não pode, por que não?

Tem sido difícil abordar tais questões, pois a regeneração axonal que se segue a uma lesão induzida experimentalmente em geral é tão incipiente que os axônios nunca alcançam os campos apropriados de seus alvos. Vários dos estudos discutidos anteriormente neste capítulo, no entanto, oferecem esperanças de que a formação de sinapses seja possível dentro do denso neurópilo adulto. De fato, os ramos dos axônios que se regeneram após uma lesão podem estabelecer sinapses com alvos próximos. Por exemplo, Aguayo e colaboradores descobriram que os axônios da retina eram capazes de crescer novamente na direção do colículo superior quando canalizados por um nervo periférico transplantado dentro do nervo óptico (Figura 57-17A). De forma notável, pode-se observar que alguns neurônios do colículo disparavam potenciais de ação quando o olho era iluminado, mostrando que haviam sido restabelecidas conexões sinápticas funcionais (Figura 57-17B).

Do mesmo modo, neurônios que surgem endogenamente ou são implantados de maneira experimental podem formar e receber sinapses, levantando a possibilidade de que os comportamentos possam ser restaurados. Assim, há razões para acreditar que, se axônios lesionados podem ser induzidos a se regenerar, ou novos neurônios podem ser fornecidos para substituir neurônios perdidos, eles poderão conectar-se de modo a ajudar a restaurar funções e comportamentos perdidos.

Visão geral

Axônios podem regenerar e formar novas sinapses após uma lesão, mas a regeneração é muito mais ampla e efetiva em axônios periféricos que em axônios centrais. Estudos recentes têm identificado diversos fatores-chave que limitam a regeneração dos axônios centrais, incluindo suprimento

Normal

Desmielinização

Remielinização

Figura 57-16 Restauração da mielinização no sistema nervoso central pelo transplante de células-tronco oligodendrocíticas. Em experimentos com roedores com axônios desmielinizados, transplantes de células precursoras de oligodendrócitos podem restaurar a mielinização para um nível próximo do normal. Secções transversais de sistemas nervosos centrais são mostradas nas imagens à direita. (Adaptada, com permissão, de Franklin e ffrench-Constant, 2008.)

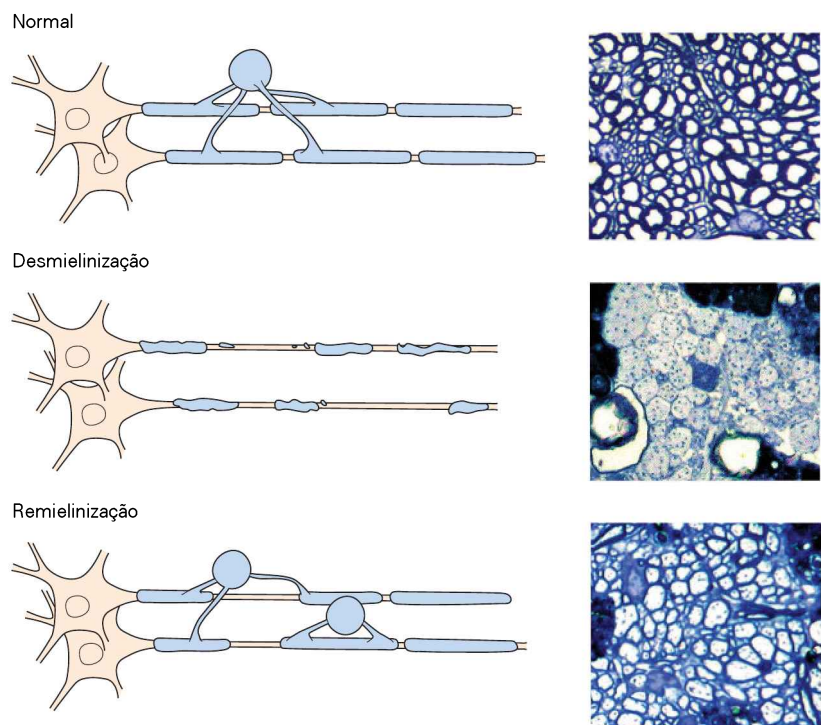
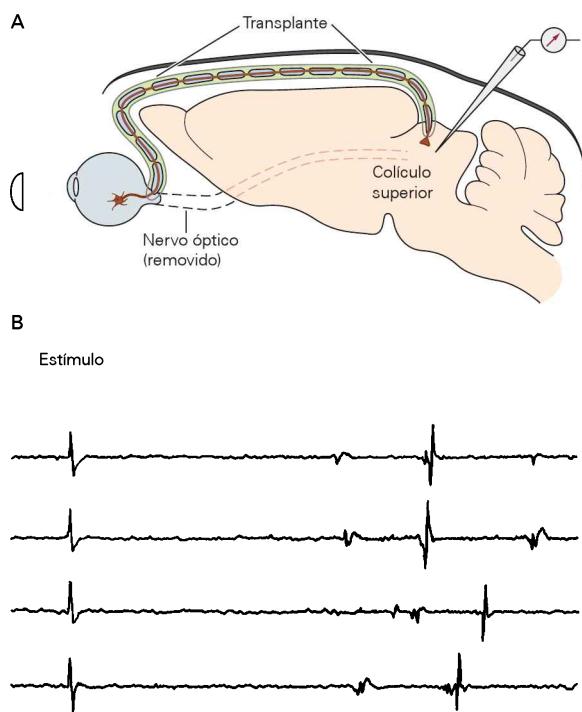



Figura 57-17 Axônios de células ganglionares da retina regenerados no nervo óptico podem estabelecer sinapses funcionais. (Reproduzida, com permissão, de Keirstead et al., 1989.)
A. Um segmento de nervo óptico foi removido de um rato adulto, e um segmento de nervo ciático foi transplantado em seu lugar. A outra extremidade do nervo ciático foi ligada ao colículo superior. Alguns axônios de células ganglionares da retina regeneraram no nervo ciático e entraram no colículo superior.
B. Após os axônios dos neurônios ganglionares da retina terem regenerado, foram feitos registros do colículo superior. Clarões de luz que estimulavam o olho eram capazes de gerar potenciais de ação nos neurônios do colículo, demonstrando que pelo menos alguns dos axônios que regeneraram haviam estabelecido sinapses funcionais.

insuficiente de fatores promotores do crescimento, vias repletas de fatores inibidores do crescimento, cicatrizes impenetráveis e uma relutância intrínseca dos axônios centrais adultos em crescer.

Esse é um conjunto desencorajador de obstáculos, mas pode-se esperar que a compreensão de tais obstáculos possibilite sua manipulação. Se isso puder ser feito, deverá ser possível estimular a regeneração após uma lesão e, assim, proporcionar a restauração funcional a muitos pacientes para os quais, atualmente, há pouca esperança.

Dada a complexidade do problema, talvez seja muito otimista esperar que uma única intervenção seja suficiente. Em vez disso, abordagens combinadas podem ser necessárias. Por exemplo, o tratamento com uma enzima que degrada proteoglicanos de condroitina na cicatriz glial é muito mais efetivo quando combinado com a administração de fatores neurotróficos. Do mesmo modo, pode ser necessário combinar a implantação de pontes celulares que promovem a regeneração com a administração de fármacos que neutralizam fatores inibidores que, de outro modo, fariam cessar o crescimento à medida que os axônios deixam essa ponte e penetram no neurópilo para estabelecer sinapses.

Outra consequência da lesão axonal e de muitas doenças neurodegenerativas é a morte de neurônios. Isso é particularmente sério porque, em muitas partes do encéfalo e da medula espinal, os neurônios com os quais se nasce são os únicos que se possui. Nesse aspecto, duas novas descobertas trazem esperança aonde antes havia muito pouca: a descoberta de que novos neurônios são produzidos e integrados em circuitos funcionais em umas poucas partes do encéfalo, e o conjunto de avanços tecnológicos que está permitindo que grande número de precursores neurais seja gerado para implantação.

Finalmente, não se pode evitar observar a relação entre a falha na regeneração após uma lesão e a estabilização das conexões que ocorre no final dos períodos críticos. A mielinização, que acontece principalmente no final de um período crítico, pode ter o efeito secundário de impedir rearranjos posteriores de larga escala das conexões sinápticas. Da mesma forma, os astrócitos podem não apenas nutrir as sinapses, mas também contribuir com proteoglicanos que limitam a capacidade dos axônios de alcançar novos alvos. Desse modo, será necessária cautela para assegurar que tratamentos direcionados a facilitar a recuperação após uma lesão não acabem promovendo a formação de circuitos mal-adaptativos.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Leituras selecionadas

Chen ZL, Yu WM, Strickland S. 2007. Peripheral regeneration. Annu Rev Neurosci 30:209–233.

Coleman M. 2005. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. Nat Rev Neurosci 6:889–898.

Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126:663–676.

Winkler C, Kirik D, Bjorklund A. 2005. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? Trends Neurosci 28:86–92.

Yiu G, He Z. 2006. Glial inhibition of CNS axon regeneration. Nat Rev Neurosci 7:617–627.

Referências

Aguayo AJ, David S, Bray GM. 1981. Influences of the glial environment on the elongation of axons after injury: transplantation studies in adult rodents. J Exp Biol 95:231–240.

Alilain WJ, Horn KP, Hu H, Dick TE, Silver J. 2011. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury. Nature 475:196–200.

Altman J. 1969. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. J Comp Neurol 137:433–457.

Altman J, Das GD. 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol 124:319–335.

Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, Stawicki S, Wu Y, Shatz C, Tessier-Lavigne M. 2008. PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration. Science 322:967–970.

Bareyre FM. 2008. Neuronal repair and replacement in spinal cord injury. J Neurol Sci 265:63–72.

Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. 2004. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. Nat Neurosci 7:269–277.

Bierowski B, Berek L, Adalbert R, Wagner D, Grumme DS, Addicks K, Ribchester RR, Coleman MP. 2004. Quantitative and qualitative analysis of Wallerian degeneration using restricted axonal labelling in YFP-H mice. J Neurosci Methods 134:23–35.

Bradbury EJ, McMahon SB. 2006. Spinal cord repair strategies: why do they work? Nat Rev Neurosci 7:644–653.

Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB. 2002. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. Nature 416:636–640.

Busch SA, Silver J. 2007. The role of extracellular matrix in CNS regeneration. Curr Opin Neurobiol 17:120–127.

Caroni P, Schwab ME. 1988. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. Neuron 1:85–96.

Carulli D, Laabs T, Geller HM, Fawcett JW. 2005. Chondroitin sulfate proteoglycans in neural development and regeneration. Curr Opin Neurobiol 15:116–120.

Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, et al. 2008. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science 321:1218–1221.

Dunnett SB, Bjorklund A, Lindvall O. 2001. Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? Nat Rev Neurosci 2:365–369.

Elsaesser R, Paysan J. 2007. The sense of smell, its signaling pathways, and the dichotomy of cilia and microvilli in olfactory sensory cells. BMC Neurosci (Suppl 3):S1.

Ferretti P, Zhang F, O'Neill P. 2003. Changes in spinal cord regenerative ability through phylogenesis and development: lessons to be learnt. Dev Dyn 226:245–256.

Ferri A, Sanes JR, Coleman MP, Cunningham JM Kato AC. 2003. Inhibiting axon degeneration and synapse loss attenuates apoptosis and disease progression in a mouse model of motoneuron disease. Curr Biol 13:669–673.

Franklin RJ, French-Constant C. 2008. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat Rev Neurosci 9:839–855.

Galtrey CM, Fawcett JW. 2007. The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. Brain Res Rev 54:1–18.

Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, Takao K, Miyakawa T, Yamaguchi M, Mori K, Ikeda T, Itohara S, Kageyama R. 2008. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. Nat Neurosci 10:1153–1161.

Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, Steward O. 2005. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. J Neurosci 25:4694–4705.

Keirstead SA, Rasminsky M, Fukuda Y, Carter DA, Aguayo AJ, Vidal-Sanz M. 1989. Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. Science 246:255–257.

Kordower J, Sortwell C. 2000. Neuropathology of fetal nigra transplants for Parkinson's disease. Prog Brain Res 127:333–344.

Lee JK, Chan AF, Luu SM, Zhu Y, Ho C, Tessier-Lavigne M, Zheng B. 2009. Reassessment of corticospinal tract regeneration in Nogo-deficient mice. J Neurosci 29:8649–8654.

Liu BP, Cafferty WB, Budel SO, Strittmatter SM. 2006. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1593–1610.

Liu K, Tedeshi A, Park KK, He Z. 2011. Neuronal intrinsic mechanisms of axon regeneration. Annu Rev Neurosci 34:131–152.

Lois C, Alvarez-Buylla A. 1994. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. Science 264: 1145–1148.

Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. 2000. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. Nature 405:951–955.

Maier IC, Schwab ME. 2006. Sprouting, regeneration and circuit formation in the injured spinal cord: factors and activity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1611–1634.

Schwab ME, Thoenen H. 1985. Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. J Neurosci 5:2415–2423.

Schwegler G, Schwab ME, Kapfhammer JP. 1995. Increased collateral sprouting of primary afferents in the myelin-free spinal cord. J Neurosci 15:2756–2767.

Smith PD, Sun F, Park KK, Cai B, Wang C, Kuwako K, Martinez--Carrasco I, Connolly L, He Z. 2009. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration in vivo. Neuron 64:617–623.

Sohur US, Emsley JG, Mitchell BD, Macklis JD. 2006. Adult neurogenesis and cellular brain repair with neural progenitors, precursors and stem cells. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1477–1497.

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131:861–872.

Takahashi K, Yamanaka S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126:663–676.

Tavazoie M, Van der Verken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, Garcia-Verdugo JM, Doetsch F. 2008. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. Cell Stem Cell 3:279–288.

Thuret S, Moon LD, Gage FH. 2006. Therapeutic interventions after spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 7:628–643.

Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O, Jaenisch R. 2008. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 105:5856–5861.

Yiu G, He Z. 2006. Glial inhibitors and intracellular signaling mechanisms. Nat Rev Neurosci 7:617–627.

Zhao C, Deng W, Gage FH. 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 132:645–660.

Zhou FQ, Snider WD. 2006. Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1575–1592.

58

Diferenciação sexual do sistema nervoso

POUCAS PALAVRAS SÃO TÃO CARREGADAS DE SIGNIFICADO como a palavra "sexo". A atividade sexual é uma necessidade biológica e uma grande preocupação humana. As diferenças físicas entre homens e mulheres, que constituem a base do reconhecimento dos parceiros e da reprodução, são evidentes, e suas origens no desenvolvimento são bem compreendidas. Todavia, pouco se sabe sobre as diferenças comportamentais entre os sexos. Em muitos casos, sua própria existência é controversa, e as origens daqueles comportamentos que foram claramente demonstrados permanecem incertas.

Neste capítulo, primeiro são brevemente resumidas as bases embrionárias das diferenças sexuais. Depois, são discutidas com maior profundidade as diferenças comportamentais entre os dois sexos, com foco naquelas diferenças ou nos dimorfismos cujas bases neurobiológicas foram bem demonstradas. Esses dimorfismos incluem respostas fisiológicas (ereção, lactação), respostas envolvendo motivação (comportamento maternal) e comportamentos mais complexos (identidade de gênero). Na análise desses dimorfismos, serão discutidas três questões.

Primeiro, qual é a origem genética das diferenças sexuais? Machos e fêmeas da espécie humana têm 23 pares completos de cromossomos, e somente um difere entre os sexos. As fêmeas possuem um par de cromossomos X, portanto são "XX", enquanto os machos têm um cromossomo X pareado com um cromossomo Y (XY). Os outros 22 pares de cromossomos, chamados de *autossômicos*, são compartilhados entre machos e fêmeas. Assim, será visto que alguns determinantes genéticos surgem da presença do cromossomo Y, enquanto outros advêm de padrões sexo-específicos de expressão de genes autossômicos, os quais exercem seu impacto durante o desenvolvimento.

Segundo, como essas diferenças nos genes e na expressão desses genes resultam nas diferenças cerebrais entre homens e mulheres? Será visto que os principais intermediários são os hormônios sexuais, um conjunto de esteroides que inclui a testosterona e o estrogênio. Esses hormônios atuam durante a embriogênese, bem como após o nascimento, a princípio organizando o desenvolvimento físico das genitálias e de regiões encefálicas e, mais tarde, ativando determinadas respostas fisiológicas e comportamentais. A regulação hormonal é especialmente complexa, uma vez que o sistema nervoso, que é profundamente influenciado pelos esteroides sexuais, também controla a síntese desses hormônios. Essa alça de retroalimentação pode ajudar a explicar como o ambiente externo, que inclui os fatores sociais e culturais, pode moldar o dimorfismo sexual no âmbito neural.

Por fim, quais são as diferenças neurais cruciais que resultam nos comportamentos sexualmente dimórficos?

Diferenças morfológicas e moleculares evidentes entre o cérebro de homens e o de mulheres vêm sendo encontradas. Essas diferenças indicam que os circuitos neurais diferem entre os sexos, e, em alguns casos, essas distinções na conectividade estão diretamente relacionadas a diferenças comportamentais. De qualquer modo, os comportamentos sexualmente dimórficos parecem resultar do uso diferencial dos mesmos circuitos básicos.

Antes de prosseguir, deve-se definir o uso de duas palavras que são comumente confundidas uma com a outra: *sexo* e *gênero*. Para descrever diferenças biológicas entre homens e mulheres, a palavra *sexo* é usada de três maneiras. Primeiro, o *sexo anatômico*, que se refere às diferenças evidentes, que incluem as diferenças na genitália externa, bem como as outras características sexuais, como a distribuição dos pelos no corpo. Segundo, o *sexo gonadal*, que está relacionado com a presença de gônadas masculinas ou femininas, ou seja, os testículos ou ovários. Por fim, o *sexo cromossômico*, que está relacionado com a distribuição dos cromossomos sexuais entre as fêmeas (XX) e os machos (XY).

Enquanto *sexo* é um termo biológico, o termo *gênero* abrange um conjunto de comportamentos sociais e estados mentais que geralmente diferencia machos e fêmeas. O *papel do gênero* é o conjunto de comportamentos e manifestações sociais que é distribuído normalmente de uma forma sexualmente dimórfica dentro da população. As preferências pelos brinquedos na infância, bem como as vestimentas, são exemplos do papel do gênero que pode distinguir machos e fêmeas. A *identidade de gênero* é o sentimento de pertencer à categoria do sexo masculino ou feminino. É importante ressaltar que a identidade de gênero é distinta da *orientação sexual*, que está relacionada com a atração erótica exibida por membros de um ou de outro sexo.

O gênero e a orientação sexual são determinados geneticamente? Ou são construções sociais moldadas por expectativas culturais e experiências pessoais? Como os exemplos neste capítulo irão ilustrar, ainda se está longe de desvendar a contribuição dos genes e do ambiente em tais fenômenos complexos. No entanto, reconhecer que os genes e as experiências vividas interagem para definir os circuitos neurais permite ensaiar respostas mais realistas para essas perguntas do que as formuladas no passado, tendo seus propositores sido constrangidos pela visão simplista de que os genes e as experiências atuam mutuamente de forma exclusiva.

Genes e hormônios determinam as diferenças físicas entre machos e fêmeas

O sexo cromossômico orienta a diferenciação gonadal do embrião

A determinação do sexo é o processo embrionário pelo qual os cromossomos sexuais direcionam a diferenciação do sexo gonadal dos animais. Surpreendentemente, alguns aspectos fundamentais desse processo diferem dentro do reino animal e mesmo entre os vertebrados. Contudo, na maioria dos mamíferos, incluindo os seres humanos, um genótipo XY direciona a diferenciação embrionária da gônada em testículos, enquanto o genótipo XX leva à diferenciação ovariana. A produção dos hormônios pelos testículos e ovários subsequentemente orienta a diferenciação sexual do sistema nervoso e do resto do corpo.

É a presença do cromossomo Y, e não a falta de um segundo cromossomo X, que é o determinante fundamental da diferenciação do sexo masculino. Isso foi primeiro evidenciado com o nascimento raro de indivíduos com dois ou mesmo três cromossomos X e um cromossomo Y (XXY ou XXXY). Esses indivíduos são homens que exibem traços masculinos típicos. De fato, as células de fêmeas não apresentam dois cromossomos X ativos. No início do desenvolvimento embrionário, um dos dois cromossomos X das células das fêmeas é escolhido para ser aleatoriamente inativado, e a transcrição de seus genes consequentemente é silenciada. Assim, tanto as células dos machos quanto as das fêmeas apresentam somente um cromossomo X ativo, e as células dos machos possuem também um cromossomo Y.

A atividade de determinação sexual exercida pelo cromossomo Y é codificada pelo gene *SRY* (de *sex-determining region on Y*, região do cromossomo Y determinante do sexo), cuja ação é necessária para a masculinização das gônadas embrionárias (Figura 58-1). A inativação ou a deleção do gene *SRY* induz uma reversão sexual completa: os indivíduos são cromossomicamente machos (XY), mas externamente indistinguíveis das fêmeas. Por outro lado, em casos raros, o gene *SRY* pode ser translocado para outro cromossomo (o cromossomo X ou um autossomo) durante a espermatogênese. Assim, tais espermatozoides podem fertilizar óvulos e produzir indivíduos que são cromosso-

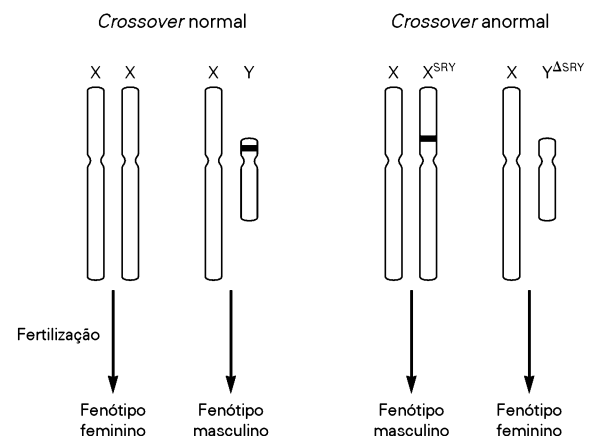



Figura 58-1 O papel do gene *SRY* na determinação do sexo em seres humanos. *SRY*, o *locus* da determinação sexual (**domínio azul**), encontra-se na região não homóloga do braço curto do cromossomo Y. A presença do *SRY* é determinante para a diferenciação dos machos em muitos mamíferos, incluindo primatas e muitos roedores. Normalmente, um espermatozoide contendo X ou Y fertiliza um ovócito para gerar uma fêmea XX ou um macho XY, dando origem a um fenótipo sexual, que é concordante com o sexo cromossômico. Raramente, *SRY* transloca-se para o cromossomo X ou para um cromossomo autossômico (não mostrado aqui). Neste caso, os descendentes XX^{SRY} são fenotipicamente machos, enquanto os $XY^{\Delta SRY}$ (Δ indica uma deleção no gene) são fenotipicamente fêmeas. (Modificada, com permissão, de Wilhelm, Palmer e Koopman, 2007.)

micamente fêmeas (XX), mas externamente machos. Entretanto, esses machos XX com reversão sexual são inférteis, pois muitos genes necessários para produzir um esperma funcional estão localizados no cromossomo Y.

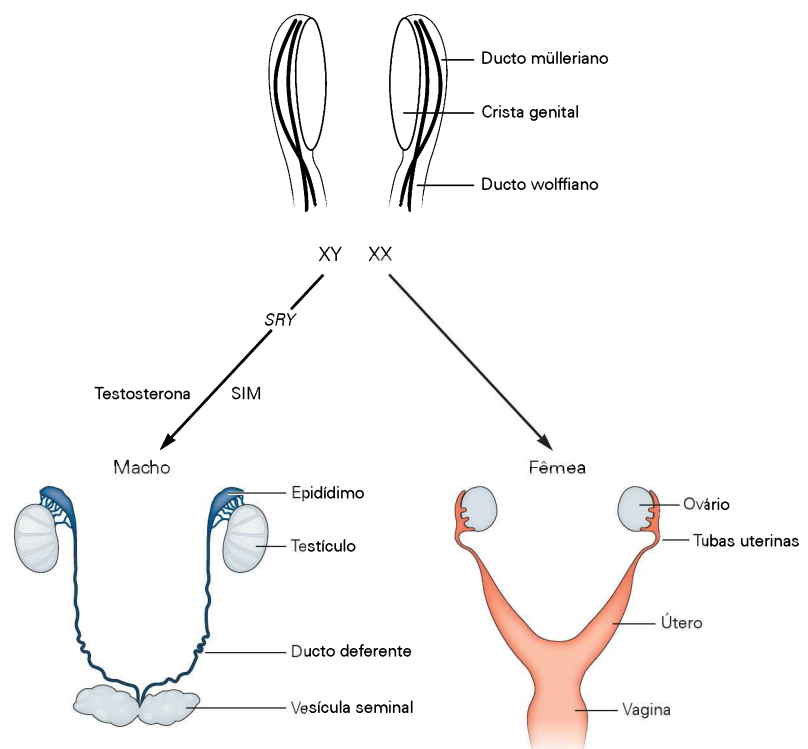
Como o gene *SRY* instrui as gônadas indiferenciadas a se desenvolverem em testículos? O programa de diferenciação do sexo feminino parece ser o modo-padrão; genes primários moldam o corpo e as gônadas e desenvolvem assim as características específicas das fêmeas. O gene *SRY* codifica um fator transcricional que induz a expressão de genes, alguns dos quais evitam a execução do programa-padrão e iniciam o processo de diferenciação das gônadas masculinas. Um dos alvos mais bem estudados do fator de transcrição SRY é outro fator de transcrição, SOX9, o qual é necessário para a diferenciação dos testículos. Por sua vez, SOX9 ativa uma variedade de genes necessários para a formação das células de Sertoli dos testículos. Assim, SRY inicia uma cascata de tradução gênica que resulta no desenvolvimento das gônadas masculinas.

As gônadas sintetizam os hormônios que promovem a diferenciação sexual

O conteúdo cromossômico do embrião direciona a diferenciação sexual das gônadas, e, por sua vez, as gônadas determinam as características sexuais específicas do sistema nervoso e do resto do corpo. Essa ação das gônadas se dá pela secreção de hormônios. Os hormônios gonadais têm dois papéis principais. Seu papel no desenvolvimento é tradicionalmente chamado de *organizacional*, pois os efeitos iniciais dos hormônios no encéfalo e no resto do corpo levam a aspectos importantes e em geral irreversíveis da diferenciação de células e tecidos. Mais tarde, alguns desses hormônios desencadeiam respostas fisiológicas e comportamentais. Essas influências, geralmente denominadas *ativadoras*, são reversíveis.

Um exemplo do papel organizacional dos hormônios gonadais é observado na diferenciação das estruturas que conectam as gônadas com a genitália externa. Nos machos, o ducto wolffiano dá origem ao vaso deferente, à vesícula seminal e ao epidídimo. Nas fêmeas, o ducto mülleriano diferencia-se em tuba uterina, útero e vagina (Figura 58-2). Inicialmente, os embriões de ambos os sexos, feminino (XX) e masculino (XY), possuem os ductos wolffiano e mülleriano. Nos machos, os testículos em desenvolvimento secretam um hormônio proteico, a substância inibidora mülleriana (SIM), e um hormônio esteroide, a testosterona. A SIM induz a regressão do ducto mülleriano, e a testosterona leva o ducto wolffiano a se diferenciar em seus derivados maduros. Nas fêmeas, a ausência de SIM permite que o ducto mülleriano se diferencie em seus derivados adultos, e a ausência de testosterona circulante provoca a reabsorção do ducto wolffiano. Portanto, o cromossomo Y interfere no programa-padrão feminino e gera as gônadas masculinas, que, por sua vez, secretam os hormônios que substituem o programa-padrão feminino de diferenciação das genitálias.

A ação da SIM está basicamente restrita à vida embrionária, mas os hormônios esteroides exercem seus efeitos ao longo da vida – isto é, eles têm um papel ativador, bem como um papel organizacional. Todos os hormônios esteroides derivam do colesterol (Figura 58-3). Os esteroides sexuais podem ser divididos nos androgênios, que geralmente estimulam as características masculinas, e nos estrogênios e na progesterona, que promovem as características femininas. Os testículos produzem principalmente o androgênio testosterona, enquanto os ovários produzem

Figura 58-2 Diferenciação sexual da genitália interna. Os embriões de ambos os sexos desenvolvem cristas genitais bilaterais, que podem se diferenciar tanto em testículos como em ovários. Os ductos müllerianos podem se diferenciar em tubas uterinas, útero e vagina, enquanto os ductos wolffianos podem se diferenciar em epidídimo, canal deferente e vesículas seminais. Nos embriões XY, a expressão do gene *SRY* na crista genital induz a diferenciação desse tecido em testículos e dos ductos wolffianos no resto da genitália interna do macho, enquanto os ductos müllerianos são reabsorvidos. Nos embriões XX, a ausência de *SRY* permite que as cristas genitais se desenvolvam em ovários e os ductos müllerianos se diferenciem no resto da genitália interna feminina; na ausência de testosterona circulante, os ductos wolffianos degeneram-se. (**SIM**, substância inibidora mülleriana.) (Modificada, com permissão, de Wilhelm, Palmer e Koopman, 2007.)

principalmente a progesterona e um estrogênio, o 17β-estradiol. O ciclo menstrual é um exemplo excelente do papel ativador do estrogênio e da progesterona.

Um olhar sobre as relações metabólicas entre os hormônios esteroides (Figura 58-3) revela uma surpresa. O hormônio feminino progesterona é o precursor do hormônio masculino testosterona, e a testosterona é o precursor direto do hormônio feminino 17β-estradiol. Dessa forma, as enzimas que convertem um hormônio no outro controlam não somente os níveis hormonais, mas também a "assinatura" (macho ou fêmea) do efeito hormonal. A aromatase, a enzima que converte testosterona em estradiol, está presente em níveis altos nos ovários, mas não nos testículos. A expressão diferencial da aromatase é a razão para o dimorfismo sexual dos níveis de testosterona e estrogênio na circulação. A aromatase também é expressa em várias regiões do encéfalo (Figura 58-4A), e acredita-se que muitos dos efeitos da testosterona nos neurônios ocorrem após sua conversão em estrogênio. A testosterona também

Figura 58-3 Biossíntese dos hormônios esteroides. O colesterol é o precursor de todos os hormônios esteroides e é convertido, por uma série de reações enzimáticas, em progesterona e testosterona. A testosterona ou androgênios relacionados são precursores obrigatórios de todos os estrogênios no corpo, uma conversão catalisada pela aromatase. A expressão das 5α-redutases em tecido-alvo converte a testosterona em di-hidrotestosterona, um androgênio.

é convertida pela enzima 5α-redutase em outro esteroide androgênio, a 5α-di-hidrotestosterona (DHT), em vários tecidos-alvo, incluindo a genitália externa. Nesses tecidos, a DHT é responsável pela indução das características masculinas secundárias, como os pelos na face e no corpo e o crescimento da próstata. Posteriormente, a DHT, ao longo da vida, torna-se responsável pela calvície masculina.

Como se pode imaginar, mutações nos genes que codificam as enzimas envolvidas na biossíntese dos hormônios esteroides resultam em graves consequências. Os fenótipos ilustram de modo notável os efeitos organizacionais e ativadores dos hormônios esteroides, bem como a dificuldade de se distinguir nitidamente entre os dois. Aqui são descritos três distúrbios (Tabela 58-1).

O primeiro distúrbio, a hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC), é uma deficiência genética na síntese de corticosteroides pelas glândulas suprarrenais, que resulta na produção em excesso de testosterona e androgênios relacionados. Essa condição é autossômica recessiva e ocorre uma vez em 10.000 a 15.000 nascidos vivos. Nas meninas que nascem com HSRC, os androgênios em excesso levam à masculinização da genitália externa, um processo chamado de *virilização*. A virilização reflete claramente o papel organizacional dos esteroides. Essa condição pode ser diagnosticada após o nascimento e resolvida por intervenção cirúrgica. O tratamento com corticosteroides reduz os níveis de testosterona, permitindo que essas mulheres passem pela puberdade e se tornem férteis.

Um segundo distúrbio genético, a deficiência da enzima 5α-redutase II, também pode afetar a diferenciação sexual (Tabela 58-1). Nos fetos masculinos, a 5α-redutase II é expressa em altos níveis no precursor da genitália externa, onde a enzima converte a testosterona circulante em DHT. A concentração local elevada de DHT viriliza a genitália externa. A deficiência clínica de 5α-redutase II é herdada de forma autossômica recessiva, e os machos apresentam, ao nascer, uma genitália externa ambígua (pouco virilizada) ou com aspecto feminino. Em muitos casos, portanto, pacientes do sexo cromossômico masculino (XY) com essa condição são erroneamente criados como mulheres até a puberdade, momento em que o grande aumento de testosterona na circulação viriliza de modo notável a genitália externa e estimula as características secundárias masculinas, como os pelos no corpo e o aumento da musculatura.

Os hormônios esteroides ligam-se a receptores específicos

O papel crítico dos receptores de esteroides no controle da diferenciação sexual é bem ilustrado nos pacientes com um terceiro distúrbio, a síndrome da insensibilidade androgênica completa, ou SIAC (Tabela 58-1). A testosterona, o estrogênio e a progesterona são moléculas hidrofóbicas capazes de difundir-se através das membranas celulares, entrando, assim, na corrente sanguínea e atingindo as células em vários órgãos, onde se ligam a receptores específicos intracelulares. Os receptores para esses hormônios são codificados por genes distintos, mas homólogos.

Um único gene codifica o receptor que se liga aos androgênios testosterona e DHT. Os receptores de androgênio ligam-se com aproximadamente três vezes mais afi-

Figura 58-4 A aromatase e os receptores de estrogênio são expressos em regiões específicas do encéfalo.

A. A enzima aromatase, que catalisa a conversão de testosterona em estrogênio (ver Figura 58-3), é expressa em discretas populações neuronais no cérebro. A aromatase marcada com uma proteína repórter (**azul**) em camundongos transgênicos é mostrada aqui em três planos coronais do encéfalo: em neurônios na área pré-óptica do hipotálamo (**1**), no núcleo do leito da estria terminal (**2**) e na amígdala medial (**3**). Essas áreas contêm neurônios sexualmente dimórficos que regulam o comportamento sexual, a agressão e o comportamento maternal. (Modificada, com permissão, de Wu et al., 2009.)

B. Esta secção sagital medial de um encéfalo de rato adulto mostra a ligação do estrogênio nas células em várias regiões hipotalâmicas, incluindo a área pré-óptica, a qual é sexualmente dimórfica. Além disso, a ligação do estrogênio é observada no septo, no hipocampo, na hipófise e no mesencéfalo. Outras áreas mais laterais, como a amígdala (não mostrada), também possuem receptores de estrogênio.

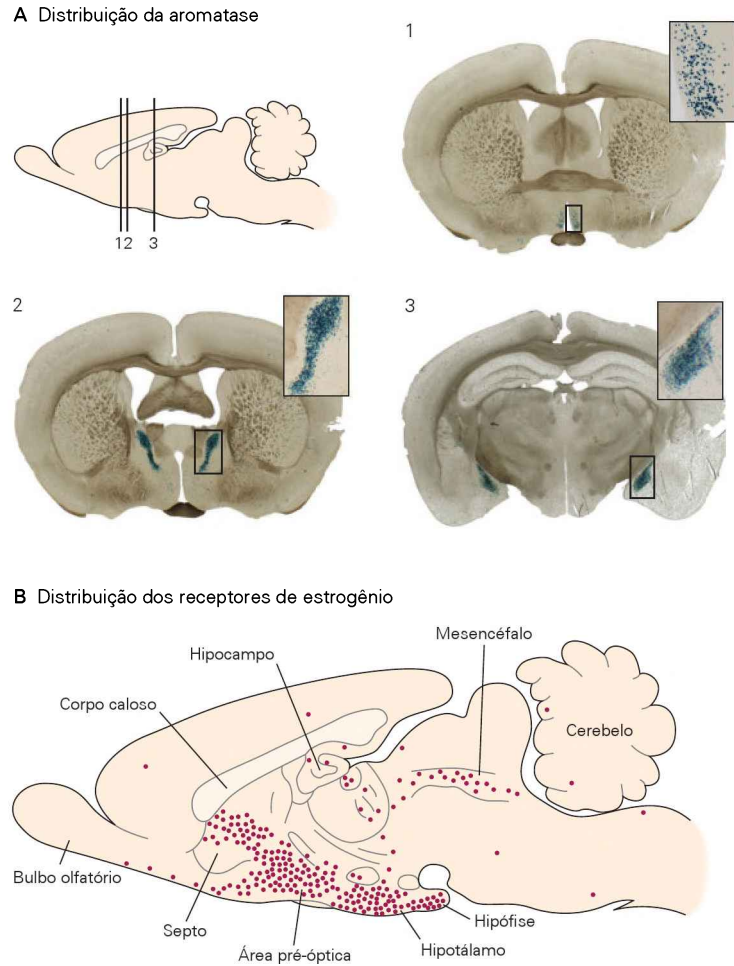



Tabela 58-1 Três síndromes clínicas que destacam o papel dos androgênios na masculinização em seres humanos

	Síndrome da insensibilidade androgênica completa (SIAC)	**Deficiência da 5α-redutase II**	**Hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC)**
Sexo cromossômico	XY	XY	XX
Bases moleculares	Os receptores de androgênios não funcionais reduzem as respostas aos androgênios circulantes	A deficiência da enzima 5α-redutase II prejudica a conversão de testosterona em 5α-di-hidrotestosterona (DHT) nos tecidos-alvo	A deficiência na síntese de corticosteroides resulta na produção em excesso de androgênios circulantes pela suprarrenal
Gônadas	Testículos	Testículos	Ovários
Derivados do ducto wolffiano	Vestígios	Presentes	Ausentes
Derivados do ducto mülleriano	Ausentes	Ausentes	Presentes
Genitália externa			
Ao nascer	Feminização	Feminização variável	Virilização variável
Após a puberdade	Feminização	Masculinização	Feminização
Identidade de gênero	Feminino	Feminino ou masculino	Feminino ou masculino
Preferência para parceiros sexuais	Homens	Homens ou mulheres	Homens ou mulheres

nidade à DHT do que à testosterona, resultando em uma potência maior da DHT. Existe também um único receptor para a progesterona (receptor de progesterona), enquanto dois genes codificam os receptores de estrogênio (receptores α e β de estrogênio). Os receptores de estrogênio estão presentes em muitos tecidos do corpo, incluindo o encéfalo (Figura 58-4B).

Essas proteínas receptoras são fatores de transcrição que se ligam a sítios específicos no genoma e modulam a transcrição de genes-alvo. Eles contêm várias regiões características, como um domínio de ligação ao hormônio, um domínio de ligação ao DNA e um domínio que modula a atividade transcricional do gene-alvo (Figura 58-5A). Os hormônios ativam a atividade transcricional por sua ligação aos receptores. Na ausência dos ligantes, os receptores ligam-se a complexos proteicos, os quais sequestram os receptores no citoplasma. Após a ligação dos hormônios aos receptores, estes se dissociam do complexo proteico e entram no núcleo, onde formam dímeros que se ligam a sequências elementares específicas nas regiões promotoras e estimuladoras do gene-alvo, modulando sua transcrição (Figura 58-5B).

Os pacientes com SIAC são cromossomicamente XY, mas são portadores de um alelo não funcional do receptor de androgênio ligado ao cromossomo X, eliminando, assim, as respostas celulares à testosterona e à DHT. Uma vez que a via de determinação sexual através do *SRY* permanece funcional, esses pacientes têm testículos. No entanto, por causa da sinalização dos hormônios androgênicos, os ductos wolffianos não se desenvolvem, os testículos não conseguem descer, e os órgãos genitais externos são feminizados. Na idade adulta, a maioria desses pacientes opta pela cirurgia de remoção dos testículos e pela suplementação hormonal apropriada para o sexo feminino.

A diferenciação sexual do sistema nervoso gera comportamentos sexualmente dimórficos

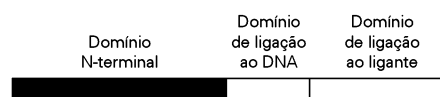
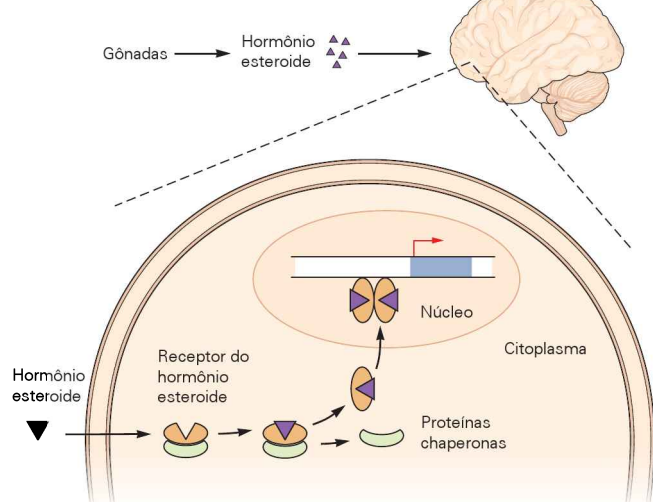
Os comportamentos sexo-específicos ocorrem porque o sistema nervoso difere entre machos e fêmeas. Essas diferenças surgem a partir de uma combinação de fatores genéticos, como os componentes das vias de determinação do sexo, com fatores ambientais, como as experiências sociais. Em muitos casos, tanto os fatores genéticos quanto os fatores ambientais agem por meio do sistema hormonal esteroide para "esculpir" o sistema nervoso. Muitos achados anatômicos de dimorfismo sexual foram documentados, incluindo diferenças no número e no tamanho dos neurônios em determinadas estruturas, bem como diferenças no padrão e no número das sinapses.

É um desafio rastrear a cadeia de causalidade dos fatores ambientais ou genéticos responsáveis pelo desenvolvimento dos dimorfismos neurais e vincular essas diferenças a comportamentos sexo-específicos. Nesta seção, são examinados alguns estudos com experimentação animal que fornecem uma ideia desse processo. Nas próximas seções, será discutido se mecanismos semelhantes medeiam comportamentos sexualmente dimórficos em seres humanos.

No entanto, antes de prosseguir, pode-se notar que as vias pelas quais os mecanismos cromossômicos de determinação do sexo estão ligados aos processos celulares de diferenciação sexual no sistema nervoso central variam amplamente entre as espécies. Nos insetos, as diferenças sexuais do comportamento são independentes da secreção

Figura 58-5 Os receptores dos hormônios esteroides e seu mecanismo de ação.

A. Os receptores clássicos dos hormônios esteroides são fatores transcricionais ativados por ligantes. Esses receptores apresentam um domínio N-terminal, que possui um domínio transativador transcricional, um domínio de ligação ao DNA e um domínio C-terminal de ligação ao ligante, que pode conter um domínio transativador transcricional adicional.

B. Os hormônios esteroides sexuais são hidrofóbicos e entram na circulação por difusão através da membrana plasmática das células esteroidogênicas nas gônadas. Eles entram nas células-alvo em tecidos distantes, como o encéfalo, após atravessarem a membrana plasmática, e, dentro das células, ligam-se a seus receptores. Os receptores dos hormônios esteroides estão no citoplasma das células responsivas aos hormônios, onde formam um complexo multiproteico com as proteínas chaperonas. Após a ligação dos hormônios, os receptores dissociam-se desse complexo, formado pelas proteínas chaperonas, e translocam-se para o núcleo. No núcleo, acredita-se que o complexo receptor-ligante ligue-se como um homodímero nos elementos responsivos ao hormônio para modular a transcrição dos genes-alvo. (Modificada, com permissão, de Wierman, 2007.)

hormonal das gônadas. Elas dependem exclusivamente de vias de determinação sexual presentes dentro dos neurônios. Esse modo de diferenciação sexual do encéfalo e do comportamento é particularmente bem entendido nas moscas-da-fruta. Nelas foi observado que a cascata de determinação sexual inicia a expressão de um fator transcricional codificado pelo gene *fruitless* (*fru*), que especifica todo o repertório dos comportamentos sexuais dos machos (Quadro 58-1).

Um circuito neural sexualmente dimórfico controla a função erétil

A medula espinal lombar de muitos mamíferos, inclusive dos seres humanos, contém um núcleo chamado de núcleo espinal do bulbocavernoso (NEB), um centro motor sexualmente dimórfico. Os neurônios motores desse núcleo inervam o músculo bulbocavernoso, que desempenha um papel importante nos reflexos penianos nos machos e nos movimentos vaginais nas fêmeas.

Nos ratos adultos, o NEB dos machos possui mais motoneurônios que o NEB das fêmeas. Além disso, os neurônios motores desse núcleo nos machos são maiores em tamanho e apresentam uma maior arborização dendrítica, com um aumento correspondente no número de sinapses que recebem. Assim como os neurônios motores, o músculo bulbocavernoso é maior em machos do que em fêmeas e está completamente ausente nas fêmeas de algumas espécies de mamíferos. Os neurônios motores no NEB também inervam o músculo levantador do ânus, que está envolvido no comportamento de cópula, e esse músculo também é maior em machos do que em fêmeas.

Como essas diferenças surgem? Inicialmente, o circuito não é sexualmente dimórfico. Ao nascer, ratos machos e fêmeas apresentam um número semelhante de neurônios no NEB e de fibras nos músculos bulbocavernoso e levantador do ânus. Contudo, nas fêmeas, durante o início do período pós-natal, muitos neurônios motores no NEB e fibras nos músculos levantador do ânus e bulbocavernoso

Quadro 58-1 O controle genético e neural do comportamento de acasalamento na mosca-da-fruta

Na presença das moscas-da-fruta fêmeas, os machos adultos dessa espécie realizam uma série de comportamentos essencialmente estereotipados que, em geral, culminam na cópula (Figura 58-6A). Esse ritual elaborado de corte dos machos é codificado por uma cascata de transcrição de genes no encéfalo e em órgãos sensoriais periféricos que masculiniza os circuitos neurais relacionados.

A determinação do sexo nas moscas, diferente da determinação nos vertebrados, não depende dos hormônios gonadais. Ela ocorre independentemente nas células por todo o corpo, ou seja, a diferenciação sexual do encéfalo e do resto do corpo é independente do sexo gonadal. Isso porque o cromossomo Y dos machos das moscas-da-fruta não possui o *locus* que determina o sexo. Em vez disso, o sexo é determinado pela proporção entre o número de cromossomos X e o número de cromossomos autossômicos (X:A). Uma razão de 1 determina a diferenciação do sexo feminino, ao passo que uma proporção de 0,5 determina a diferenciação do sexo masculino.

A razão X:A coordena uma cascata de transcrição de genes e um programa de processamentos de corte-junção alternativos, que promove a expressão de formas sexualmente específicas de dois genes, *doublesex* (*dsx*) e *fruitless* (*fru*). O gene *dsx* codifica um fator de transcrição que é essencial para a diferenciação sexual do sistema nervoso e do resto do corpo; a variação de seu processamento por corte-junção alternativo é responsável pelo desenvolvimento das características típicas dos machos e das fêmeas.

O gene *fru* codifica um conjunto de fatores de transcrição que são gerados a partir de numerosos promotores e processamentos de corte-junção alternativos. Nos machos, um determinado mRNA (fru^M) é traduzido em proteínas funcionais. Nas fêmeas, o processamento alternativo desse gene resulta na ausência de tais proteínas.

Machos geneticamente modificados que carregam um alelo fru^F, que pode sofrer corte-junção alternativo típico de fêmeas, apresentam diferenciação sexual essencialmente normal, dependente do gene *dsx*. Esses machos fru^F assemelham-se externamente aos machos selvagens. No entanto, a perda de Fru^M nesses animais abole o comportamento de corte nos machos. Esses dados indicam que Fru^M é necessário para o comportamento de corte e de cópula nos machos.

Por outro lado, as moscas fêmeas transgênicas que carregam um alelo fru^M exibem um comportamento de acasalamento dirigido às fêmeas, típico de machos selvagens, o que indica que fru^M é suficiente para inibir as respostas sexuais femininas e promover o acasalamento masculino.

Curiosamente, os machos fru^F não cortejam as fêmeas e, como as fêmeas selvagens, não rejeitam as tentativas de acasalamento dos machos selvagens ou das fêmeas fru^M. Da mesma forma, as fêmeas fru^M tentam acasalar tanto com as fêmeas fru^M quanto com as fêmeas selvagens. Esses dados sugerem que fru^M pode também especificar a preferência sexual ao parceiro, que, no caso dos machos selvagens, seria direcionada às fêmeas.

Nas fêmeas do tipo selvagem sem fru^M, as vias neurais são conectadas de tal forma que essas moscas exibem comportamentos sexualmente receptivos para com os machos. Quando grupos de machos fru^F (ou fêmeas fru^M) são alojados juntos, cortejam-se vigorosamente, muitas vezes se formando longas cadeias de moscas na tentativa de copular.

Para construir os circuitos relacionados com os rituais masculinos de corte, fru^M parece iniciar a diferenciação autonômica típica de células masculinas nos neurônios onde é expresso. Isso leva a um dimorfismo neuroanatômico evidente no número de células e nas projeções das várias classes específicas de neurônios (Figura 58-6B). Muitos neurônios que expressam fru^M não estão distribuídos de maneira dimórfica. Nesses neurônios, fru^M pode regular a expressão de classes específicas de genes, cujos produtos conduzem a um programa fisiológico e funcional específico masculino.

Os neurônios que expressam fru^M são necessários para o comportamento masculino de corte? Quando a transmissão sináptica é geneticamente bloqueada nesses

neurônios em machos adultos, todos os componentes do comportamento de corte são abolidos. Cabe lembrar que esses machos continuam a exibir os movimentos, o voo e outros comportamentos normais em resposta a estímulos visuais e olfatórios. Esses achados demonstram que *fru*[M] parece ser expresso nos neurônios que fazem parte do circuito neural que é essencial para e dedicado ao comportamento de corte nos machos.

A

Orientação → Contato → Vibração das asas → Lamber → Tentativa de cópula

B

Encéfalo do macho

Encéfalo da fêmea

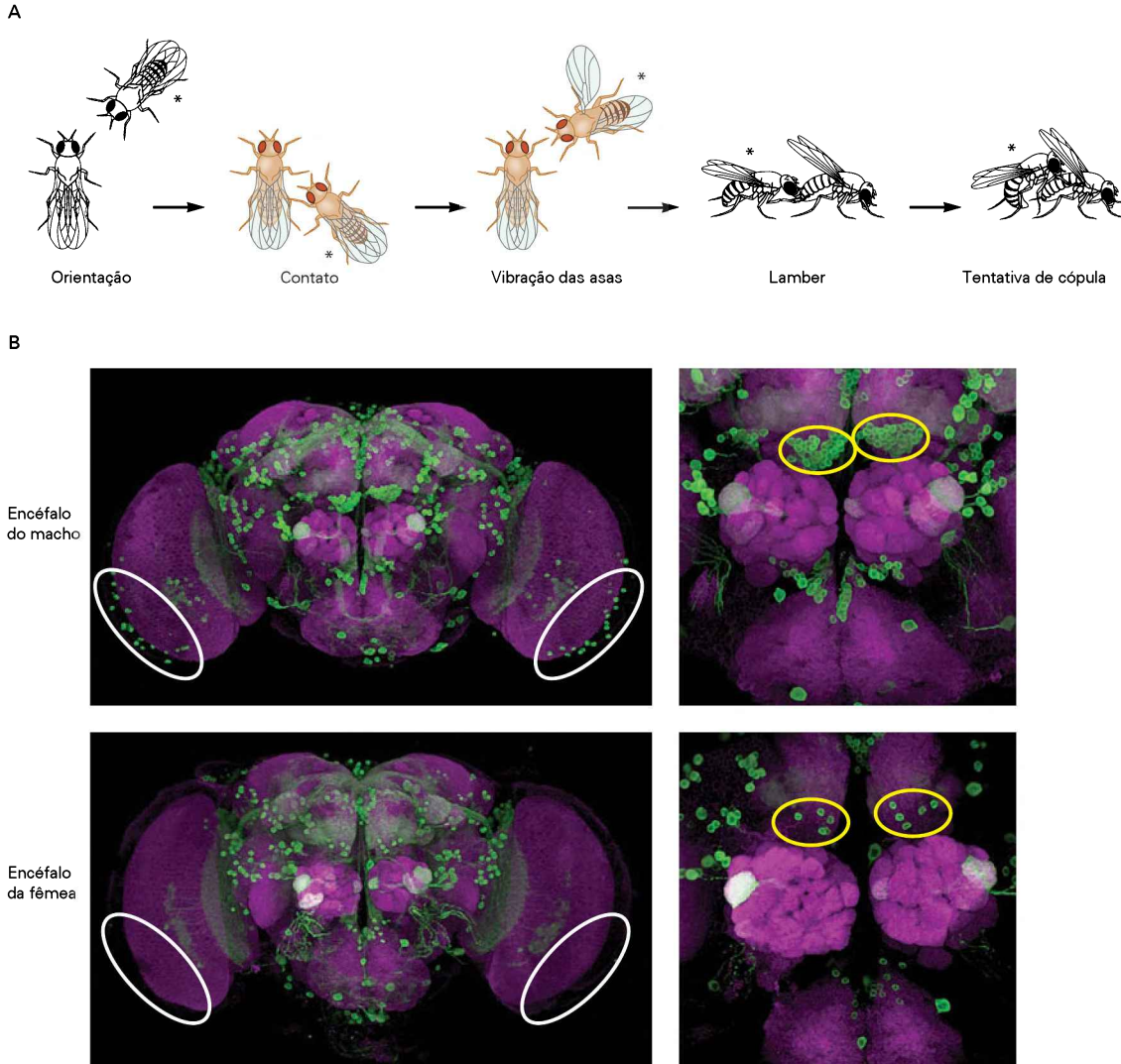



Figura 58-6 Controle do comportamento de corte nos machos da mosca-da-fruta.

A. O macho de *Drosophila melanogaster* (marcado com um asterisco) envolve-se em uma sequência estereotipada de comportamentos que culminam na tentativa de cópula. O macho dirige-se à fêmea e depois a toca com suas patas dianteiras. Isso é seguido pela extensão das asas dos machos e por um padrão espécie-específico de vibrações das asas, que comumente é conhecido como canção de corte. Se a fêmea da mosca é sexualmente receptiva, ela fica mais lenta e permite que o macho lamba sua genitália. A fêmea então abre a vagina, a fim de permitir que o macho inicie a cópula. Todas as etapas do ritual de acasalamento do macho requerem a expressão de uma variante do processamento por corte-junção sexo-específico do gene *fruitless* (*fru*). (Modificada, com permissão, de Greenspan e Ferveur, 2000.)

B. O gene *fru* codifica uma variante do processamento por corte-junção específico para machos que é necessária e suficiente para conduzir a maioria das etapas do ritual de acasalamento dos machos das moscas. A expressão de *fru* é visualizada utilizando-se uma proteína repórter fluorescente (**verde**) em moscas transgênicas. O conjunto de neurônios que expressam *fru* está presente no sistema nervoso central em quantidades comparáveis tanto em machos como em fêmeas. No entanto, existem diferenças neuroanatômicas na expressão de *fru* entre machos e fêmeas. Um conjunto de neurônios que expressam *fru* está presente nos lobos ópticos de machos (em uma área dentro das **elipses brancas**), mas está ausente nas regiões correspondentes no encéfalo das fêmeas. As duas regiões do lobo antenal do sexo masculino (áreas dentro das **elipses amarelas**) contêm cerca de 30 neurônios cada, enquanto cada região das fêmeas tem apenas 4 a 5 neurônios. (Modificada, com permissão, de Kimura et al., 2005.)

morrem. Assim, esse dimorfismo sexual origina-se não de uma geração especializada de células nos machos, mas sim de uma morte celular específica nas fêmeas.

A injeção perinatal de testosterona ou DHT pode impedir a morte de um número significativo desses neurônios e das fibras musculares nas fêmeas de rato. Por outro lado, o tratamento dos filhotes do sexo masculino com um antagonista do receptor de androgênio aumenta a morte dos neurônios e das fibras musculares. Dessa forma, em um nível mais profundo, o dimorfismo sexual parece resultar de uma preservação específica nos machos dos neurônios motores e das fibras musculares que morreriam na ausência do hormônio.

Onde a testosterona age para estabelecer esse dimorfismo estrutural? Ela atua basicamente como um fator de sobrevivência para os neurônios motores com as fibras musculares morrendo consequentemente por perderem sua inervação? Ou a testosterona age nos músculos induzindo a produção de um fator trófico, o qual promove a sobrevivência dos neurônios motores no NEB? Para responder essas questões, foram avaliadas as fibras musculares em ratos portadores de uma mutação nos receptores de androgênio (alelo *tfm*), os quais apresentam uma redução para 10% do normal na atividade dos ligantes endógenos. O gene para esse receptor reside no cromossomo X, por isso todos os machos que carregam o gene mutante em seu único cromossomo X são feminizados e estéreis. Em fêmeas heterozigotas, a situação é mais complicada. Conforme descrito anteriormente, um dos cromossomos X é aleatoriamente inativado em cada fêmea XX.

Portanto, fêmeas heterozigotas são mosaicos: algumas células expressam um alelo funcional dos receptores de androgênio e outras expressam o alelo mutante. Como cada fibra muscular tem muitos núcleos, as fêmeas heterozigotas expressam os receptores funcionais na maioria das fibras musculares bulbocavernosas. Já os neurônios motores têm um único núcleo; dessa forma, cada neurônio pode ser normal ou apresentar uma deficiência no receptor. Nesse contexto, se a ação protetora da testosterona ocorre basicamente nos neurônios, os receptores de androgênios funcionais precisam ser expressos nos neurônios, sendo então esperado que somente os neurônios motores no NEB que expressam os receptores de androgênios funcionais sobrevivam. Por outro lado, se a ação protetora da testosterona depende basicamente de uma ação sobre os músculos, então, para tal, os receptores precisam ser expressos apenas nos músculos, espera-se que os neurônios motores sobreviventes sejam uma mistura do tipo selvagem e mutante.

Na verdade, essa última situação ocorre, o que indica que a sobrevivência dos neurônios motores no NEB não depende da função autônoma dos receptores de androgênio dos neurônios. Em vez disso, esses neurônios recebem a sinalização trófica, dependente da ação dos androgênios nos músculos bulbocavernoso e levantador do ânus (Figura 58-7A). Essa sinalização pode ocorrer via fator neurotrófico ciliar (FNTC) ou uma molécula relacionada, uma vez que camundongos machos nocaute para os receptores de FNTC apresentam uma redução no número de neurônios no NEB, típica de fêmeas.

Os neurônios motores no NEB de machos e fêmeas também apresentam diferenças no tamanho. Os androgênios determinam as diferenças no número e no tamanho desses neurônios de maneiras distintas. Estudos com os mutantes *tfm* mostraram que os androgênios exercem um efeito organizacional durante os primeiros dias de vida por um efeito direto no músculo. Baixos níveis hormonais de androgênios durante esse período crítico induzem uma redução irreversível no número dos neurônios motores no NEB. Posteriormente, os androgênios atuam diretamente nos neurônios motores no NEB aumentando a extensão de sua arborização dendrítica. A redução da testosterona circulante, como ocorre após a castração, induz uma poda notável na arborização dendrítica. A suplementação de testosterona em ratos machos após a castração pode restaurar esse padrão dendrítico de ramificação (Figura 58-7B). Esse efeito persiste na vida adulta e é reversível, de modo que pode ser visto como uma influência ativadora. Portanto, os androgênios podem exercer efeitos diversos, até mesmo em um único tipo neuronal.

Um circuito neural sexualmente dimórfico controla a produção do canto nos pássaros

Várias espécies de pássaros canoros aprendem a vocalização específica da espécie, que é usada nos rituais de corte e demarcação de território (ver Capítulo 60). Um conjunto de núcleos encefálicos interconectados controla o aprendizado e a produção do canto dos pássaros (Figura 58-8A). Em algumas espécies de pássaros, ambos os sexos cantam, e a estrutura do circuito envolvido com a produção desses sons é similar entre machos e fêmeas. Em outras espécies, como o canário e o tentilhão-zebra, somente os machos cantam. Nessas espécies, vários núcleos relacionados com os sons são significativamente maiores nos machos do que nas fêmeas.

O desenvolvimento do dimorfismo sexual nos circuitos envolvidos com a produção do canto foi estudado em detalhes nos tentilhões-zebra. Nos machos adultos dessa espécie, o núcleo robusto do arquiestriado (RA) possui cinco vezes mais neurônios que o mesmo núcleo nas fêmeas. Além disso, as projeções aferentes do RA exibem um dimorfismo sexual impressionante – apenas o RA dos machos recebe projeções do centro vocal superior (HVC, de *high vocal center*) (Figura 58-8B). Essa diferença sexual no número de células e na conectividade do RA não é evidente até o nascimento, quando um grande número de neurônios do RA morre nas fêmeas e os axônios dos neurônios do HVC chegam ao RA nos machos.

Essas características anatômicas sexualmente dimórficas são reguladas por hormônios esteroides. Quando as fêmeas são suplementadas com estrogênio (ou com um androgênio capaz de sofrer ação da aromatase, como a testosterona) após a eclosão dos ovos, o número de neurônios no RA e seu padrão de terminação nervosa assemelham-se aos do sexo masculino. No entanto, a administração hormonal precoce às fêmeas jovens não é suficiente para masculinizar os núcleos envolvidos com o canto a um tamanho comparável àquele dos machos adultos, nem é suficiente para induzir o canto nas fêmeas. Para atingir essas funções,

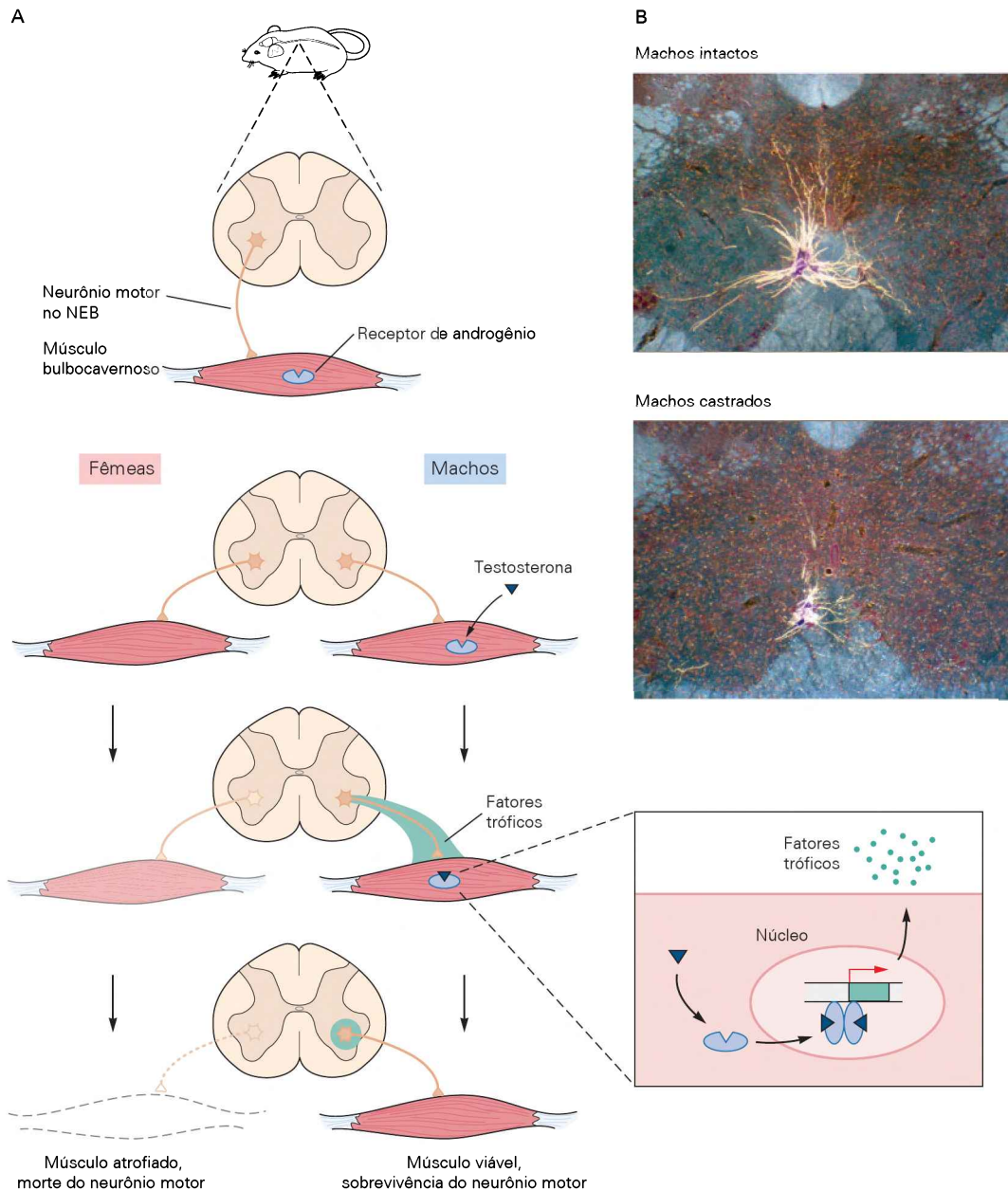



Figura 58-7 O dimorfismo sexual no núcleo espinal do músculo bulbocavernoso.

A. O núcleo espinal do bulbocavernoso (**NEB**) é encontrado na medula espinal lombar dos machos e das fêmeas, mas é muito reduzido nas fêmeas. Os neurônios motores no NEB estão presentes ao nascer em ambos os sexos. Contudo, nas fêmeas, a falta de testosterona circulante leva à morte desses neurônios, bem como de seus alvos musculares. Acredita-se que, nos machos, a testosterona circulante promova a sobrevivência dos alvos musculares, que expressam os receptores de androgênio. Em resposta à testosterona, os músculos produzem fatores tróficos para os neurônios do NEB que os inervam. É provável que esse fator de sobrevivência derivado do músculo seja o fator neurotrófico ciliar ou um membro relacionado da família das citocinas. Assim, a testosterona atua nas células musculares controlando a diferenciação sexual dos neurônios no NEB. (Reproduzida, com permissão, de Morris, Jordan e Breedlove, 2004.)

B. A ramificação dendrítica dos neurônios no NEB é regulada pela testosterona circulante em ratos machos adultos. Nos machos, é observada uma extensa arborização dendrítica na medula espinal (foto superior). O fato de que a arborização se encontra podada nos ratos machos adultos castrados (foto inferior) é evidência de que a ramificação dendrítica depende dos androgênios. No corte transversal da medula espinal, os neurônios no NEB, bem como seus dendritos, são marcados por um traçador retrógrado injetado no músculo. (Reproduzida, com permissão, de Cooke e Woolley, 2005.)

Figura 58-8 **O dimorfismo sexual no circuito envolvido com o canto dos pássaros.**

A. Os pássaros canoros possuem um circuito neural dedicado à produção e ao aprendizado do canto. Esse circuito é composto por componentes que contribuem de forma distinta para o aprendizado e para a produção do canto. Muitos desses componentes são sexualmente dimórficos em pássaros canoros em que apenas um sexo canta. Por exemplo, os machos dos tentilhões-zebra cantam, e o centro vocal superior (**HVC**), o núcleo robusto do arquiestriado (**RA**), o núcleo magnocelular lateral do neoestriado anterior (**MLNA**) e a área X apresentam um volume maior e contêm mais neurônios que regiões anatomicamente comparáveis nas fêmeas. (**DLM**, porção medial do núcleo dorsolateral do tálamo; **nXIIts**, núcleo hipoglosso.) (Reproduzida, com permissão, de Brainard e Doupe, 2002.)

B. Nos machos, os axônios dos neurônios no HVC terminam nos neurônios do RA, enquanto nas fêmeas esses axônios terminam em uma zona em torno desse núcleo. O dimorfismo sexual no número de células e na conectividade dessas regiões é regulado pelo estrogênio. (Reproduzida, com permissão, de Morris, Jordan e Breedlove, 2004.)

C. O padrão das terminações dos axônios enviados pelos neurônios no HVC ao RA varia entre os machos e as fêmeas nas diferentes idades após o nascimento. (Reproduzida, com permissão, de Konishi e Akutagawa, 1985.)

as fêmeas que receberam testosterona ou estradiol após a eclosão dos ovos também devem receber testosterona ou di-hidrotestosterona (mas não estrogênio) quando adultas. Assim, os esteroides desempenham papeis organizacionais e ativadores nesse sistema.

Um circuito neural sexualmente dimórfico no hipotálamo controla o comportamento de acasalamento

Em muitas espécies de mamíferos, a área pré-óptica do hipotálamo e o núcleo do leito da estria terminal (NLET),

regiões reciprocamente conectadas, desempenham um importante papel nos comportamentos sexualmente dimórficos de acasalamento. Nos roedores e nos macacos machos, essas áreas são ativadas durante o comportamento de acasalamento. Nos roedores, a ablação cirúrgica da área pré-óptica ou do leito da estria terminal induz um déficit no comportamento sexual dos machos e uma desinibição da receptividade sexual das fêmeas. Portanto, essa região contém neurônios que ativam e neurônios que inibem o comportamento sexual das fêmeas*. A ativação da área pré-óptica do hipotálamo em roedores ativa o comportamento sexual nos machos.

Tanto a região pré-óptica do hipotálamo quanto o NLET são sexualmente dimórficos, contendo mais neurônios nos machos do que nas fêmeas. O núcleo sexualmente dimórfico da área pré-óptica (NSD-APO) também contém mais neurônios nos machos. Um aumento perinatal do nível de testosterona que ocorre especificamente nos machos promove a sobrevivência dos neurônios no NSD-APO, enquanto nas fêmeas essas mesmas células gradualmente morrem no período pós-natal. Esse desenvolvimento é similar ao que ocorre nos núcleos sexualmente dimórficos da medula espinal dos roedores e no encéfalo dos pássaros, sugerindo que o controle androgênico seja um mecanismo comum que promove as diferenças no tamanho das populações neuronais entre os sexos.

Curiosamente, a capacidade da testosterona no encéfalo de promover a sobrevivência dos neurônios está provavelmente relacionada com a transformação da testosterona em estrogênio e com a ligação subsequente deste nos receptores de estrogênio (ver Figura 58-5). Como, então, o encéfalo das fêmeas é protegido dos efeitos do estrogênio circulante no período neonatal? Nas fêmeas recém-nascidas, há pouco estrogênio na circulação, e essa pequena quantidade é sequestrada por sua ligação com a α-fetoproteína, uma proteína do soro. Isso explica por que as fêmeas de camundongo que não produzem α-fetoproteína exibem comportamentos típicos de macho e reduzida receptividade sexual típica de fêmeas. Nesse caso, o dimorfismo sexual estrutural não é resultado dos efeitos diferenciais de androgênios e estrogênio, mas sim de diferenças sexo-específicas nos níveis de hormônio disponíveis aos tecidos-alvo.

Pistas ambientais controlam alguns comportamentos sexualmente dimórficos

Os comportamentos sexo-específicos em geral são iniciados em resposta a pistas sensoriais no ambiente. Como existem muitas pistas, modalidades sensoriais distintas são usadas de maneira espécie-específica para induzir uma dada resposta. Os rituais de acasalamento podem ser desencadeados por vocalização espécie-específica, sinais visuais, odores e, até mesmo, no caso do peixe elétrico, descargas elétricas. Estudos genéticos e moleculares recentes têm sugerido algumas teorias de como a experiência sensorial controla alguns desses comportamentos em roedores. Aqui, são discutidos dois exemplos: a regulação da escolha do parceiro pelos feromônios e as mudanças no comportamento maternal devido às experiências no início da vida.

Os feromônios controlam a escolha do parceiro nos camundongos

Muitos animais dependem de seu olfato para se orientar no ambiente, obter alimentos e evitar predadores. Eles também dependem da sinalização química dos feromônios, substâncias químicas produzidas por um animal para afetar o comportamento de outro membro da espécie. Em roedores, os feromônios podem desencadear muitos comportamentos sexualmente dimórficos, incluindo a escolha do parceiro e a agressão (a propensão do macho a lutar por um território ou por uma companheira, e a tendência das mães a lutar contra o intruso no ninho).

Os feromônios são detectados pelos neurônios em dois tecidos sensoriais distintos no nariz dos vertebrados: o epitélio olfatório principal (EOP) e o órgão vomeronasal (OVN) (Figura 58-9A). Acredita-se que os neurônios sensoriais no EOP detectem odores voláteis, enquanto, no OVN, detectem pistas quimiossensoriais não voláteis. A remoção dos bulbos olfatórios, os únicos alvos sinápticos dos neurônios no EOP e no OVN, abole o acasalamento, bem como a agressão em camundongos e em outros roedores. Esses e outros estudos indicam um papel essencial dos estímulos olfatórios para o início do acasalamento e da luta.

Alterações genéticas que resultam no bloqueio das respostas a feromônios no EOP e no OVN revelam que esses tecidos sensoriais têm um papel surpreendentemente complexo no comportamento de acasalamento dos camundongos. O EOP funcional é essencial para desencadear o comportamento sexual dos machos, e o OVN intacto é necessário para a discriminação sexual e a aproximação dos machos para acasalar com as fêmeas.

O ponto-chave desses experimentos foi demonstrar que os neurônios olfatórios no EOP e no OVN usam diferentes cascatas de transdução de sinal para converter o estímulo olfatório em respostas elétricas. O canal de cátions Trpc2 parece ser essencial na sinalização evocada pelos feromônios nos neurônios no OVN, mas não é expresso nos neurônios no EOP, que utilizam outro aparato de transdução de sinal. Assim, camundongos transgênicos sem o gene *trpc2* apresentam um OVN não funcional e um EOP intacto. Desse modo, o comportamento de acasalamento dirigido para animais do sexo oposto parece inalterado em machos e fêmeas mutantes para *trpc2*. Contudo, tanto os machos como as fêmeas mutantes frequentemente exibem comportamentos sexuais típicos dos machos com os membros de qualquer um dos sexos. Por exemplo, as fêmeas mutantes *trpc2* acasalam com as fêmeas de uma forma aparentemente indistinguível da dos machos selvagens, exceto, é claro, que elas não conseguem ejacular. Esses e outros achados sugerem que o OVN é usado para discriminar os parceiros sexuais. Quando o OVN é inativado, os animais não podem mais distinguir entre machos e fêmeas, e, assim, os mutantes exibem comportamentos sexuais típicos de macho com outros indivíduos de am-

* N. de R.T. A ativação seletiva de neurônios na área pré-óptica interrompe o reflexo de lordose (esses neurônios são inibidos por estrogênio), enquanto outros neurônios da mesma área promovem o comportamento proceptivo.

bos os sexos. Do mesmo modo, as fêmeas selvagens adultas, quando tratadas com testosterona, também apresentam comportamentos sexuais masculinos com as outras fêmeas (Figura 58-9C).

Uma implicação desses estudos é que os camundongos fêmeas possuem o circuito neural para o comportamento sexual masculino (Figura 58-9B). A ativação desse circuito neural é inibida nas fêmeas selvagens pelas informações sensoriais oriundas do OVN e pela falta de testosterona. A remoção do OVN ou a administração de testosterona ativa o comportamento sexual masculino nas fêmeas. O comportamento de acasalamento típico dos machos é observado em fêmeas de muitas espécies, indicando que os resultados observados em camundongos apresentam uma relevância geral. Assim, as vias neurais dos comportamentos de acasalamento masculino e feminino parecem estar presentes em ambos os sexos. O comportamento típico de fêmea em ratos machos com lesões hipotalâmicas é outro exemplo. Nesses casos, a regulação diferencial desses circuitos é a base da expressão sexualmente dimórfica dos comportamentos sexuais masculino e feminino.

Situações experimentadas no início da vida modificam o comportamento maternal das fêmeas na vida adulta

A área pré-óptica hipotalâmica e o leito da estria terminal também são importantes para outro conjunto de comportamentos sexualmente dimórficos nas fêmeas. As roedoras são ótimas mães; elas constroem um ninho para seus filhotes, agacham-se sobre eles para mantê-los aquecidos e amamentá-los e retornam os filhotes ao ninho quando eles saem. Lesões na área pré-óptica ou no leito da estria terminal abolem esses comportamentos maternais.

Estudos desses comportamentos mostraram uma variação individual entre as fêmeas e como essas diferenças exercem efeitos sobre o comportamento dos filhotes ao lon-

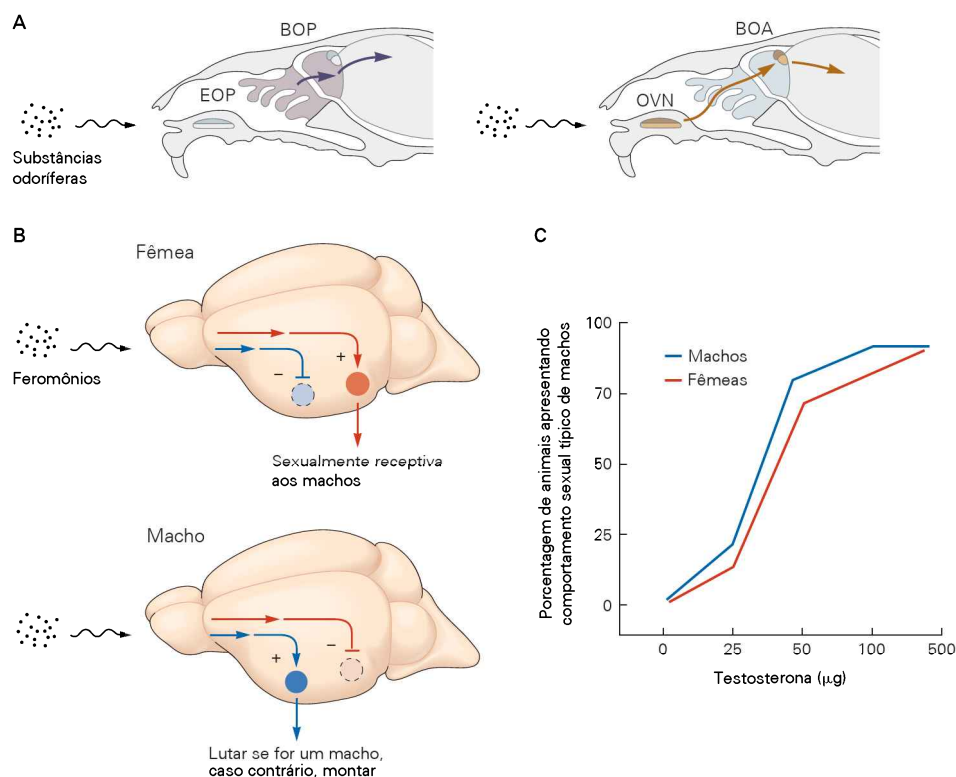



Figura 58-9 Controle do comportamento sexual nos machos e nas fêmeas exercido por hormônios e pelos feromônios.

A. As substâncias odoríferas são detectadas pelos neurônios sensoriais do epitélio olfatório principal (**EOP**), que se projetam para o bulbo olfatório principal (**BOP**), e pelos neurônios no órgão vomeronasal (**OVN**), os quais se projetam para o bulbo olfatório acessório (**BOA**). Muitas conexões centrais da via do EOP e do OVN são anatomicamente segregadas. (Modificada, com permissão, de Dulac e Wagner, 2006.)

B. Os camundongos fêmeas possuem o circuito neural que pode ativar o comportamento de acasalamento tanto masculino (**azul**) quanto feminino (**vermelho**). Em camundongos fêmeas selvagens, os feromônios ativam o comportamento de acasalamento feminino e inibem o masculino. Nos machos, os feromônios ativam o circuito que irá iniciar lutas com outros machos e acasalamento com as fêmeas. (Modificada, com permissão, de Kimchi, Xu e Dulac, 2007.)

C. A testosterona ativa o comportamento sexual masculino em camundongos machos e fêmeas. Os dados são de um estudo em que as gônadas dos camundongos machos e fêmeas foram removidas cirurgicamente na idade adulta. Nenhum dos animais apresentou comportamento sexual masculino com uma fêmea selvagem após a cirurgia. Entretanto, após a administração de testosterona, o comportamento de acasalamento foi restaurado em machos castrados, e as fêmeas demonstraram um comportamento sexual masculino. Esse efeito era dependente da dose; na maior dose, os camundongos machos e fêmeas apresentaram níveis comparáveis de comportamento de acasalamento típico de machos direcionado a fêmeas do tipo selvagem. (Modificada, com permissão, de Edwards e Burge, 1971.)

go da vida. As ratas de laboratório apresentam formas distintas e estáveis de cuidado maternal: algumas lambem e limpam com mais frequência seus filhotes, enquanto outras lambem e limpam com menos frequência. As descendentes das mães que lambem e limpam mais, quando se tornam mães, apresentam uma maior frequência de lambidas e de limpeza, quando comparadas com as fêmeas que descenderam das mães que lambem e limpam menos (Figura 58-10). Além disso, os filhotes das mães com cuidado materno mais frequente mostraram uma redução no comportamento tipo ansioso em situações estressantes em comparação com os filhotes das mães que apresentaram uma baixa frequência de cuidado.

Esses resultados sugerem que os níveis dos comportamentos maternos de lambida e limpeza, bem como a responsividade ao estresse, são geneticamente determinados. No entanto, os estudos realizados por Michael Meaney e colaboradores forneceram uma explicação alternativa. Quando filhotes fêmeas de ratos são transferidos de sua mãe biológica para uma mãe adotiva, no momento do nascimento, seu comportamento materno e sua resposta ao estresse na vida adulta assemelham-se aos observados em sua mãe adotiva e não em sua mãe biológica. Assim, a experiência no início da infância pode alterar o padrão comportamental observado na vida adulta. Como esses padrões repercutem no comportamento maternal, sua influência pode perdurar ao longo de muitas gerações.

Como experiências breves e no início da vida modificam as respostas comportamentais ao longo da vida? Um mecanismo envolve modificações covalentes no genoma. As respostas ao estresse são coordenadas pela ação dos glicocorticoides em seus receptores no hipocampo. Ao longo da vida, a estimulação tátil, incluindo aquela realizada durante a limpeza dos filhotes, leva à ativação da transcrição do gene do receptor de glicocorticoide, o que induz uma redução na liberação de hormônios hipotalâmicos que disparam a resposta de estresse. A estimulação tátil no início da vida também regula a transcrição do gene do receptor de glicocorticoide por um segundo mecanismo. Foi observado que o gene do receptor de glicocorticoide pode ser inativado pela metilação enzimática realizada pela DNA-metiltransferase. Inicialmente, a metilação do gene ocorre em todos os animais, mas os filhotes criados por mães que lambem mais têm esse gene seletivamente desmetilado. Assim, os efeitos das experiências nos animais adultos são modificados naqueles criados por mães que lambem mais. Esse é um exemplo de modificação epigenética pela qual os genes podem ser ativados

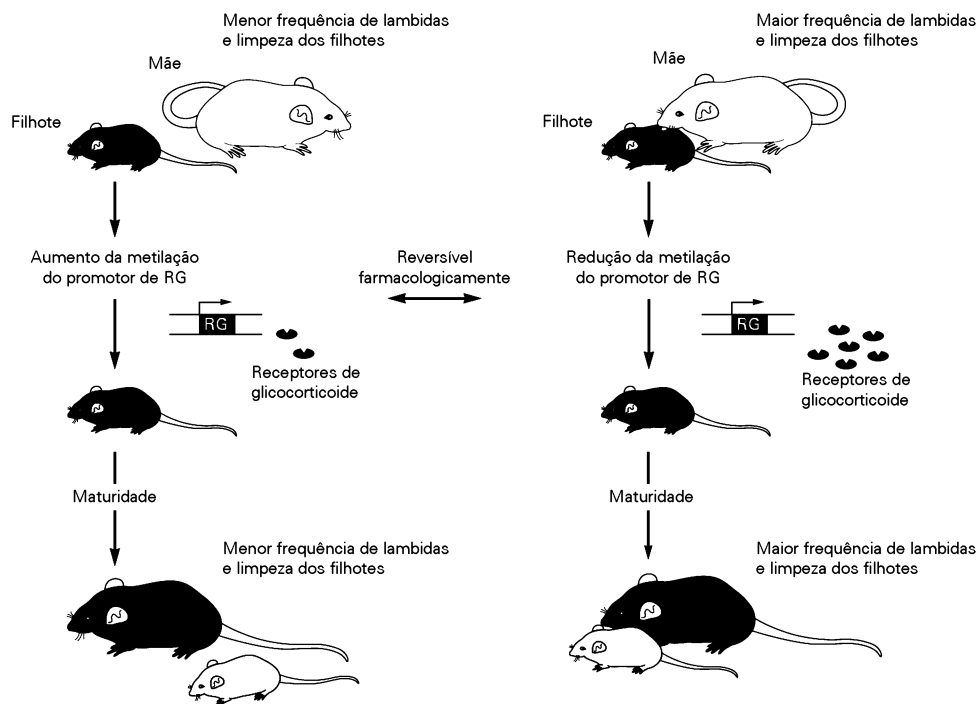



Figura 58-10 Regulação do comportamento materno decorrente da experiência social. As ratas de laboratório lambem e limpam seus filhotes com frequências baixas ou elevadas, resultando em diferentes modificações epigenéticas no promotor do gene do receptor de glicocorticoide (**RG**). Mães que lambem e limpam mais seus filhotes têm proles com baixos níveis de metilação no DNA do promotor do RG, resultando em uma maior expressão de RG no hipocampo. Fêmeas criadas por essas mães lambem e limpam mais seus filhotes. Mães que lambem e limpam seus filhotes com menos frequência geram proles com níveis maiores de metilação no DNA do promotor de RG e níveis menores de expressão dos RGs hipocampais. Fêmeas cuidadas por essas mães subsequentemente apresentam, de maneira semelhante, redução na frequência das lambidas e dos comportamentos de limpeza em seus filhotes. A reversão farmacológica das modificações epigenéticas observada no promotor do RG resulta na mudança tanto na expressão de RG quanto na frequência dos comportamentos maternos. (Modificada, com permissão, de Sapolsky, 2004.)

ou desativados ou, ainda, ser expressos de forma mais ou menos permanente. Esses animais apresentam respostas comportamentais atenuadas mediante estímulos estressantes durante a vida adulta.

Quais as relações biológicas existentes entre as experiências vivenciadas no início da vida e a variação comportamental? A ocitocina, um hormônio peptídico, desempenha um papel importante. Trabalhos clássicos mostraram que a ocitocina regula a produção de leite na mãe, o que ocorre pelo reflexo de ejeção em resposta à sucção (descida do leite). A ocitocina é sintetizada por neurônios no hipotálamo e liberada na circulação pelas projeções que o hipotálamo estabelece para a neuro-hipófise. Esse hormônio provoca a contração do músculo liso da glândula mamária, resultando em ejeção do leite. A liberação de ocitocina pela hipófise é controlada pela sucção, a qual proporciona um estímulo sensorial que é transmitido para o hipotálamo pelos nervos espinais aferentes.

A ocitocina e a vasopressina, um hormônio polipeptídico relacionado, também desempenham papéis importantes no estabelecimento do vínculo mãe-filhote e na regulação de outros comportamentos sociais (ver Capítulo 3). Nesse caso, a experiência parece modular comportamentos tanto afetando a liberação de ocitocina como os níveis dos receptores de ocitocina em áreas específicas do encéfalo. Em ratos de laboratório e em ratos silvestres, as diferenças individuais no cuidado maternal estão correlacionadas com as variações nos níveis dos receptores de ocitocina em áreas específicas do encéfalo. Nesse contexto, observa-se que fêmeas cuidadas por mães que lambem mais seus filhotes apresentam maiores níveis dos receptores de ocitocina em diversas regiões encefálicas quando comparados com os filhotes que foram cuidados por mães que lambem menos. Assim, a estimulação sensorial pode afetar a atividade dos sistemas de ocitocina e vasopressina, os quais, por sua vez, regulam os cuidados maternos e outros comportamentos sociais.

Esses experimentos sugerem mecanismos poderosos pelos quais as experiências prévias no início do desenvolvimento podem influenciar o comportamento ao longo da vida. Esses achados são aplicáveis a seres humanos? Duas observações recentes sugerem que são. Em primeiro lugar, como discutido no Capítulo 56, crianças criadas por longos períodos em orfanatos, com poucos cuidados individuais, têm alterações a longo prazo em uma variedade de comportamentos sociais. Mesmo anos após terem sido adotadas por uma família, essas crianças têm, em média, níveis plasmáticos menores de ocitocina e vasopressina do que crianças criadas por seus pais biológicos. Segundo, as pessoas que sofreram abusos quando crianças muitas vezes se tornam pais pouco dedicados. Estudos *post-mortem* revelaram que adultos que sofreram abusos quando crianças exibem níveis maiores de metilação nos promotores dos genes dos receptores de glicocorticoide, quando comparados com o grupo-controle. Embora esses estudos sejam recentes e requeiram replicação, eles fornecem sugestões tentadoras dos mecanismos biológicos relacionados com os efeitos a longo prazo do cuidado dispendido pelos pais no início da vida.

O dimorfismo sexual no encéfalo humano pode se correlacionar com a identidade de gênero e a orientação sexual

As diferenças estruturais encefálicas observadas entre machos e fêmeas de mamíferos também estão presentes em seres humanos e, se estão, elas têm alguma importância funcional? Os primeiros estudos revelaram que algumas estruturas são maiores em homens: o núcleo de Onuf na medula espinal, o homólogo do NEB em roedores (Figura 58-7); o núcleo do leito da estria terminal, implicado no comportamento de acasalamento nos roedores; e o núcleo intersticial 3 do hipotálamo anterior (NIHA3), relacionado com o NSD-APO dos roedores, como discutido anteriormente (Figura 58-11).

Com os avanços da imagem por ressonância magnética (RM) de alta resolução e de novas técnicas genéticas, é possível observar sutis dimorfismos estruturais e moleculares no sistema nervoso central. Por exemplo, estruturas como o córtex orbitofrontal e vários giros – incluindo o pré-central, o frontal superior e o lingual – ocupam um volume significativamente maior em mulheres adultas em comparação com os homens na mesma idade (Figura 58-12). Além disso, o córtex medial frontal, a amígdala e o giro angular apresentam um volume maior nos homens em relação às mulheres. Assim, é provável que o cérebro humano possua muitos dimorfismos sexuais.

O que ainda não está claro é como esses dimorfismos surgem e como se relacionam com o comportamento. Eles podem surgir no início do desenvolvimento devido aos efeitos organizacionais dos hormônios, ou mais tarde, como resultado das experiências. As diferenças estruturais que ocorrem antes ou logo após o nascimento podem ser responsáveis pelas diferenças de comportamento, enquanto as diferenças estruturais que surgem mais tarde na vida podem ser resultado do dimorfismo comportamental.

As respostas a essas perguntas são bastante claras em alguns poucos casos. Por exemplo, os estudos sobre o desenvolvimento dos circuitos neurais responsáveis pela ereção do pênis e pela lactação em roedores aplicam-se facilmente a seres humanos. Já as diferenças observadas nas funções cognitivas, nas preferências pelo parceiro sexual e na identidade de gênero são pouco compreendidas. Pouco progresso tem sido feito no estabelecimento da relação entre diferenças sexuais nas funções cognitivas e diferenças estruturais encefálicas, em parte porque existe muita controvérsia em relação às diferenças cognitivas entre os sexos; se é que existem, muitas vezes são pequenas e representam diferenças médias entre populações masculinas e femininas altamente variáveis. Por outro lado, várias evidências têm apontado relações entre diferenças claras na identidade de gênero e na orientação sexual e dimorfismos no encéfalo.

Informações iniciais a respeito desse assunto vieram de observações acerca de pessoas com mutações em um único gene e que apresentam dissociação entre o sexo anatômico, o sexo gonadal e o cromossômico, como na SIAC, na HSRC e na deficiência da 5α-redutase (ver Tabela 58-1). Por exemplo, meninas com HSRC apresentam um excesso de testosterona durante a vida fetal; essa alteração geralmente

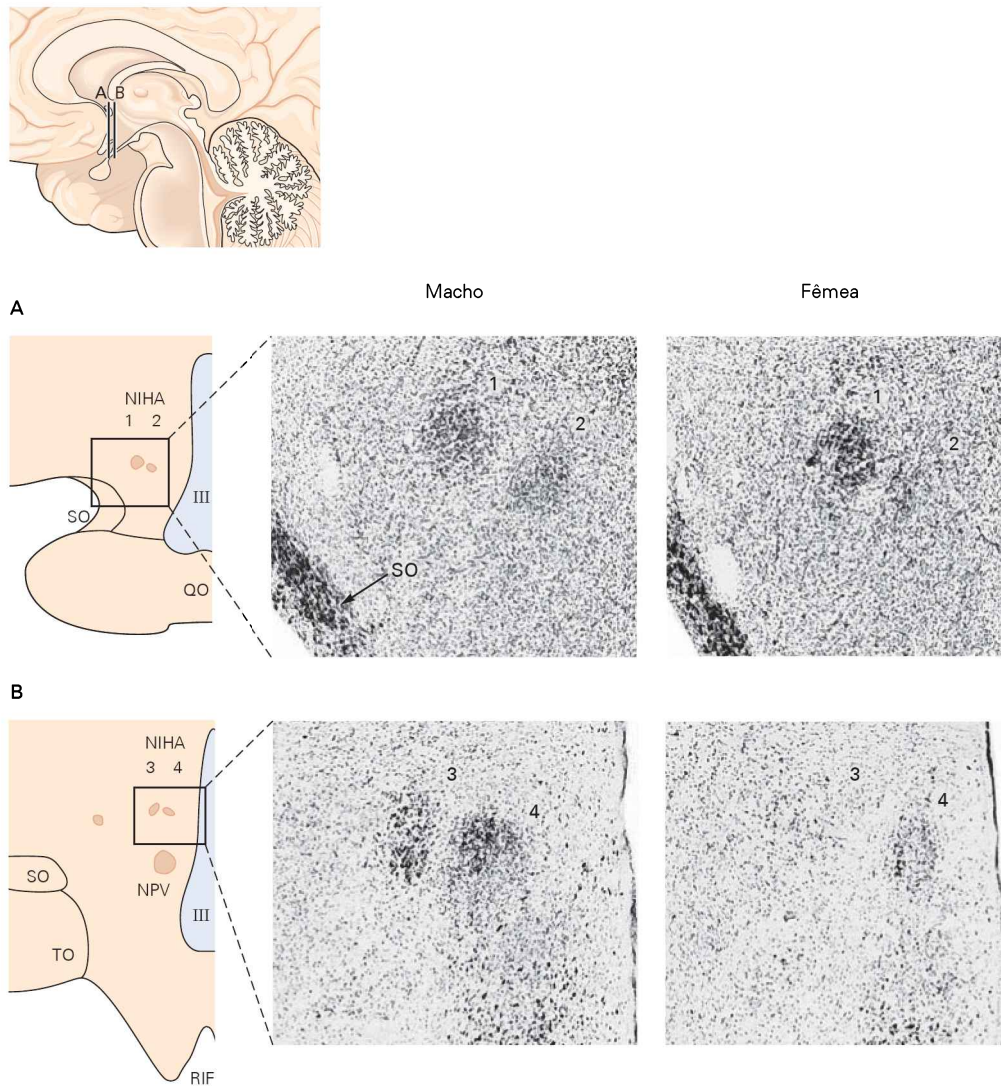



Figura 58-11 O dimorfismo sexual no núcleo intersticial 3 do hipotálamo anterior (NIHA3) no encéfalo humano. O hipotálamo humano contém quatro pequenos e distintos aglomerados neuronais, NIHA1 até NIHA4. Enquanto NIHA1, NIHA2 e NIHA4 parecem ser semelhantes em homens e mulheres, o NIHA3 é significativamente maior em homens. A secção na parte A está 0,8 mm anterior à secção na parte **B**. As fotomicrografias mostram esses núcleos em cérebros adultos do sexo masculino e feminino. (**RIF**, recesso infundibular; **III**, terceiro ventrículo; **QO**, quiasma óptico; **TO**, trato óptico; **NPV**, núcleo paraventricular; **SO**, núcleo supraóptico.) (Reproduzida, com permissão, de Gorski, 1988.)

é diagnosticada nos primeiros dias de vida e, então, corrigida. No entanto, a exposição precoce aos androgênios está correlacionada com alterações subsequentes nos comportamentos relacionados ao gênero. Em média, meninas com HSRC preferem brinquedos e jogos típicos de meninos da mesma idade. Há também um pequeno, mas significativo, aumento na incidência da orientação homossexual e bissexual em mulheres tratadas para HSRC quando crianças, e uma proporção significativa dessas mulheres também expressa o desejo de viver como homens, de acordo com uma mudança de identidade de gênero. Esses achados sugerem que efeitos organizacionais precoces dos esteroides afetam comportamentos específicos do gênero independentes do sexo cromossômico e anatômico.

Muitos homens afetados com a deficiência da 5α-redutase II e com a SIAC apresentam uma genitália externa feminizada e são erroneamente criados como mulheres até a puberdade. A partir desse período, suas histórias divergem. Na deficiência da 5α-redutase II, os sintomas surgem a partir do defeito no processamento da testosterona, comprometendo mais o desenvolvimento da genitália externa. Na puberdade, o grande aumento na circulação de testosterona viriliza os pelos no corpo, a musculatura e, de modo mais notável, a genitália externa. Nessa fase, muitos, mas não todos os pacientes, escolhem adotar o gênero masculino. Na SIAC, em contrapartida, os defeitos surgem a partir de um defeito sistêmico no receptor de androgênio. Esses pacientes comumente procuram aconselhamento médico

Anterior
Posterior

Proporcionalmente maior no encéfalo feminino
Proporcionalmente maior no encéfalo masculino

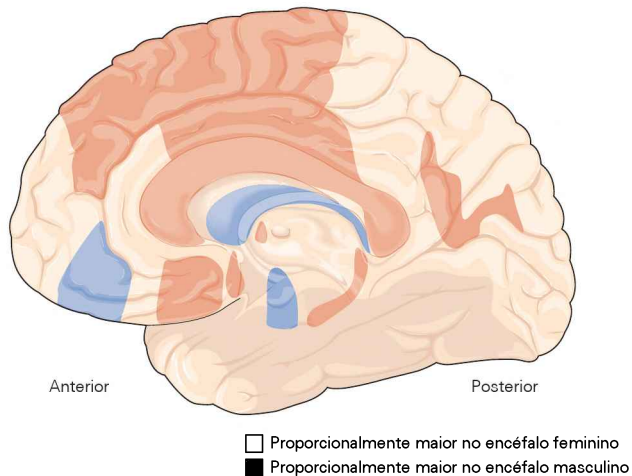



Figura 58-12 O dimorfismo sexual é comum no encéfalo humano adulto. Estudos com imagem por ressonância magnética (RM) avaliam o volume de várias regiões encefálicas em homens e mulheres adultos. O volume de cada região foi normalizado pelo tamanho do cérebro em ambos os sexos. As diferenças sexuais foram significativas em muitas regiões, incluindo várias áreas corticais que provavelmente medeiam funções cognitivas. (Modificada, com permissão, de Cahill, 2006.)

ao observarem a ausência de menstruação durante a puberdade. Concordante com seu fenótipo externo feminizado, a maioria dos pacientes com SIAC tem uma identidade de gênero feminino e uma preferência sexual por homens. Eles optam pela retirada cirúrgica dos testículos e pela suplementação hormonal adequada para mulheres.

Qual a explicação para os diferentes desfechos? Entre muitas possibilidades, uma delas é que a mudança notável no comportamento dos pacientes com a deficiência da 5α-redutase II durante a puberdade resulte da ação da testosterona sobre o encéfalo. Nos pacientes com SIAC, esses efeitos não ocorrem, pois os receptores de androgênio estão ausentes no encéfalo. No entanto, essa explicação obviamente não exclui a criação social e cultural como fatores importantes na determinação da identidade de gênero e orientação sexual.

Outros estudos que investigam a neurobiologia da orientação sexual avaliaram as respostas aos feromônios. A percepção dos feromônios nos seres humanos é muito diferente da percepção nos camundongos, sendo provavelmente um sentido menos importante. Os seres humanos não possuem um OVN funcional, e os genes implicados na percepção dos feromônios nos camundongos, como *trpc2* e aqueles que codificam os receptores no OVN, em sua maioria estão ausentes (ou são pseudogenes não funcionais) no genoma humano. Os seres humanos parecem usar o bulbo olfatório e o EOP para perceber os feromônios. Substâncias químicas que parecem ser feromônios humanos incluem a androstadienona (AND), um metabólito androgênico odorífero, e o estratetraenol (EST), um metabólito estrogênico odorífero. A AND está presente em uma concentração 10 vezes maior no suor masculino do que no suor feminino, enquanto o EST está presente na urina das mulheres grávidas. Ambos os compostos podem produzir excitação sexual, a AND nas mulheres heterossexuais e o EST nos homens heterossexuais, mesmo em concentrações tão baixas em que não há percepção olfatórias consciente.

As áreas encefálicas ativadas pela AND e pelo EST foram identificadas em imagens obtidas por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Quando a AND é apresentada, certos núcleos hipotalâmicos são ativados em mulheres heterossexuais, mas não em homens heterossexuais. Já quando o EST é apresentado, regiões adjacentes contendo aglomerados de núcleos são ativadas nos homens, mas não nas mulheres (Figura 58-13A). Em homens e mulheres homossexuais, há uma inversão da ativação do hipotálamo: AND, mas não EST, ativa centros hipotalâmicos em homens homossexuais, e EST, mas não AND, ativa essas áreas em mulheres homossexuais. Encéfalos heterossexuais e homossexuais, portanto, parecem processar as informações sensoriais olfatórias de maneiras diferentes.

As estruturas encefálicas sexualmente dimórficas nos homossexuais correlacionam-se com o sexo anatômico ou com a orientação sexual? Estudos com imagens têm dado suporte à visão de que os encéfalos de homens homossexuais se assemelham aos de mulheres heterossexuais, e que os encéfalos de mulheres homossexuais se assemelham aos de homens heterossexuais (Figura 58-13B). Além disso, o volume do NLET, núcleo encefálico sexualmente dimórfico, é pequeno nos transexuais femininos (de homem para mulher), em comparação com os homens, enquanto os transexuais masculinos (de mulher para homem) parecem ter o NLET maior que o das mulheres (Figura 58-14). Nesses indivíduos transexuais, parece possível que o dimorfismo estrutural seja uma consequência e não uma causa da identidade de gênero ou orientação sexual. Contudo, levanta-se a possibilidade de que homens e mulheres homossexuais sejam expostos durante o período pré-natal a hormônios ou a outros estímulos semelhantes aos experimentados pelo outro sexo.

Se as influências pré-natais levam à dissociação entre o sexo e o gênero, essas influências são genéticas? Com exceção das síndromes raras descritas anteriormente, as tentativas para encontrar bases genéticas para a orientação sexual ou a identidade de gênero não têm sido produtivas. Os estudos mostram que as contribuições genéticas são pequenas, e as associações propostas com um *locus* genômico específico não foram replicadas. Assim, as evidências atuais apontam que alterações no início da vida ou mesmo durante o período pré-natal participam nesses processos, porém sua causa e peso relativo ainda não são conhecidos.

Visão geral

Na maioria dos mamíferos, incluindo os seres humanos, a via da determinação do sexo direciona a diferenciação dos testículos nos machos e dos ovários nas fêmeas. O gene *SRY*, no cromossomo Y, é um regulador mestre que substitui uma via-padrão feminina para iniciar a formação de gônadas masculinas. As gônadas então produzem os hormônios que organizam a diferenciação posterior do corpo.

Os hormônios esteroides, incluindo a testosterona, o estrogênio e a progesterona, têm uma importância fundamental na geração das diferenças no encéfalo. Novamente, o padrão feminino com frequência é o modo-padrão de diferenciação, e, pelo menos no início da vida, é a ausência

Homens heterossexuais | Mulheres heterossexuais | Homens homossexuais | Mulheres homossexuais

A

Resposta à AND

Resposta ao EST

B

Conectividade da amígdala esquerda

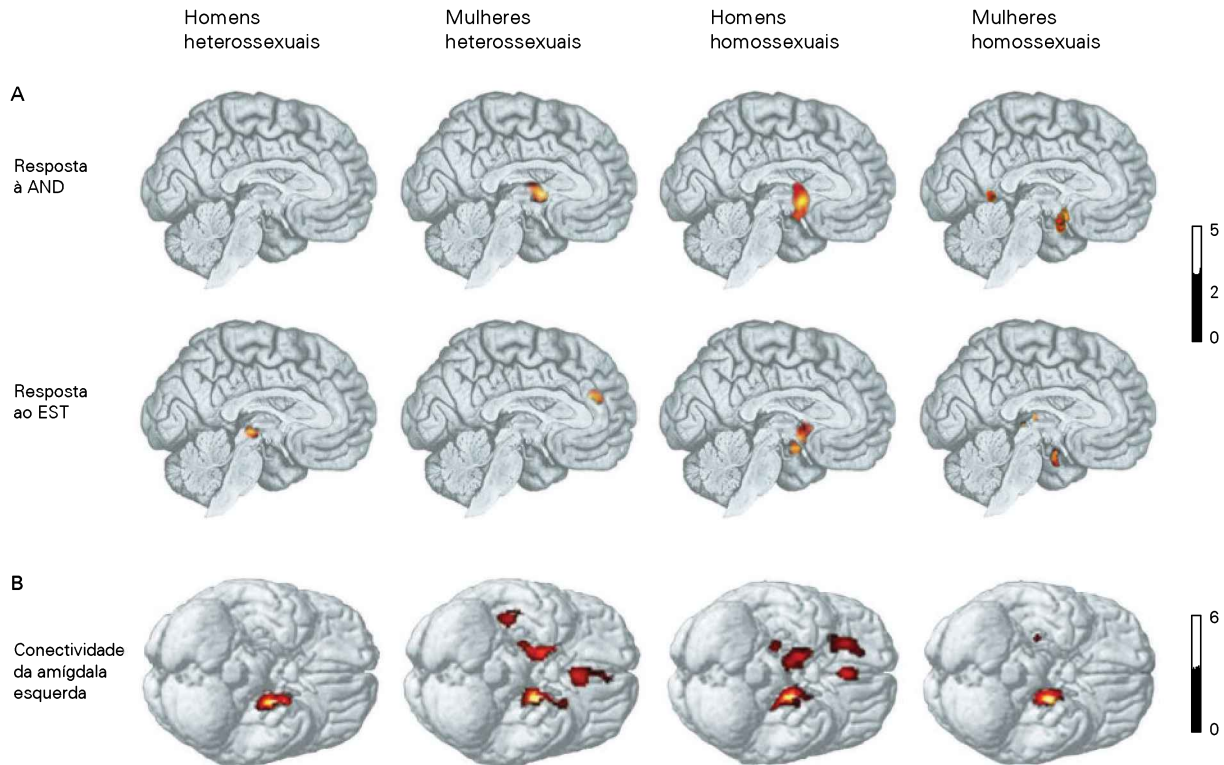



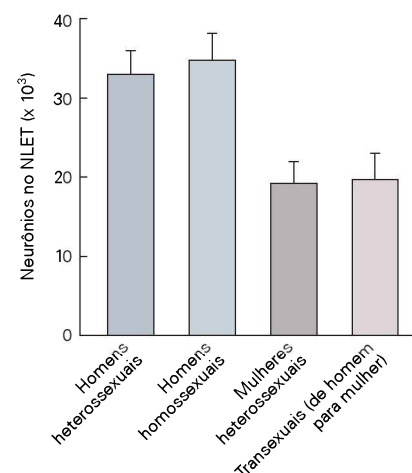
Figura 58-13 Alguns padrões sexualmente dimórficos da atividade encefálica induzida por estímulos olfatórios correlacionam-se com a orientação sexual.

A. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi utilizada para identificar regiões do encéfalo que foram ativadas quando os participantes cheiraram androstadienona (**AND**) ou estratetraenol (**EST**) em comparação com um ar sem odor. A AND ativa vários centros hipotalâmicos no encéfalo de mulheres heterossexuais, mas não nos homens; o EST ativa vários centros hipotalâmicos em homens heterossexuais, mas não nas mulheres. Padrões de ativação no hipotálamo de homens homossexuais foram semelhantes aos de mulheres heterossexuais, em resposta à AND; padrões semelhantes de ativação foram encontrados em homens heterossexuais e mulheres homossexuais, em resposta ao EST. A calibração das cores à direita mostra o nível de atividade neural. Uma vez que as mesmas regiões do encéfalo foram selecionadas para comparação, as figuras não ilustram a ativação máxima em cada condição. (Modificada, com permissão, de Berglund, Lindstrom e Savic, 2006; Savic, Berglund e Lindstrom, 2005.)

B. Indivíduos heterossexuais e homossexuais foram avaliados enquanto respiravam ar sem odor, e a medida de covariância foi utilizada para estimar a conectividade entre as regiões. Nas mulheres heterossexuais e nos homens homossexuais, a amígdala esquerda estava fortemente ligada à amígdala direita, enquanto, nos homens heterossexuais e nas mulheres homossexuais, a conectividade restringiu-se ao local. Uma vez que as mesmas regiões do encéfalo foram selecionadas para comparação, as figuras não ilustram a ativação máxima em cada condição. (Modificada, com permissão, de Savic e Lindstrom, 2008.)

Neurônios no NLET (x 10^3)

Homens heterossexuais | Homens homossexuais | Mulheres heterossexuais | Transexuais (de homem para mulher)

Figura 58-14 O dimorfismo sexual do núcleo do leito da estria terminal em seres humanos. O NLET tem significativamente mais neurônios em homens do que em mulheres, independentemente da orientação sexual masculina. Semelhante às mulheres, os transexuais (de homem para mulher) têm menos neurônios que os homens. No único encéfalo disponível para análise *post-mortem* de transexual de mulher para homem (não mostrado no gráfico de barras), o número de neurônios está dentro da faixa normal para os homens. (Modificada, com permissão, de Kruijver et al., 2000.)

dos hormônios esteroides que permite a feminização do encéfalo e do comportamento que se segue. Em muitos casos, a base dos fenômenos celulares que se sucedem se assemelha à base daqueles que ocorrem durante o desenvolvimento normal, como a apoptose, a extensão dos dendritos, a formação de sinapses e a retração das ramificações. Em estruturas sexualmente dimórficas, esses processos universais são controlados por hormônios esteroides, de modo que ocorrem em graus diferentes em homens e mulheres. Os efeitos dos esteroides sexuais não estão confinados a esses eventos organizacionais irreversíveis durante o desenvolvimento; eles também agem durante a vida adulta para moldar o repertório comportamental de ambos os sexos.

As relações entre as diferenças sexuais nas populações neuronais e os comportamentos são bem estabelecidas para algumas respostas comportamentais, como a função erétil e a produção do canto em pássaros. Estudos recentes também trazem informação acerca de como variações individuais nas experiências no início da vida alteram os comportamentos maternos na vida adulta. Por outro lado, as vias neurais relacionadas com os complexos comportamentos sexualmente dimórficos apenas começaram a ser delineadas.

Ainda não se sabe como o sistema nervoso gera diversos comportamentos relacionados com o gênero, como a orientação sexual e a identidade de gênero. Aqui, a contribuição relativa de determinantes genéticos e de experiências sociais ainda deve ser determinada. Com os avanços nas técnicas de imagem e genéticas, pode-se começar a correlacionar vias neurais específicas com complexos comportamentos sociais sexualmente dimórficos. Esses estudos têm o potencial de produzir novos achados em aspectos fundamentais da natureza humana, como a sexualidade e a base de muitas das interações sociais.

Nirao M. Shah
Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

Leituras selecionadas

Arnold AP. 2004. Sex chromosomes and brain gender. Nat Rev Neurosci 5:701–708.

Byne W. 2006. Developmental endocrine influences on gender identity: implications for management of disorders of sex development. Mt Sinai J Med 73:950–959.

Cahill L. 2006. Why sex matters for neuroscience. Nat Rev Neurosci 7:477–484.

Curley JP, Jensen CL, Mashoodh R, Champagne FA. 2010. Social influences on neurobiology and behavior: epigenetic effects during development. Psychoneuroendocrinology 36:352–371.

Dulac C, Wagner S. 2006. Genetic analysis of brain circuits underlying pheromone signaling. Annu Rev Genet 40:449–467.

Hines M. 2006. Prenatal testosterone and gender-related behavior. Eur J Endocrinol 155:S115–S121.

Morris JA, Jordan CL, Breedlove SM. 2004. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. Nat Neurosci 7:1034–1039.

Swaab DF. 2004. Sexual differentiation of the human brain: relevance for gender identity, transsexualism and sexual orientation. Gynecol Endocrinol 19:301–312.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. 2007. Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1–28.

Wu MV, Shah NM. 2010. Control of musculinization of the brain and behavior. Curr Opin Neurobiol 21:116–123.

Referências

Bakker J, De Mees C, Douhard Q, Balthazart J, Gabant P, Szpirer J, Szpirer C. 2006. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. Nat Neurosci 9:220–226.

Berglund H, Lindstrom P, Savic I. 2006. Brain response to putative pheromones in lesbian women. Proc Natl Acad Sci U S A 103:8269–8274.

Brainard MS, Doupe AJ. 2002. What songbirds teach us about learning. Nature 417:351–358.

Byne W, Lasco MS, Kemether E, Shinwari A, Edgar MA, Morgello S, Jones LB, Tobet S. 2000. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. Brain Res 856:254–258.

Cohen-Kettenis PT. 2005. Gender change in 46, XY persons with 5α-reductase-2 deficiency and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav 34:399–410.

Cooke BM, Woolley CS. 2005. Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS. J Neurobiol 64:34–46.

Demir E, Dickson BJ. 2005. *Fruitless* splicing specifies male courtship behavior in *Drosophila.* Cell 121:785–794.

Edwards DA, Burge KG. 1971. Early androgen treatment and male and female sexual behavior in mice. Horm Behav 2:49–58.

Forger NG, de Vries GJ. 2010. Cell death and sexual differentiation of behavior: worms, flies, and mammals. Curr Opin Neurobiol 20:776–783.

Goldstein LA, Kurz EM, Sengelaub DR. 1990. Androgen regulation of dendritic growth and retraction in the development of a sexually dimorphic spinal nucleus. J Neurosci 10:935–946.

Gorski RA, Harlan RE, Jacobsen CD, Shryne JE, Southam AM. 1980. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. J Comp Neurol 193:529–539.

Greenspan RJ, Ferveur JF. 2000. Courtship in *Drosophila.* Annu Rev Genet 34:205–232.

Gregg C, Zhang J, Butler JE, Haif D, Dulac C. 2010. Sex-specific parent-of-origin allelic expression in the mouse brain. Science 329:682–685.

Kimchi T, Xu J, Dulac C. 2007. A functional circuit underlying male sexual behavior in the female mouse brain. Nature 448:1009–1014.

Kimura K, Ote M, Tazawa T, Yamamoto D. 2005. *Fruitless* specifies sexually dimorphic neural circuitry in the *Drosophila* brain. Nature 438:229–233.

Konishi M, Akutagawa E. 1985. Neuronal growth, atrophy and death in a sexually dimorphic song nucleus in the zebra finch brain. Nature 315:145–147.

Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. 1991. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry.* Nature 351:117–121.

Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. 2000. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. J Clin Endocrinol Metab 85:2034–2041.

Långström N, Rahman Q, Carlström E, Lichtenstein P. 2010. Genetic and environmental effects on same-sex sexual behavior: a population study of twins in Sweden. Arch Sex Behav 39:75–80.

LeVay S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253:1034–1037.

Leypold BG, Yu CR, Leinders-Zufall T, Kim MM, Zufall F, Axel R. 2002. Altered sexual and social behaviors in *trp2* mutant mice. Proc Natl Acad Sci U S A 99:6376–6381.

Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. 1997. Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. J Neurosci 17:5245–5253.

Mandiyan VS, Coats JK, Shah NM. 2005. Deficits in sexual and aggressive behaviors in *Cnga2* mutant mice. Nat Neurosci 8:1660–1662.

Manoli DS, Foss M, Villella A, Taylor BJ, Hall JC, Baker BS. 2005. Male-specific *fruitless* specifies the neural substrates of *Drosophila* courtship behaviour. Nature 436:395–400.

McCarthy MM, Arnold AP. 2011. Reframing sexual differentiation of the brain. Nat Neurosci 14:677–683.
McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat Neurosci 12:342–348.
Nottebohm F, Arnold AP. 1976. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. Science 194:211–213.
Ohno S, Geller LN, Lai EV. 1974. TFM mutation and masculinization versus feminization of the mouse central nervous system. Cell 3:235–242.
Sapolsky RM. 2004. Mothering style and methylation. Nat Neurosci 7:791–792.
Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P. 2001. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. Neuron 31:661–668.
Savic I, Berglund H, Lindstrom P. 2005. Brain response to putative pheromones in homosexual men. Proc Natl Acad Sci U S A 102:7356–7361.
Savic I, Lindstrom P. 2008. PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo- and heterosexual subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 105:9403–9408.
Sekido R, Lovell-Badge R. 2009. Sex determination and *SRY*: down to a wink and a nudge? Trends Genet 25:19–29.
Shah NM, Pisapia DJ, Maniatis S, Mendelsohn MM, Nemes A, Axel R. 2004. Visualizing sexual dimorphism in the brain. Neuron 43:313–319.
Stockinger P, Kvitsiani D, Rotkopf S, Tirian L, Dickson BJ. 2005. Neural circuitry that governs Drosophila male courtship behavior. Cell 121:795–807.
Stowers L, Holy TE, Meister M, Dulac C, Koentges G. 2002. Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2. Science 295:1493–1500.
Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. Nat Neurosci 7:847–854.
Wierman ME. 2007. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. Adv Physiol Educ 31:26–33.
Wu MV, Manoli DS, Fraser EJ, Coats JK, Tollkuhn J, Honda S, Harada N, Shah NM. 2009. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors. Cell 139:61–72.
Zhang TY, Meaney MJ. 2010. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. Annu Rev Psychol 61:439–466, C1-3.
Zhang J, Webb DM. 2003. Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates. Proc Natl Acad Sci U S A 100:8337–8341.

59

O encéfalo que envelhece

A EXPECTATIVA MÉDIA DE VIDA NOS ESTADOS UNIDOS em 1900 era de cerca de 50 anos. Hoje, é de aproximadamente 76 anos para os homens e de 81 anos para as mulheres (Figura 59-1), sendo ainda mais alta em 30 outros países. Esse aumento resultou principalmente de uma redução na mortalidade infantil, do desenvolvimento de vacinas e antibióticos, de uma melhor nutrição, de um aprimoramento nas medidas de saúde pública e de avanços no tratamento e na prevenção de doenças cardíacas e de acidentes vasculares encefálicos. Em função do aumento na expectativa de vida, junto com a coorte de indivíduos nascidos no período de alta taxa de natalidade (*baby boom*) que se seguiu à Segunda Guerra Mundial, os idosos são o segmento populacional que mais cresce nos Estados Unidos.

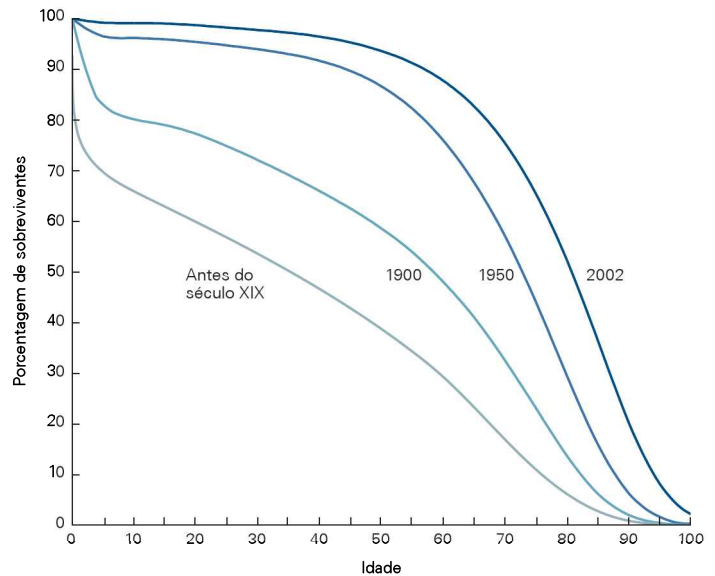
O aumento da longevidade, no entanto, tem um lado danoso: alterações cognitivas relacionadas ao envelhecimento são cada vez mais prevalentes. O grau de alteração, porém, varia amplamente entre indivíduos. Para muitos, as alterações são pequenas e têm relativamente pouco impacto em sua qualidade de vida – são lapsos momentâneos, com os quais é possível fazer piada ("estou ficando velho"). Outros prejuízos cognitivos, embora não debilitantes, podem causar problemas que comprometem a capacidade do idoso de dirigir sua vida de forma independente. No grau extremo, estão as demências graves, que roubam do idoso a memória e a capacidade de raciocínio. Dessas, a doença de Alzheimer é a mais prevalente.

À medida que a população envelhece, as alterações induzidas pela idade no encéfalo têm se tornado uma área proeminente de pesquisa para neurocientistas, neurologistas e psicólogos. O principal objetivo da pesquisa acerca do envelhecimento tem sido descobrir tratamentos para a doença de Alzheimer e outras demências, mas também é importante compreender o processo normal de declínio cognitivo com a idade, afinal a idade é o maior fator de suscetibilidade para uma grande variedade de doenças neurodegenerativas. O entendimento das mudanças que acontecem no encéfalo humano à medida que ocorre o envelhecimento poderá não apenas melhorar a qualidade de vida para a população em geral, mas também fornecer informações que ajudarão a eliminar outras alterações patológicas, mesmo que aparentemente não relacionadas com a idade.

A partir dessas ideias, este capítulo inicia com uma consideração acerca de como o encéfalo normal envelhece. A seguir, é considerado o amplo espectro de alterações patológicas na cognição, sendo finalmente colocada em foco a doença de Alzheimer, a causa mais comum de perdas graves de memória e de deterioração intelectual nos idosos.

As estruturas e as funções do encéfalo mudam com a idade

À medida que se envelhece, o corpo muda – o cabelo fica mais fino, a pele enruga e as articulações estalam. Assim, não é de surpreender que o encéfalo também mude. De fato, muitas das alterações comportamentais que ocorrem com a idade afetam quase todos os indivíduos, fornecendo evidências de alterações subjacentes no sistema nervoso.

Figura 59-1 **A expectativa de vida humana está aumentando.** Alterações na longevidade humana ilustram o rápido aumento na duração da vida que ocorreu nos Estados Unidos ao longo dos últimos cem anos. (Modificada, com permissão, de Strehler, 1975; Arias, 2004.)

As capacidades motoras, por exemplo, declinam nos idosos. A postura de um idoso é menos ereta que a de um adulto jovem. O andar é mais lento, e o passo mais curto. Os reflexos posturais frequentemente são lentos, deixando o indivíduo mais suscetível ao desequilíbrio. Embora os músculos enfraqueçam e os ossos sejam mais quebradiços, essas anormalidades motoras resultam principalmente de processos sutis, que envolvem o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central. Os padrões de sono também mudam com a idade: idosos dormem menos e acordam com mais frequência. As funções mentais desempenhadas pelo prosencéfalo, como memória e capacidade de solucionar problemas, também diminuem.

Os declínios nas capacidades mentais relacionados à idade são altamente variáveis. Primeiro, há diferenças consideráveis entre os indivíduos na velocidade e no grau de declínio cognitivo (Figura 59-2A). Embora a maior parte das pessoas experimente um declínio gradual na agilidade mental, para algumas o declínio é rápido, ao passo que outras retêm suas capacidades cognitivas durante toda a vida. Giuseppe Verdi, Eleanor Roosevelt e Pablo Picasso são membros famosos dessa última e incomum categoria. Ticiano continuou pintando obras de arte até seus 80 anos, e Sófocles teria escrito *Édipo em Colono* aos 92 anos. A raridade de uma função completamente preservada sugere que sua retenção possa refletir características especiais nas experiências vividas ou na genética dessas pessoas. Assim, tem havido grande interesse no estudo de indivíduos raros que retêm a cognição quase completamente intacta ao longo da décima ou mesmo da décima primeira década de vida. Esses chamados "centenários" podem fornecer dados acerca de fatores ambientais ou genéticos que os protegem contra o declínio cognitivo normal relacionado à idade ou contra o devastador decaimento patológico em direção à demência. Até o momento, no entanto, tais fatores não foram encontrados.

Em segundo lugar, quando dados de muitos indivíduos são colocados juntos, torna-se claro que algumas capacidades cognitivas declinam significativamente com a idade, enquanto outras são bastante poupadas (Figura 59-2B). Por exemplo, as memórias de trabalho e de longo prazo, as capacidades visuoespaciais (medidas pedindo-se ao indivíduo que organize blocos em um padrão ou desenhe uma figura tridimensional) e a fluência verbal (medida pela designação rápida de objetos ou pela listagem de tantas palavras quanto possível que comecem com determinada letra do alfabeto) em geral declinam com a idade avançada. Por outro lado, medidas de vocabulário, informação e compreensão frequentemente mostram declínio mínimo em indivíduos normais ao longo da oitava década de vida.

Alterações relacionadas à idade na memória, na atividade motora, no humor, no padrão de sono, no apetite e na função neuroendócrina resultam de alterações na estrutura e na função do encéfalo. Mesmo o encéfalo mais saudável com 80 anos de idade não é igual ao que era aos 20 anos. Pessoas idosas apresentam uma leve contração no volume e uma perda no peso do encéfalo, assim como aumento dos ventrículos (Figura 59-3A). A diminuição do peso encefálico é em média de 0,2% ao ano, iniciando com o adulto jovem, e de cerca de 0,5% ao ano ao redor dos 70 anos. Poder-se-ia imaginar que essas mudanças resultam da morte de neurônios e, de fato, alguns neurônios são perdidos com a idade. Por exemplo, 25% ou mais dos neurônios motores que inervam os músculos esqueléticos morrem em indivíduos idosos com estado geral saudável. Essa perda contribui para a sarcopenia, a fraqueza muscular e a atrofia, que podem ser um sério problema clínico nos idosos.

Em geral, no entanto, a perda neuronal é mínima na maior parte do encéfalo, de modo que a redução no volume encefálico deve ser causada por outros fatores. De fato, análises de encéfalos de seres humanos e de animais experimentais revelam alterações estruturais tanto em neurônios quanto na glia. A mielina é fragmentada e perdida, levando a um declínio na integridade da substância branca. Ao mesmo tempo, a densidade da arborização dendrítica dos neurônios no córtex e em outras estruturas diminui, resultando no encolhimento do neurópilo. Além disso, os níveis das enzimas que sintetizam alguns neurotrans-

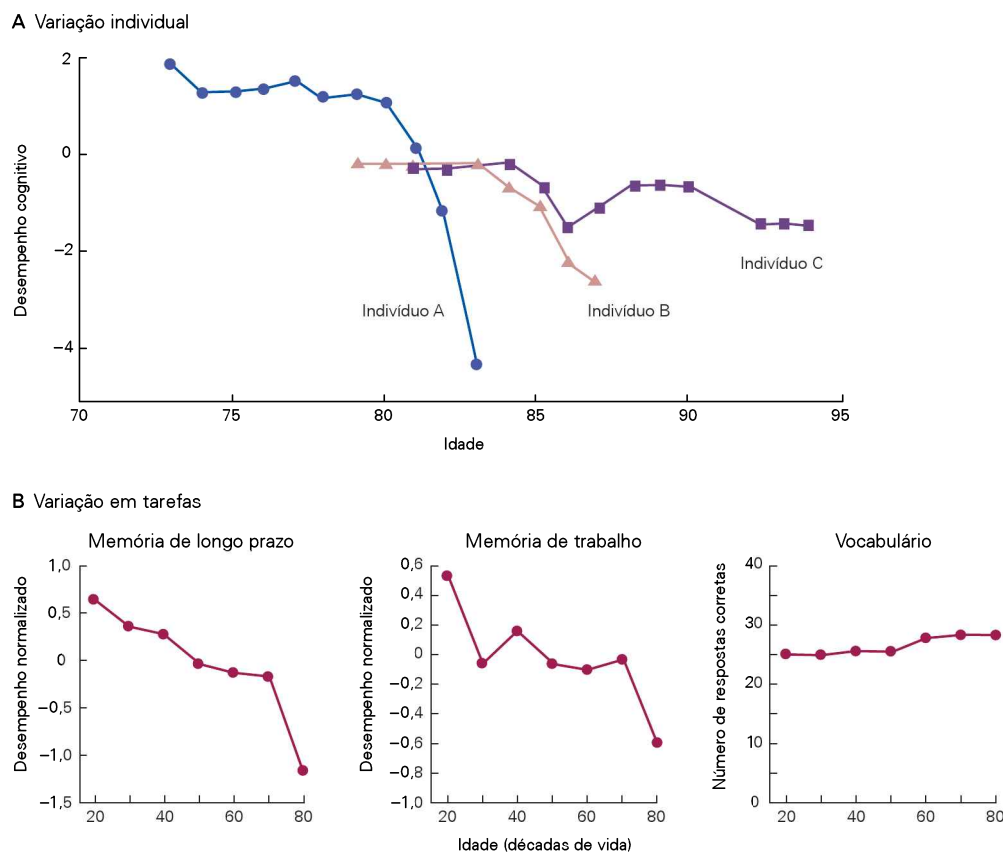



Figura 59-2 Variações no declínio cognitivo com a idade. **A.** Resultados de uma bateria de testes cognitivos aplicados a três pessoas anualmente, durante décadas. A pessoa A apresentou declínio rápido. As pessoas B e C apresentaram desempenhos cognitivos semelhantes até os seus 80 e poucos anos e, após, divergiram. (Adaptada, com permissão, de Rubin et al., 1998.) **B.** Desempenhos médios em diversos testes cognitivos aplicados em um grande número de pessoas. A memória declarativa de longo prazo e a memória de trabalho declinam ao longo da vida, especialmente na velhice. Em contraste, o vocabulário conhecido é mantido. (Reproduzida, com permissão, de Park et al., 1996.)

missores, como dopamina, noradrenalina e acetilcolina, diminuem com a idade, resultando, presumivelmente, em defeitos funcionais nas sinapses que utilizam esses transmissores. Ademais, a estrutura sináptica torna-se claramente aberrante, pelo menos na junção neuromuscular (Figura 59-4), levantando a possibilidade de que alterações estruturais também possam levar a deficiências funcionais nas sinapses centrais. Finalmente, o número de sinapses no neocórtex e em muitas outras regiões do encéfalo também declina (Figura 59-5).

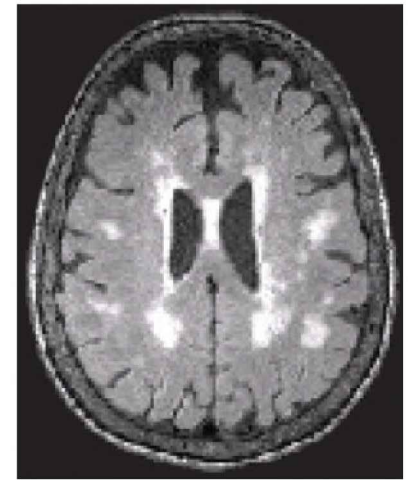
Essas alterações celulares levam a alterações na integridade dos circuitos neurais que medeiam as atividades mentais. Acredita-se que a perda de sinapses, junto com o prejuízo na função das sinapses remanescentes, contribua de forma importante para o declínio cognitivo relacionado à idade. As alterações na substância branca são amplas, mas não são especialmente notáveis nos córtices pré-frontal e temporal. Elas podem ser a base das alterações nas funções executivas e na capacidade de focalizar a atenção e codificar e armazenar a memória, funções que estão localizadas nos sistemas frontoestriatais e nos lobos temporais. Essa perda de substância branca também pode ajudar a explicar o recente achado de que o encéfalo do idoso apresenta menor capacidade de efetuar a sincronização de atividade em áreas amplamente separadas e que normalmente trabalham em conjunto para o desempenho de atividades mentais complexas. A ruptura dessas redes de larga escala pode ser uma causa importante do declínio cognitivo.

Acredita-se, há bastante tempo, que o envelhecimento resulte da deterioração progressiva de células e tecidos em função do acúmulo de danos genéticos ou de produtos tóxicos. Apoiando essa ideia, células mitóticas removidas de animais e colocadas em uma cultura de tecidos dividem-se apenas um número limitado de vezes, antes de envelhecer e morrer. Essa visão de um envelhecimento "pré-ordenado" está mudando radicalmente ao longo da última década, principalmente como resultado de estudos em organismos utilizados como modelos, nos quais foram encontradas mutações que aumentam de modo significativo o tempo de vida (Figura 59-6).

Essas descobertas notáveis estabeleceram que o processo de envelhecimento está sob controle genético ativo. Uma dessas vias reguladoras que foram caracterizadas inclui a insulina e os fatores de crescimento semelhantes à insulina, seus receptores e os programas de sinalização que ativam. A interrupção na função desses genes leva a um aumento na resistência das células a danos oxidativos letais. Presume-se que as formas normais desses genes

A Alterações com a idade

Normal, com 22 anos de idade

Normal, com 89 anos de idade

B Alterações com a doença de Alzheimer

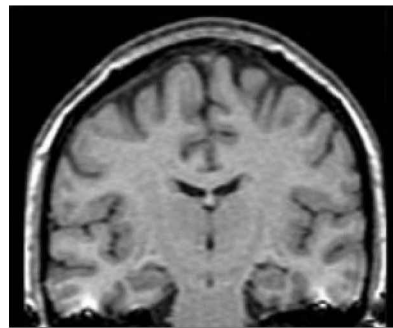
Assintomático, com 45 anos de idade

Início dos sintomas comportamentais, quatro anos depois

Figura 59-3 Imagem por ressonância magnética mostrando alterações na estrutura encefálica durante o envelhecimento e na instalação da doença de Alzheimer.
A. Imagens de encéfalos normais com 22 e com 89 anos de idade mostram alterações na estrutura do encéfalo vivo. (Reproduzida, com permissão, de R. Buckner.)
B. Imagens do mesmo indivíduo em um período de quatro anos ilustram o encolhimento progressivo das estruturas corticais e o início do aumento dos ventrículos (em **vermelho**). Observa-se que essas alterações estruturais são evidentes antes do início dos sintomas comportamentais. (Reproduzida, com permissão, de N. Fox.)

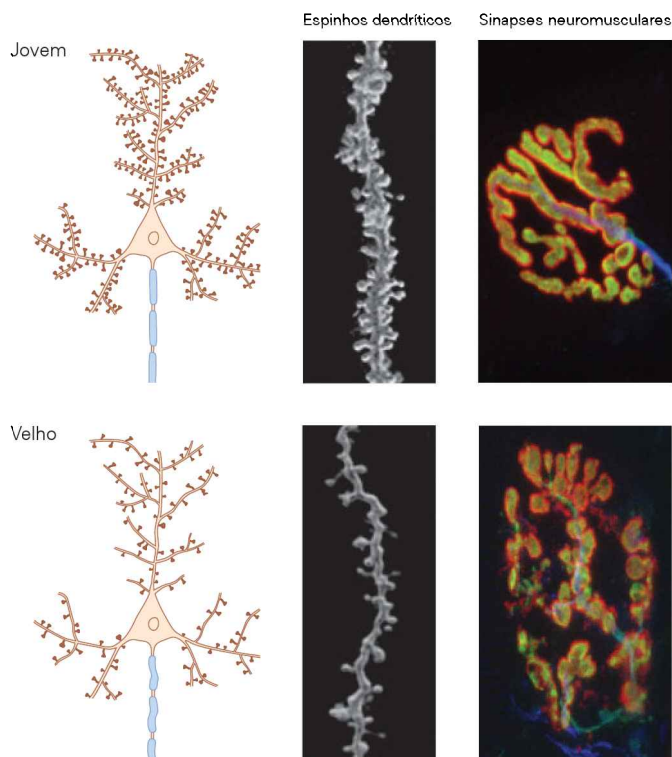
beneficiem o organismo durante o período reprodutivo e, assim, tenham sido selecionadas durante a evolução. Seus efeitos deletérios sobre a longevidade, uma vez que o animal passa do período reprodutivo, podem ser um infeliz efeito colateral com o qual a evolução pouco se importa.

Esses achados têm duas importantes implicações para a compreensão de como o envelhecimento afeta o sistema nervoso. Primeiro, os mecanismos bioquímicos que produzem ou que protegem da devastação induzida pela idade provavelmente sejam responsáveis pelas mudanças neuronais que levam ao declínio cognitivo. Pesquisas que investigam esse elo entre alterações celulares e funções cognitivas estão em andamento em organismos-modelo. Segundo, e talvez mais excitante, a pesquisa em organismos-modelo está levando a estratégias para aumentar a duração da vida ou a duração da vida saudável (o período durante o qual os indivíduos em geral são saudáveis), utilizando intervenções farmacológicas nas vias descobertas em estudos genéticos.

Por exemplo, a intervenção ambiental mais bem validada para aumentar a duração da vida em organismos, desde fungos até primatas, passando por vermes, é a restrição calórica, uma estratégia com pouca probabilidade de ser amplamente aceita pelas pessoas. Parece, no entanto, que a restrição calórica atua por meio de genes na via da insulina, mencionada anteriormente, e pode envolver um conjunto de enzimas denominadas *sirtuínas*. As sirtuínas são ativadas por um composto chamado de *resveratrol*, originalmente isolado do vinho tinto, uma bebida considerada promotora de longevidade. O resveratrol, por sua vez, quando administrado a camundongos, retarda alguns aspectos do envelhecimento, incluindo medidas cognitivas. Embora seja improvável que o resveratrol venha a ser uma fonte da juventude para seres humanos, ele exemplifica as novas substâncias químicas que estão sendo estudadas. Essas estratégias químicas utilizam organismos-modelo para investigar não apenas os fatores que levam ao envelhecimento, mas também os fatores inibitórios, que impedem que os organismos-modelo, e possivelmente os seres humanos, consigam viver toda a sua vida em um estado relativamente saudável.

Uma pequena porcentagem dos idosos apresenta um declínio cognitivo notável

Na maioria das pessoas, as alterações cognitivas relacionadas com a idade não comprometem seriamente a qualidade de vida. Em um subconjunto de pessoas idosas, no entanto, o declínio cognitivo alcança um nível que pode ser consi-

Figura 59-4 Alterações relacionadas à idade na estrutura de dendritos e de sinapses. A reconstrução de neurônios piramidais corticais em roedores envelhecidos mostra a perda de espinhos dendríticos com a idade. As sinapses neuromusculares nos roedores também mostram alterações estruturais associadas à idade. (Imagens dos espinhos reproduzidas, com permissão, de J. Luebke; imagens das sinapses reproduzidas, com permissão, de G. Valdez.)

derado patológico. No lado menos grave desse espectro patológico está uma constelação de alterações conhecida como prejuízo cognitivo moderado (PCM). Essa síndrome é caracterizada por prejuízos de memória que podem ser alarmantes para o indivíduo, mas que não são sérios o suficiente para afetar a vida diária; a cognição geral permanece intacta.

Em função de sua subletalidade, o PCM é de difícil diagnóstico, mas estudos longitudinais convenceram os neurologistas de que é uma condição real. Cerca de 15% dos indivíduos diagnosticados com PCM progridem para a doença de Alzheimer após uns poucos anos do diagnóstico, e outros 50% deles acabarão, no final, com doença de Alzheimer. Por outro lado, algumas pessoas idosas com PCM permanecem em um platô estável durante décadas (Figura 59-7). Existe atualmente um grande interesse em entender como se podem distinguir indivíduos cujas dificuldades se tornarão mais graves daqueles que envelhecerão de modo relativamente normal.

Mais complicadas são as demências relacionadas à idade, ou senis. A demência senil é uma síndrome clínica que é observada nos idosos e que envolve prejuízo progressivo da memória e de outras faculdades cognitivas, como a linguagem, o discernimento, a capacidade de resolver problemas e de calcular ou a atenção. As síndromes demenciais estão associadas à várias doenças. A mais comum, a doença de Alzheimer, é discutida a seguir em detalhe. A segunda causa mais comum de demência nos idosos é a doença cerebrovascular, especialmente como resultado de acidentes vasculares encefálicos que levam à isquemia focal e ao consequente infarto no encéfalo.

Grandes lesões no córtex frequentemente são associadas a distúrbios de linguagem (afasias), hemiparesias ou síndromes de negligência, dependendo de quais par-

Figura 59-5 Alterações com a idade na densidade sináptica. A capacidade cognitiva durante o início do desenvolvimento é acompanhada por um aumento marcante na densidade sináptica em diferentes regiões do córtex cerebral. Os marcos do desenvolvimento até a idade de 10 meses estão indicados. A densidade das sinapses corticais declina com a idade. (Adaptada, com permissão, de P. Huttenlocher.)

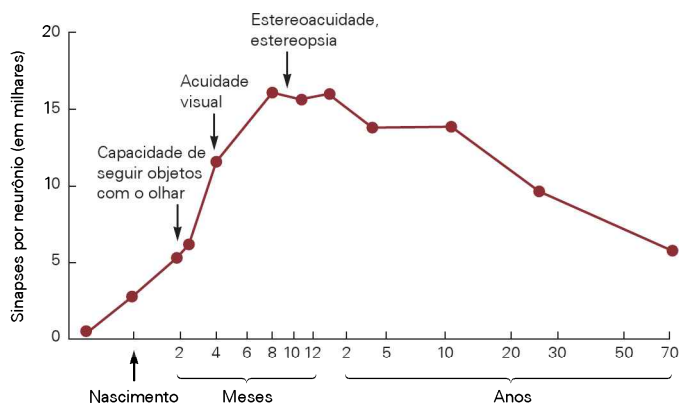
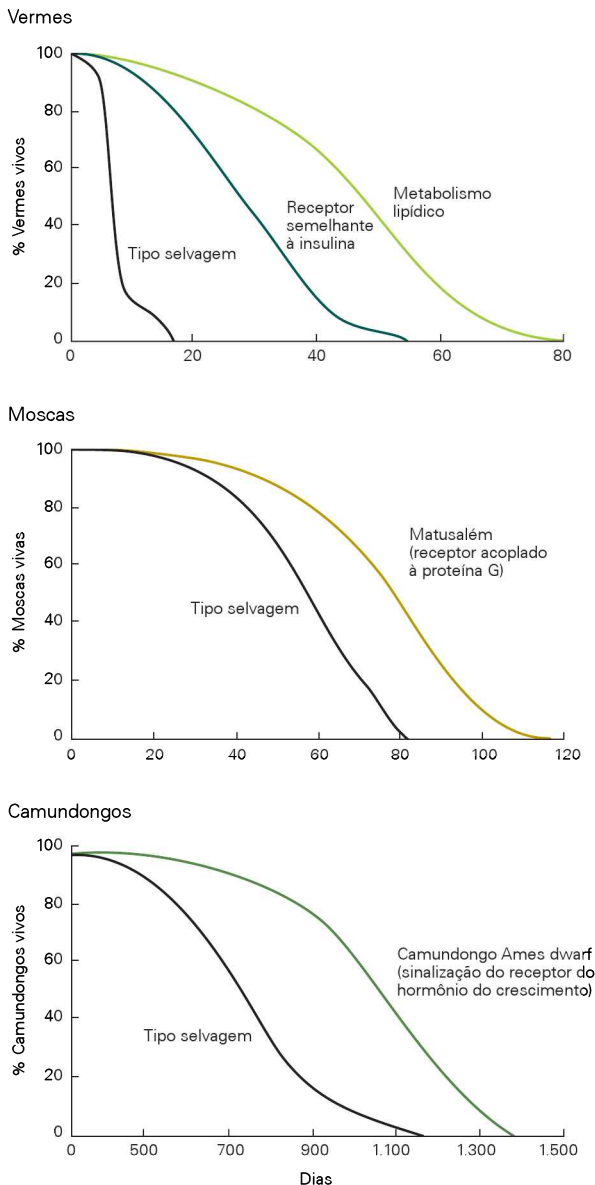



Figura 59-6 A duração da vida pode ser aumentada por mutação genética. Mutações genéticas em determinados receptores e proteínas sinalizadoras aumentam notavelmente a duração da vida em cepas mutantes de vermes, moscas e camundongos, indicando que mecanismos genéticos de regulação afetam o envelhecimento e a duração da vida. (Parte superior reproduzida, com permissão, de Hekimi, 2003; parte central reproduzida, com permissão, de Yi, 1998; parte inferior reproduzida, com permissão, de Brown-Borg, 1996.)

tes do encéfalo estão comprometidas. Pequenos infartos da substância branca ou de estruturas mais profundas do encéfalo, denominados *lacunas*, também são consequência de hipertensão. Quando em pequeno número, podem ser assintomáticos ou podem contribuir para o declínio cognitivo normal com o envelhecimento ou causar alguns prejuízos cognitivos leves que não progridem para a doença de Alzheimer. À medida que as lesões vasculares aumentam em número e em tamanho, no entanto, seu impacto torna-se acentuado e, no final, elas podem levar à demência.

Numerosas outras condições podem levar à demência, incluindo doença de Parkinson, alcoolismo, intoxicação por drogas, infecções, como Aids e sífilis, tumores encefálicos, deficiências vitamínicas (principalmente deficiência de vitamina B_{12}), doença da tireoide e uma variedade de outros distúrbios metabólicos. Em alguns pacientes, a esquizofrenia ou a depressão podem mimetizar uma síndrome de demência. Emil Kraepelin adotou o termo *dementia praecox* para enfatizar o déficit cognitivo em uma doença que afeta pessoas jovens, uma condição agora chamada de esquizofrenia. Embora as características clínicas dessas demências possam, em alguns aspectos, se assemelhar àquelas da doença de Alzheimer ou da doença cerebrovascular, os sintomas e o tempo de progressão da demência podem variar, dependendo da natureza e do local da anormalidade neurológica. Como algumas demências podem ser tratadas, é importante para o clínico sondar diagnósticos diferenciais de demências com história clínica, exames e estudos laboratoriais.

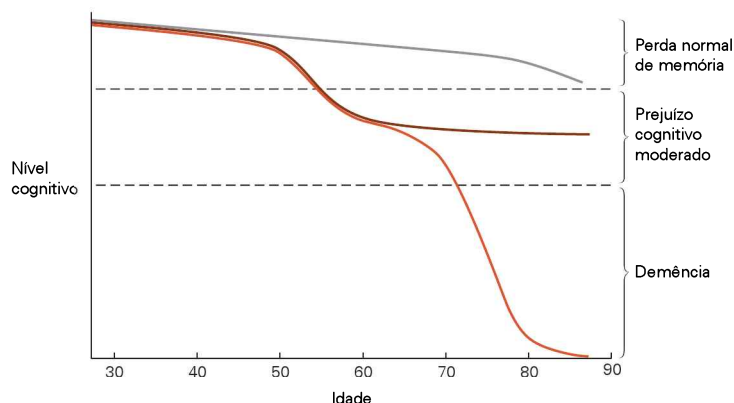
A doença de Alzheimer é a demência senil mais comum

Em 1901, Alois Alzheimer examinou uma mulher de meia-idade que havia desenvolvido deficiências de memória e perda progressiva da capacidade cognitiva. Um dos primeiros sintomas observados da doença dessa mulher foi a desconfiança não provocada em relação ao comportamento de seu marido. Sua memória tornou-se cada vez mais comprometida. Ela não conseguia mais orientar-se, nem mesmo em seu apartamento, onde passou a esconder objetos. Às vezes, imaginava que as pessoas queriam matá-la.

A paciente foi internada em um hospital psiquiátrico e morreu menos de cinco anos após o início da doença. Alzheimer realizou uma necropsia, que revelou alterações específicas no córtex cerebral, como descrito a seguir. A constelação de sintomas comportamentais e de alterações físicas recebeu posteriormente o nome de doença de Alzheimer (DA).

O primeiro caso da doença recebeu atenção por parte de Alzheimer por ter ocorrido na meia-idade, mas em geral a doença aflige os idosos. A maioria dos pacientes com DA apresenta os primeiros sinais clínicos durante a sétima década de vida. Casos de instalação precoce frequentemente são familiares, e mutações têm sido descobertas em vários desses pacientes, como discutido a seguir. Casos de instalação tardia são esporádicos, e sua causa ainda é desconhecida.

Em ambas as formas de DA, esporádica e familiar, há uma notável deficiência seletiva na memória declarativa. No início, linguagem, força, reflexos, capacidade sensorial e habilidades motoras são quase normais. Gradualmente, no entanto, a memória é perdida junto com capacidades cognitivas, como a capacidade de resolver problemas, a linguagem, o cálculo e a percepção visuoespacial. Não é de surpreender que essas perdas cognitivas levem a outras alterações comportamentais, e alguns pacientes desenvolvem sintomas psicóticos, como alucinações e delírios. Em todos os pacientes, as funções mentais e as atividades cotidianas tornam-se progressivamente prejudicadas; nos últimos estágios, os indivíduos tornam-se mudos e incontinentes, permanecendo acamados.

Figura 59-7 O desempenho cognitivo pode variar amplamente com a idade. A perda normal de memória com a idade não prejudica as capacidades cognitivas. O prejuízo cognitivo moderado é acompanhado por uma perda modesta e gradual das capacidades cognitivas. A demência é acompanhada por uma perda acelerada e grave do desempenho cognitivo. A distinção entre o prejuízo cognitivo moderado e a demência apenas torna-se aparente após o declínio inicial do desempenho cognitivo. (Do National Institute on Aging: http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/part-2--what-happens-brain-ad/changing-brain-ad.)

A DA afeta cerca de um oitavo das pessoas com mais de 65 anos. Cinco milhões de pessoas nos Estados Unidos atualmente sofrem de demência. Uma vez que o número de idosos está aumentando rapidamente, a população em risco para DA é o segmento que mais cresce na sociedade (Figura 59-8). Durante os próximos 25 anos, o número de pessoas com DA nos Estados Unidos triplicará, assim como o custo dos cuidados com pacientes que não mais são capazes de cuidar de si próprios. Desse modo, a DA é um dos principais problemas de saúde pública da sociedade.

Na doença de Alzheimer, o encéfalo está alterado por atrofia, placas amiloides e emaranhados neurofibrilares

A DA é caracterizada por três anormalidades notáveis do encéfalo, todas elas descritas por Alzheimer. Primeiro, o encéfalo está atrofiado, com giros mais estreitos, sulcos alargados, peso encefálico reduzido e ventrículos aumentados (Figura 59-9). Essas alterações, observadas em formas menos graves em pessoas idosas que mantiveram a cognição intacta e que morreram de outras causas, são graves na DA avançada. Além disso, a morte neuronal é ampla na DA, enquanto é mínima nos encéfalos de idosos. Desse modo, a DA é uma doença neurodegenerativa.

Em segundo lugar, secções de encéfalos de pacientes com DA obtidas em autópsias revelaram placas extracelulares de material denso denominadas *placas amiloides*, grandes agregados de peptídeos fibrilares arranjados em lâminas (Figura 59-10). Placas amiloides podem ser detectadas quando marcadas com corantes como vermelho de Congo, sendo refrativas quando observadas sob luz polarizada ou quando coradas com tioflavina e observadas ao microscópio de fluorescência. Os depósitos extracelulares de amiloide são cercados por axônios e dendritos inchados. Esses processos neuronais estão, por sua vez, associados a processos de astrócitos e micróglia (células inflamatórias). Placas amiloides também ocorrem nas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais nos encéfalos com Alzheimer.

Em terceiro lugar, os neurônios afetados, mas ainda vivos, apresentam anormalidades no citoesqueleto, sendo a mais notável delas o acúmulo de emaranhados neurofibrilares (Figura 59-10). Esses emaranhados são inclusões filamentosas nos corpos celulares e nos dendritos proximais que contêm filamentos helicoidais pareados e filamentos retos de 15 nm. Outras anormalidades do citoesqueleto ocorrem nos axônios e nos terminais (neuritos distróficos) e nos dendritos (filamentos do neurópilo). Ambos os tipos de lesões incluem filamentos intracelulares helicoidais pareados, sugerindo que essas inclusões fibrilares resultem de mecanismos comuns.

Na DA, essas alterações não ocorrem de modo uniforme em todo o encéfalo; elas afetam regiões específicas. A área entorrinal, o hipocampo, o neocórtex e o núcleo basal são especialmente vulneráveis (Figura 59-11). Alterações no córtex entorrinal e no hipocampo provavelmente

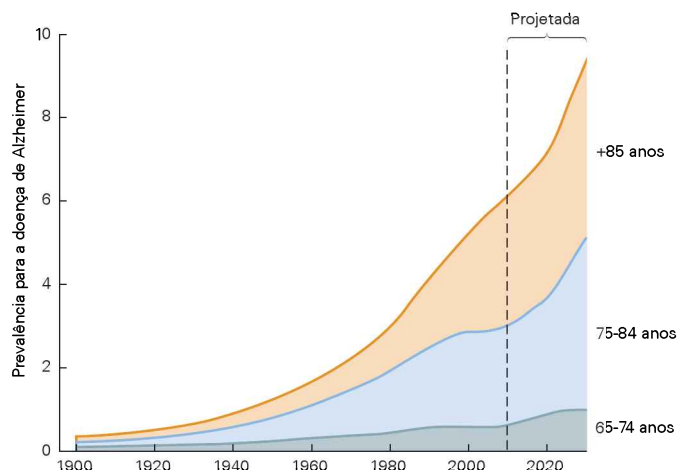
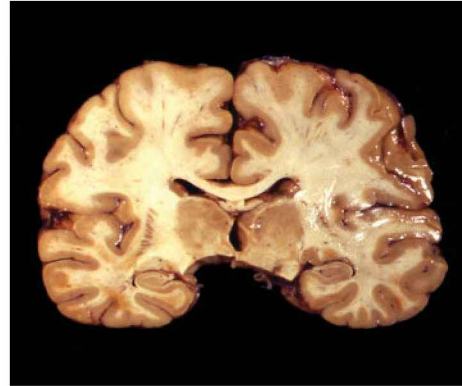
Figura 59-8 A doença de Alzheimer é um problema crescente de saúde pública. À medida que a população envelhece, é esperado que a doença de Alzheimer se torne cada vez mais prevalente (a prevalência é medida em milhões). (Adaptada, com permissão, de Brumback e Leech, 1994; Herbert et al., 2003.)

Normal

Doença de Alzheimer

Figura 59-9 Alterações patológicas evidentes no encéfalo de indivíduos com doença de Alzheimer. Quando comparado com encéfalos normais de mesma idade, o encéfalo de um paciente com Alzheimer apresenta encolhimento marcante e aumento dos ventrículos. (Fotos do encéfalo inteiro de P. Anderson, University of Alabama em Birmingham, Departamento de Patologia; fotos de fatias encefálicas de A. C. McKee; todas reproduzidas com permissão.)

Emaranhados
Dendrito irregular
Filamentos helicoidais pareados
Placa
Emaranhado
Emaranhado
Placa
Placa
Emaranhado
Emaranhado
Neurônio saudável

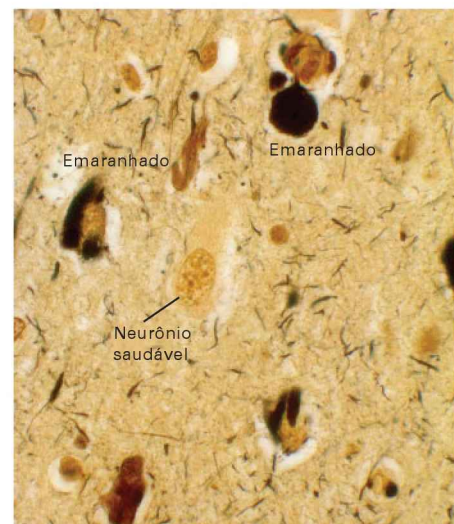
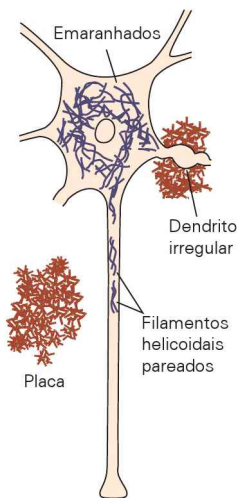
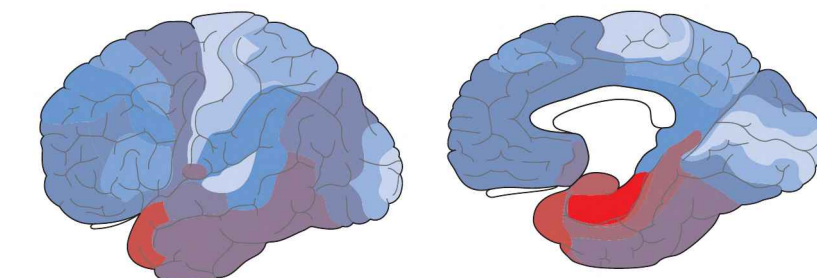
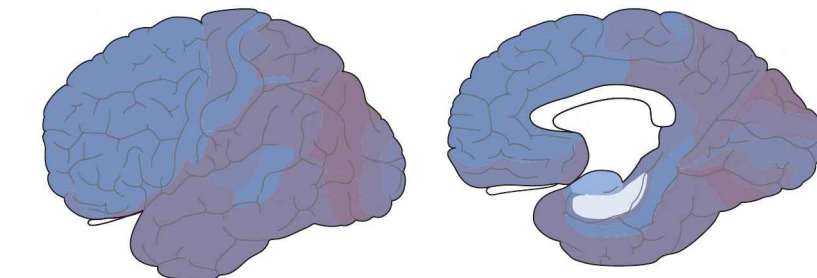



Figura 59-10 Placas e emaranhados no encéfalo com doença de Alzheimer. Uma secção do córtex cerebral do encéfalo de um indivíduo com doença de Alzheimer grave mostra placas e emaranhados neurofibrilares típicos. (Imagens de James Goldman, reproduzidas com permissão.)

À esquerda: O diagrama mostra um neurônio contendo emaranhados neurofibrilares, compostos por feixes de filamentos helicoidais pareados no corpo celular, e mais filamentos helicoidais pareados no axônio. Placas amiloides são mostradas no neurópilo, uma delas cercando um dendrito, que apresenta uma forma edemaciada, alterada. Os emaranhados são compostos por polímeros anormais de proteína tau hiperfosforilada, e as placas amiloides são depósitos extracelulares de polímeros de peptídeo β-amiloide (Aβ).

No meio: Uma secção de neocórtex de um paciente com doença de Alzheimer foi tratada com corante de prata. O tecido mostra corpos celulares neuronais contendo emaranhados neurofibrilares e neurópilo contendo placas amiloides.

À direita: Um maior aumento do córtex mostra emaranhados neurofibrilares nos corpos celulares neuronais e, em contraste, um neurônio saudável sem emaranhados. Observam-se os muitos processos celulares finos positivos para a coloração com prata no neurópilo; são processos neuronais contendo filamentos helicoidais pareados.

Emaranhados neurofibrilares

Placas senis

Menor densidade

Maior densidade

Figura 59-11 Emaranhados neurofibrilares e placas senis estão concentrados em diferentes regiões do encéfalo na doença de Alzheimer. Visões laterais e mediais dos hemisférios cerebrais. (Adaptada, com permissão, de Arnold et al., 1991.)

sejam as causas estruturais na base dos problemas com a memória declarativa, que são os primeiros sintomas da DA. Essas alterações contrastam com aquelas observadas nos circuitos frontoestriatais, que se correlacionam com o declínio cognitivo relacionado à idade em indivíduos normais. Anormalidades nos sistemas colinérgicos do prosencéfalo basal podem contribuir para as dificuldades cognitivas e os déficits de atenção que aparecem posteriormente durante a progressão da doença. Essas diferenças anatômicas, junto com a morte neuronal ampla, representam argumentos contra a ideia, antigamente prevalente, de que a DA seria uma forma extrema do processo normal de envelhecimento.

As placas amiloides contêm peptídeos tóxicos que contribuem para a patologia de Alzheimer

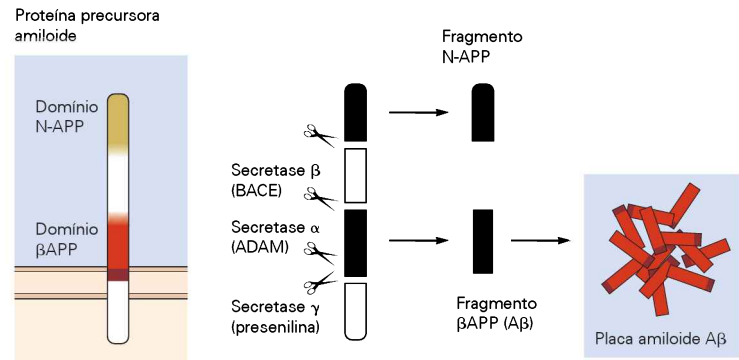
Para caracterizar as placas amiloides, George Glenner, Konrad Beyreuther e colaboradores isolaram as placas por centrifugação, com base em sua baixa solubilidade, e determinaram alguns de seus componentes. Eles observaram que os principais constituintes são um grupo de pequenos peptídeos denominados, em conjunto, Aβ.

Duas formas principais do peptídeo foram encontradas. O peptídeo predominante apresenta 40 aminoácidos, e a forma menos encontrada apresenta 42 aminoácidos (os 40 resíduos originais, mais dois resíduos de aminoácidos adicionais na extremidade carboxila). Estudos bioquímicos mostraram que o peptídeo Aβ42 forma núcleos de fibrilas amiloides mais rapidamente que o Aβ40. Em indivíduos com DA, a deposição amiloide começa com o Aβ42, enquanto o Aβ40 acumula-se posteriormente. Além disso, quando aplicado a culturas de neurônios, o peptídeo Aβ42 é mais tóxico que o Aβ40. Esses resultados sugerem que o Aβ42 seja o componente-chave na formação das placas amiloides.

Em geral, peptídeos curtos são formados por clivagem a partir de uma proteína precursora maior, de modo que os pesquisadores se voltaram para a busca da proteína a partir da qual o Aβ é formado. A proteína precursora foi logo encontrada, e a molécula foi clonada e designada *proteína precursora amiloide* (APP, de *amyloid precursor protein*) (Figura 59-12). A APP é uma glicoproteína transmembrana grande que está presente nos dendritos, nos corpos celulares e nos axônios de muitos tipos de neurônios, assim como de várias células não neuronais. Apesar de intensos estudos, as funções normais da APP no encéfalo ainda não foram bem esclarecidas.

Após a APP ter sido isolada, tornou-se possível perguntar como ela é processada para formar os peptídeos Aβ. A resposta mostrou-se bastante complexa. Três atividades proteolíticas – as secretases α, β e γ – cortam a APP em fragmentos. As secretases β e γ clivam a APP, gerando um fragmento extracelular solúvel que é liberado no fluido intersticial, os peptídeos Aβ que incluem parte do segmento transmembrana, e um fragmento citosólico ou intracelular (Figura 59-12). A clivagem pela secretase γ é incomum por ocorrer em uma região transmembrana da APP, uma região que se acreditava ser imune à hidrólise por ser cercada por lipídeos e não por água. Em células não neuronais, as secretases α clivam a APP no meio da sequência Aβ. Essa clivagem impede a formação dos peptídeos Aβ e ajuda a explicar por que esses peptídeos estão basicamente confinados ao sistema nervoso, embora a APP esteja presente do mesmo modo em células neuronais e não neuronais.

As enzimas com atividades de secretases α, β e γ foram isoladas e caracterizadas. A secretase α é um membro de uma grande família de proteases extracelulares denominada *ADAM* (de *A Disintegrin and Metalloproteinase*), responsável pela degradação de muitos componentes da matriz

Figura 59-12 Processamento da proteína precursora amiloide. A APP é uma proteína transmembrana cuja função ainda não foi bem estabelecida. Ela gera muitos fragmentos proteolíticos distintos por clivagem proteolítica. A clivagem realizada por secretases γ e β gera um fragmento intracelular, um peptídeo Aβ, que pode ter 40 ou 42 resíduos de aminoácidos, e um fragmento aminoterminal (N-APP), que pode ter efeitos distintos.

extracelular. A secretase β, chamada de *enzima-1 de clivagem do sítio β da APP*, ou BACE1 (*β-site APP cleaving enzyme 1*), é uma proteína transmembrana encontrada no sistema nervoso central, principalmente em áreas sinápticas. Células do encéfalo derivadas de camundongos mutantes que não produzem a BACE1 não produzem peptídeos Aβ, mostrando que a BACE1 é, de fato, a secretase β neuronal. A secretase γ, a mais complicada das três e isolada mais recentemente, é, na verdade, um complexo multiproteico que cliva diversas proteínas transmembrana distintas. Como esperado, dada a sua capacidade peculiar de atuar dentro da membrana, a secretase γ inclui, ela própria, proteínas transmembrana. Duas delas são denominadas presenilina-1 e presenilina-2, refletindo sua associação com a DA. Outros componentes do complexo são nicastrina, Aph-1 e Pen-2, também proteínas transmembrana.

Embora as propriedades bioquímicas dos peptídeos Aβ e da APP fossem interessantes, a questão crítica continuava: eles são a causa dos sintomas debilitantes da DA? Pode-se imaginar que a doença seja causada pelo acúmulo de Aβ, mas os peptídeos Aβ também poderiam ser produzidos como resultado de outro processo patológico ou poderiam até mesmo ser um correlato inócuo. Evidências genéticas em seres humanos e em animais experimentais têm sido críticas para a demonstração de que a APP desempenha um papel central na DA.

A primeira sugestão teve origem na observação de que o gene APP se situa no cromossomo 21. Em pessoas com síndrome de Down, o cromossomo 21 está presente em três cópias (e não em duas, como normalmente ocorre), razão pela qual essa síndrome também é denominada trissomia do 21. Uma consideração interessante é que se sabe há muito tempo que a maioria das pessoas com síndrome de Down que vive até os 40 anos desenvolve DA. Essa associação é consistente com a ideia de que a APP em excesso predisponha à DA.

Evidências genéticas mais diretas vêm de análises de pacientes com DA familiar. Apenas poucos casos da DA são familiares, normalmente aqueles em que a instalação da doença ocorre de modo precoce, isto é, em pacientes com menos de 60 anos, e na maioria desses casos a doença é herdada como mutações dominantes simples. À medida que novos métodos de clonagem molecular se tornaram disponíveis no final da década de 1980, diversos grupos começaram a utilizá-los para identificar os genes mutados na DA familiar. De modo notável, os primeiros três genes identificados foram aqueles codificando a APP, a presenilina-1 e a presenilina-2 (Figura 59-13). Até agora, muitas mutações diferentes foram observadas nos três genes e a maioria delas influencia a clivagem da APP, aumentando a produção dos peptídeos Aβ, ou as proporções da espécie mais tóxica, o Aβ42.

Algumas mutações na APP são substituições de aminoácidos que delimitam a região Aβ ou que estão dentro dessa região. Células que expressam essas sequências mutantes secretam diversas vezes mais peptídeo Aβ do que células que expressam o tipo selvagem da APP. Outra mutação na APP influencia a secretase γ a gerar seletivamente Aβ42 em vez de Aβ40. Da mesma forma, na maioria das mutações na presenilina, a secretase γ mutada apresenta atividade maior que o normal ou gera peptídeos em uma razão Aβ42:Aβ40 aumentada. Essas mutações nos genes da APP ou da presenilina não levam a perdas das proteínas, mas a uma produção aumentada de Aβ42.

Esses estudos em seres humanos oferecem evidências convincentes de que a clivagem da APP desempenha um papel causal em pelo menos alguns dos casos da DA familiar de instalação precoce e apontam para um papel do peptídeo Aβ42. Uma vez que as placas amiloides ricas em Aβ42 são uma das principais características de um grupo bem mais amplo de pacientes com DA esporádica, de instalação tardia, é provável que a clivagem da APP também esteja envolvida na produção dos sintomas nesse grupo maior de pacientes.

Finalmente, estudos genéticos utilizando camundongos reforçaram as evidências de que a clivagem da APP contribua para a DA. Camundongos transgênicos que expressam níveis relativamente altos da forma selvagem da APP ou de APP mutante apresentam anormalidades estruturais, fisiológicas e comportamentais associadas à DA. A expressão transgênica de formas mutantes da APP, idênticas àquelas encontradas na forma familiar da DA, levou ao aparecimento de placas amiloides no hipocampo e no córtex, neuritos inchados nas proximidades dos depósitos do peptídeo Aβ, redução na densidade de terminais sinápticos no prosencéfalo, diminuição da transmissão sináptica e degeneração de neurônios. Além disso, esses camundongos transgênicos apresentam deficiências em tarefas que avaliam memória espacial e memória episódica. As alterações são mais graves em camundongos transgênicos que

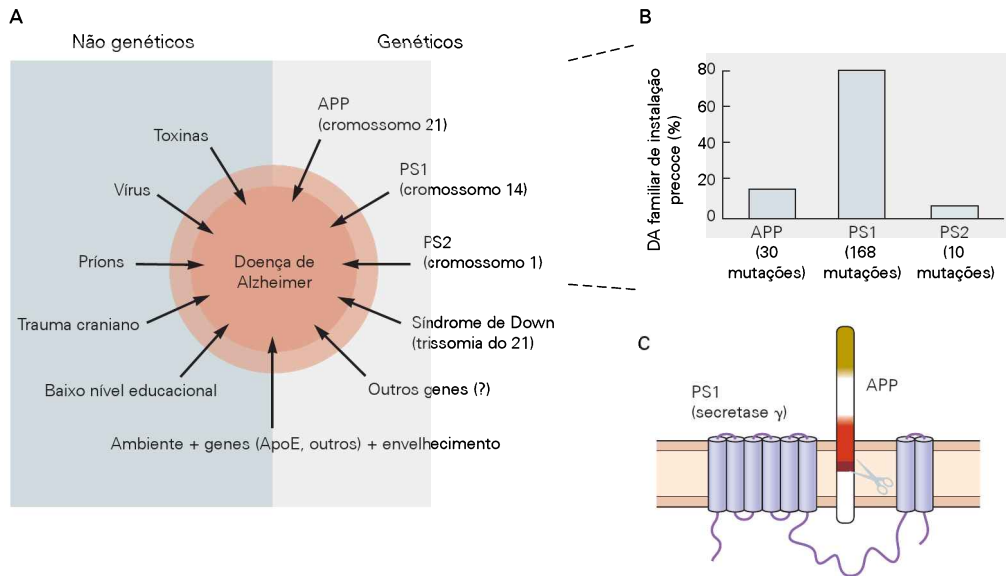



Figura 59-13 **Fatores ambientais e genéticos na doença de Alzheimer.**

A. Fatores ambientais e genéticos. (**ApoE**, apolipoproteína E; **APP**, proteína precursora amiloide; **PS1**, presenilina-1; **PS2**, presenilina-2.)

B. Genes específicos envolvidos na doença de Alzheimer (DA) de instalação precoce.

C. A presenilina-1 está associada a proteínas APP dentro da membrana plasmática.

expressam formas alteradas, tanto de APP quanto de presenilina-1. Essas linhagens de camundongos representam ferramentas valiosas para investigar questões relacionadas aos mecanismos da patogênese da DA e para testar terapias potenciais. Além disso, alterações do tipo DA em camundongos transgênicos aparecem em um período de um ano ou menos, e não ao longo de décadas, como ocorre em seres humanos.

Dadas as fortes evidências de que a clivagem da APP esteja envolvida na patogênese da DA, a próxima questão é como o acúmulo dos produtos da clivagem contribui para os sintomas. Há três conjuntos de produtos de clivagem: a região extracelular secretada (ectodomínio), o peptídeo Aβ e o fragmento citoplasmático. Uma atenção maior tem sido dada aos peptídeos Aβ, que foram os primeiros a serem descobertos. Uma hipótese propõe que os peptídeos Aβ nas placas, especialmente o Aβ42, envenenem neurônios vizinhos, levando a prejuízos na função sináptica, degeneração de terminais axonais e, por fim, morte neuronal.

Uma explicação alternativa é que a agregação das formas solúveis de Aβ em placas seja uma tentativa não completamente bem-sucedida de sequestrar fragmentos proteicos tóxicos. Os peptídeos Aβ podem se ligar a proteínas sinápticas e afetar o tráfego de receptores pós-sinápticos de neurotransmissores, incluindo receptores de glutamato. A regulação do tráfego desses receptores pode ser essencial para certas formas de plasticidade sináptica, como a depressão de longa duração e a potencialização de longa duração. Como resultado, os defeitos na memória observados na DA poderiam envolver a interferência na plasticidade causada pelos peptídeos Aβ. Por sua vez, a interferência na função sináptica poderia levar à remoção e à perda de sinapses.

O envolvimento dos peptídeos Aβ na DA não significa que os outros dois produtos de clivagem da APP, o fragmento citosólico e o fragmento extracelular (Figura 59-12), não desempenhem um papel na DA. O fragmento citoplasmático pode formar um complexo com outras proteínas, incluindo Fe65, translocar para o núcleo e influenciar a transcrição de formas que podem ser deletérias. Embora haja pouca evidência de que esse mecanismo contribua para a DA, está bem estabelecido que *notch*, um regulador crítico da neurogênese (ver Capítulo 53), é clivado pela secretase γ e, assim, ativado, e seu fragmento citoplasmático clivado é transportado ao núcleo, onde atua como um fator de transcrição. Do mesmo modo, o fragmento extracelular da APP secretado parece ter efeitos tóxicos sobre neurônios próximos. Assim, é possível que a APP seja um potente instigador da DA, pois os fragmentos gerados por sua clivagem proteolítica causam danos aos neurônios de diferentes formas.

Os emaranhados neurofibrilares contêm proteínas associadas a microtúbulos

A maior parte da pesquisa a respeito das bases moleculares e celulares da DA tem tido como foco as placas amiloides, mas os emaranhados neurofibrilares também foram implicados na progressão da doença (Figura 59-10). A análise molecular mostrou que essas inclusões anormais nos corpos celulares e nos dendritos proximais contêm agregados de isoformas hiperfosforiladas de tau, uma proteína que se liga aos microtúbulos e que normalmente é solúvel (Figura 59-14). A tau desempenha um papel-chave no transporte intracelular, especialmente nos axônios, por ligar-se aos microtúbulos, estabilizando-os. Prejuízos no transporte axonal comprometem a estabilidade sináptica, o suporte trófico e outras interações. No final, as células nervosas

A Neurônio saudável

Microtúbulo

Microtúbulo

Proteína tau

B Neurônio de Alzheimer

Microtúbulo defeituoso

Tau anormal, com excesso de grupos fosforilados

Filamentos helicoidais pareados

Emaranhado neurofibrilar

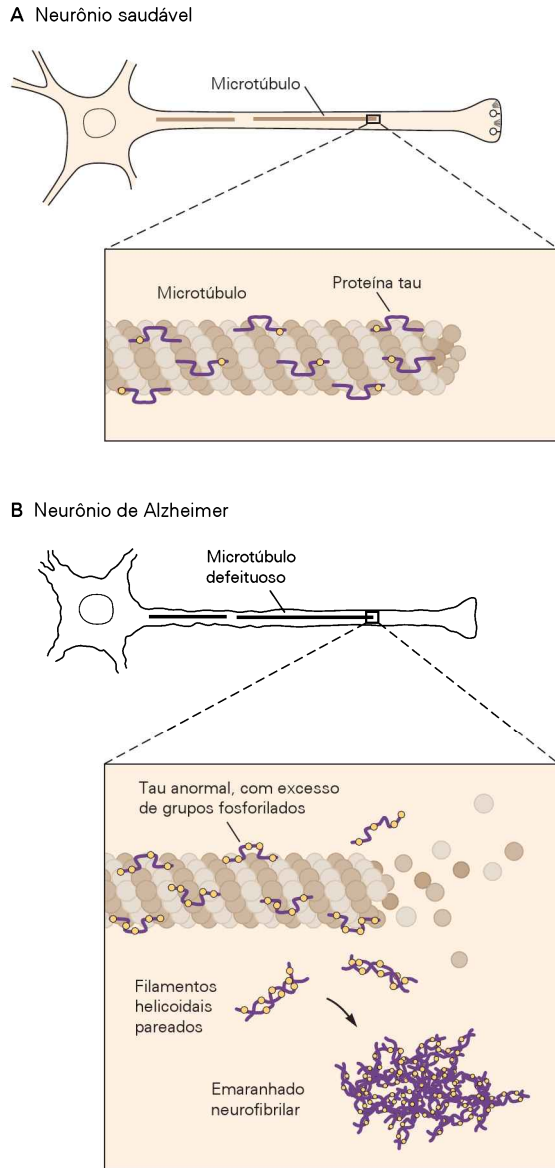



Figura 59-14 Emaranhados neurofibrilares contêm proteínas tau mutantes.

A. Nos neurônios saudáveis, a proteína tau associa-se a microtúbulos normais, mas não a filamentos helicoidais pareados, e contribui para a integridade estrutural do neurônio.

B. Em um neurônio doente, a proteína tau torna-se hiperfosforilada. Como consequência, a tau fosforilada deixa de se associar a microtúbulos normais, que começam a desmontar, e associa-se então a filamentos helicoidais pareados, que ficam sequestrados em emaranhados neurofibrilares (ENFs).

afetadas morrem, e os emaranhados neurofibrilares permanecem no espaço extracelular, como lápides das células destruídas pela doença.

Embora os emaranhados sejam uma das características que definem a DA, ainda não foi esclarecido qual o papel que esses emaranhados e a tau hiperfosforilada, da qual são feitos, desempenham na patogênese da doença. Enquanto mutações dos genes para a APP e as presenilinas podem levar à DA, não foram encontradas mutações do gene da tau na DA familiar. Essa diferença leva alguns a considerar os emaranhados como uma consequência ou correlato, mas não como causa, dos sintomas da DA.

Outras observações sugerem uma relação mais causal. Primeiro, depósitos filamentosos de tau hiperfosforilada são encontrados em várias doenças neurodegenerativas. Segundo, descobriu-se que mutações no gene da tau são a base de outra forma herdada de demência, a demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17 (FTPD17), que apresenta algumas das características da DA, mas não apresenta as placas. Terceiro, os sintomas da DA correlacionam-se melhor com o número e a distribuição dos emaranhados do que com as placas, conforme observado em materiais de autópsias. Por exemplo, os emaranhados geralmente são a primeira evidência observada nos neurônios do córtex entorrinal, o local provável dos problemas iniciais de memória, antes que as placas apareçam nessa área.

Por muitos anos, houve grande controvérsia entre aqueles que acreditavam que o Aβ era o principal agente causador da DA e aqueles que acreditavam que o principal papel era desempenhado pelos emaranhados ricos em tau. Esses dois grupos foram chamados de "batistas" e "tauístas", respectivamente. Atualmente, parece mais provável que tanto o Aβ quanto a tau estejam envolvidos, e que a patologia resulte de seus efeitos combinados. Por exemplo, camundongos transgênicos que expressam tanto APP mutante quanto tau mutante desenvolvem déficits comportamentais do tipo DA mais graves que camundongos que expressam grandes quantidades de uma delas isoladamente. Além disso, parece haver uma interação entre placas e emaranhados. Assim, injeções de Aβ42 em regiões específicas do encéfalo de camundongos transgênicos que expressam uma proteína tau mutante aumentam o número de emaranhados nos neurônios próximos, e manipulações que reduzem o número e o tamanho das placas levam à diminuição nos níveis de tau hiperfosforilada. Desse modo, mesmo que os emaranhados não sejam suficientes para "causar" a DA, eles provavelmente desempenham um papel nos sintomas e na progressão da doença.

Fatores de risco para a doença de Alzheimer foram identificados

Uns poucos indivíduos desenvolvem a DA por terem alelos mutantes para os genes da APP ou da presenilina, mas, na maioria dos casos da doença, não há causas óbvias, sejam genéticas ou ambientais. Pode-se, então, prever quem desenvolverá a DA?

O principal fator de risco é a idade. A doença está presente em uma fração muito pequena de pessoas com menos de 60 anos (sendo esses principalmente casos familiares), em 1 a 3% dos indivíduos entre 60 e 70 anos, em 3 a 12% daqueles entre 70 e 80 anos, e em 25 a 35% daqueles com mais de 85 anos. Assim, uma previsão segura seria de que os idosos são candidatos primários para a DA. Essa associação estatística, no entanto, é de pouco valor terapêutico, pois a medicina moderna nada pode fazer para retardar a passagem do tempo. Assim, há grande interesse em outros fatores que possam afetar a incidência da DA.

O fator de risco genético mais significativo descoberto até agora na DA esporádica de instalação tardia é um

C Prevalência de genótipos para *ApoE*

Alelo	E2	E3	E4
E2	1-2%	10-15%	1-2%
E3		55-65%	18-25%
E4			1-5%

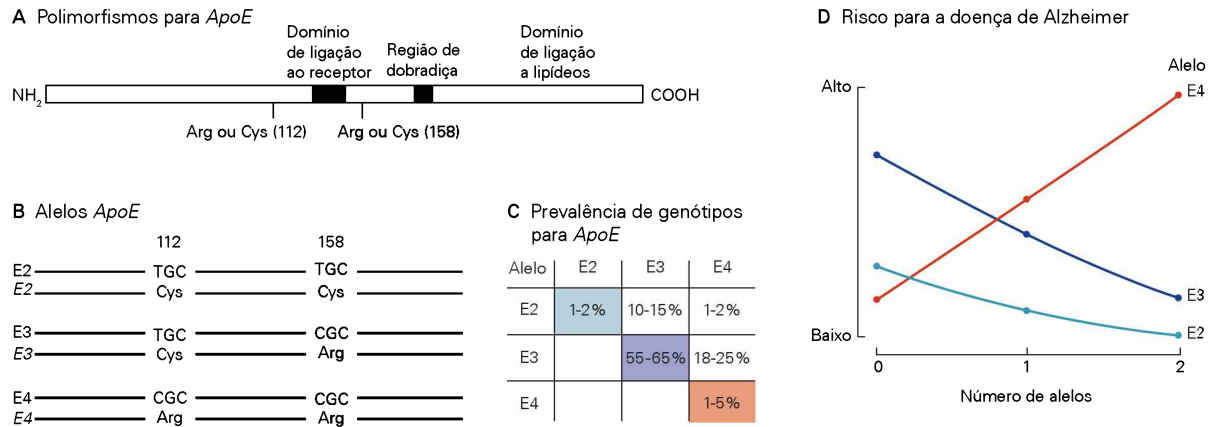



Figura 59-15 Polimorfismos no gene *ApoE* representam um fator de risco proeminente para a doença de Alzheimer.
A. Polimorfismos no gene *ApoE* envolvem alterações na sequência de aminoácidos em dois resíduos críticos (112 e 158).
B. Alterações na sequência de aminoácidos nos três alelos *ApoE*.
C. Prevalência de genótipos de *ApoE* na população geral.
D. Alelos de *ApoE* representam fatores de risco para a doença de Alzheimer. Herdar um alelo *ApoE4* aumenta em cerca de quatro vezes a probabilidade de progredir em direção à doença de Alzheimer. Herdar o alelo *ApoE2* reduz esse risco.

alelo do gene *ApoE*. A proteína ApoE desempenha um papel muito importante no transporte de colesterol e de outros lipídeos no sangue. Existem três alelos para esse gene, *ApoE2*, *ApoE3* e *ApoE4*, que diferem um do outro em uns poucos aminoácidos (Figura 59-15). Pessoas com o alelo *ApoE4* possuem um fator de risco para DA. Esse alelo está presente em apenas uma pequena porcentagem da população em geral, mas em 40 a 50% das pessoas com DA. Colocado de outra forma, o indivíduo que tem um alelo *ApoE4* tem uma probabilidade cerca de quatro vezes maior de desenvolver a DA, em comparação com pessoas que apresentam apenas os alelos *ApoE2* ou *ApoE3*. Não se sabe o mecanismo pelo qual a presença de *ApoE4* predisporia o indivíduo à DA. Além disso, *ApoE4* é um fator de risco para diversas doenças neurológicas, incluindo a doença de Parkinson e a esclerose múltipla, de modo que o mecanismo pode não envolver diretamente a APP ou os peptídeos Aβ.

Há bons critérios para o diagnóstico da doença de Alzheimer, mas poucas possibilidades de tratamento

O diagnóstico da DA em seus estágios iniciais é um desafio, pois os sintomas iniciais são semelhantes às alterações que são parte do declínio cognitivo normal que ocorre com a idade. Até recentemente, mesmo o diagnóstico de casos mais avançados de DA era difícil. Na década de 1970, as taxas de erros de diagnóstico eram de cerca de 30%, conforme determinado pela medida mais objetiva: a detecção das placas e dos emaranhados na necropsia. De fato, até que pesquisas biológicas e genéticas fornecessem uma compreensão mais profunda da patologia, permaneceu, de certo modo, a controvérsia em relação à DA ser uma doença discreta ou o extremo de um contínuo, que iria do envelhecimento normal, passando por um prejuízo cognitivo moderado, até chegar à demência.

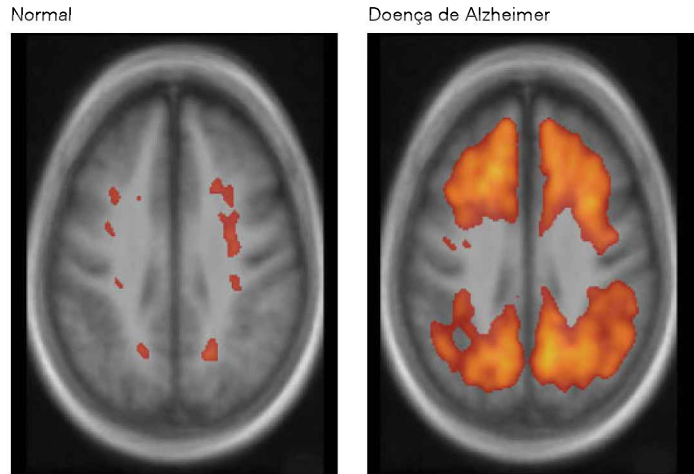
Durante as últimas poucas décadas, a situação começou a melhorar, principalmente em função de três fatores. Primeiro, os protocolos para exames físicos, neurológicos e neuropsicológicos tornaram-se mais sofisticados e padronizados. Segundo, o maior conhecimento das alterações estruturais demonstradas por ressonância magnética (RM) ajudou a diagnosticar a DA em estágios iniciais. Por exemplo, agora é possível prever, com cerca de 80% de precisão, quais pacientes com prejuízo cognitivo moderado progredirão para a DA, com base na redução da espessura cortical e no aumento ventricular, visíveis por RM. Essas imagens e métodos de diagnóstico também ajudam a distinguir as síndromes demenciais e a relacionar defeitos estruturais e funcionais. Por exemplo, nos estágios iniciais de uma doença denominada *demência semântica*, os pacientes apresentam dificuldade em designar objetos, e a RM revela atrofia dos polos temporais. Em contraste, na DA, as dificuldades iniciais estão centralizadas na memória, e a RM revela alterações iniciais no córtex temporal medial e no hipocampo.

Terceiro, e talvez mais promissor, as placas amiloides podem agora ser visualizadas por tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*), utilizando-se novos compostos que se ligam avidamente ao amiloide. O primeiro deles, chamado de *composto B de Pittsburgh* (PIB, de *Pittsburgh compound B*), liga-se com alta afinidade ao peptídeo Aβ, e sua forma radioativa, marcada com isótopos de curta duração de carbono ou flúor, é facilmente detectada por PET (Figura 59-16). A disponibilidade de marcadores moleculares seguros para a DA permite o estudo dos estágios iniciais da doença antes da presença dos sintomas clínicos. De igual importância, a possibilidade de distinguir adultos mais velhos com e sem placas amiloides permite, pela primeira vez, a análise detalhada do envelhecimento normal, sem a complicação resultante de fatores de confusão, como a DA de instalação precoce.

O aprimoramento do diagnóstico da DA seria, naturalmente, mais útil se houvesse tratamentos disponíveis para bloquear ou reduzir a progressão da doença em seus estágios iniciais. Nesse ponto, as novidades não são muito

Normal

Doença de Alzheimer

Figura 59-16 Visualização da doença de Alzheimer no encéfalo vivo. A densidade de placas de β-amiloide é indicada pelas regiões em **vermelho** nessas imagens obtidas após a administração do composto B de Pittsburgh, um análogo fluorescente da tioflavina T. (Reproduzida, com permissão, de R. Buckner.)

boas. Até o presente, não há cura para a DA. As terapias atuais baseiam-se no tratamento dos sintomas associados, como depressão, agitação, distúrbios do sono, alucinações e delírios. Um dos principais alvos das terapias é o sistema colinérgico no prosencéfalo basal, uma região do encéfalo gravemente lesionada na DA. Diversas estratégias foram desenvolvidas para influenciar esse sistema colinérgico. Inibidores da acetilcolinesterase aumentam os níveis de acetilcolina por impedir sua degradação e representam um dos poucos fármacos aprovados pela agência de controle de medicamentos e alimentos do governo norte-americano, a Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento da DA. Infelizmente, esses fármacos exercem, na melhor das hipóteses, um efeito modesto sobre as funções cognitivas e as atividades diárias. Da mesma forma, a administração de precursores da acetilcolina (colina, lecitina, etc.) ou de agonistas colinérgicos não tem sido efetiva.

Por outro lado, avanços recentes na compreensão da base biológica da DA têm mostrado diversos alvos terapêuticos novos e promissores que estão sendo intensamente investigados. Uma abordagem é o desenvolvimento de fármacos que reduzam a atividade das secretases β e γ, que clivam a APP para gerar os peptídeos Aβ e os fragmentos solúveis intracelular e extracelular associados. De fato, a redução da atividade da secretase β ou da γ em camundongos transgênicos que expressam a proteína mutante APP em altos níveis reduz tanto a deposição de Aβ quanto as anormalidades de memória associadas à idade nesses modelos. Em função desses resultados, companhias farmacêuticas estão tentando desenvolver fármacos que diminuam os níveis das secretases β e γ em seres humanos. Um obstáculo para essa abordagem é que as secretases têm outros substratos, além da APP, de modo que a redução de seus níveis pode ter efeitos colaterais deletérios. Por exemplo, um inibidor promissor da secretase γ também diminuiu a produção de células T e B no sistema imunológico. Como alternativa, pode ser possível encontrar fármacos que inibam a clivagem ligando-se a locais críticos na APP e não nas secretases.

Outros pesquisadores estão investigando as diferentes proteínas que também têm sido implicadas na DA: a secretase α, a ApoE4 e a tau. Uma vez que a secretase cliva ao meio o Aβ, ela impede seu acúmulo. Os pesquisadores estão buscando formas de aumentar os níveis ou a atividade da secretase α. Por sua vez, a ApoE4 predispõe à DA, ao passo que a ApoE3 é inócua ou protetora. Os pesquisadores estão buscando formas de converter a ApoE4, de modo que ela tenha as propriedades da ApoE3, ou de atuar sobre os receptores nos quais a ApoE4 atua. Do mesmo modo, intervenções que impeçam a hiperfosforilação da tau poderiam retardar a produção dos emaranhados neurofibrilares, que parecem piorar a saúde neuronal em uma variedade de doenças neurodegenerativas.

Outra abordagem é a redução dos níveis de Aβ por meios imunológicos. A imunização com Aβ, que leva à produção de anticorpos contra esse peptídeo, e a transferência passiva de anticorpos anti-Aβ têm sido testadas em modelos de DA em camundongos transgênicos. Ambos os tratamentos reduzem os níveis de Aβ e as placas. Os mecanismos da depuração aumentada de Aβ não estão bem esclarecidos. Anticorpos séricos provavelmente funcionem como um "sumidouro" para extrair do encéfalo para a circulação peptídeos Aβ de baixo peso molecular, mudando o equilíbrio de Aβ em diferentes compartimentos e promovendo a remoção de Aβ do encéfalo. Como alternativa, uma pequena quantidade de anticorpo anti-Aβ poderia chegar ao encéfalo, ligar-se ao Aβ e recrutar a micróglia, para que entre nas regiões afetadas e remova o Aβ. Sejam quais forem os mecanismos, a imunoterapia anti-Aβ em camundongos parece reduzir os níveis de Aβ (Figura 59-17) e assim atenuar o impacto, que, de outro modo, seria bastante grave, das placas amiloides sobre o aprendizado e a cognição. Esses achados sugerem que estratégias imunoterapêuticas possam ter sucesso em pacientes com DA.

Visão geral

O envelhecimento afeta o encéfalo de muitas formas. Algumas mudanças são sutis, e a base neurobiológica das alterações comportamentais que as acompanham não é clara. Outros problemas são brandos, como nos PCMs. Algumas deficiências são progressivas e incapacitantes, como é o caso de várias síndromes demenciais. A forma mais comum de demência nos idosos é a DA, uma das doenças mais complexas da medicina clínica.

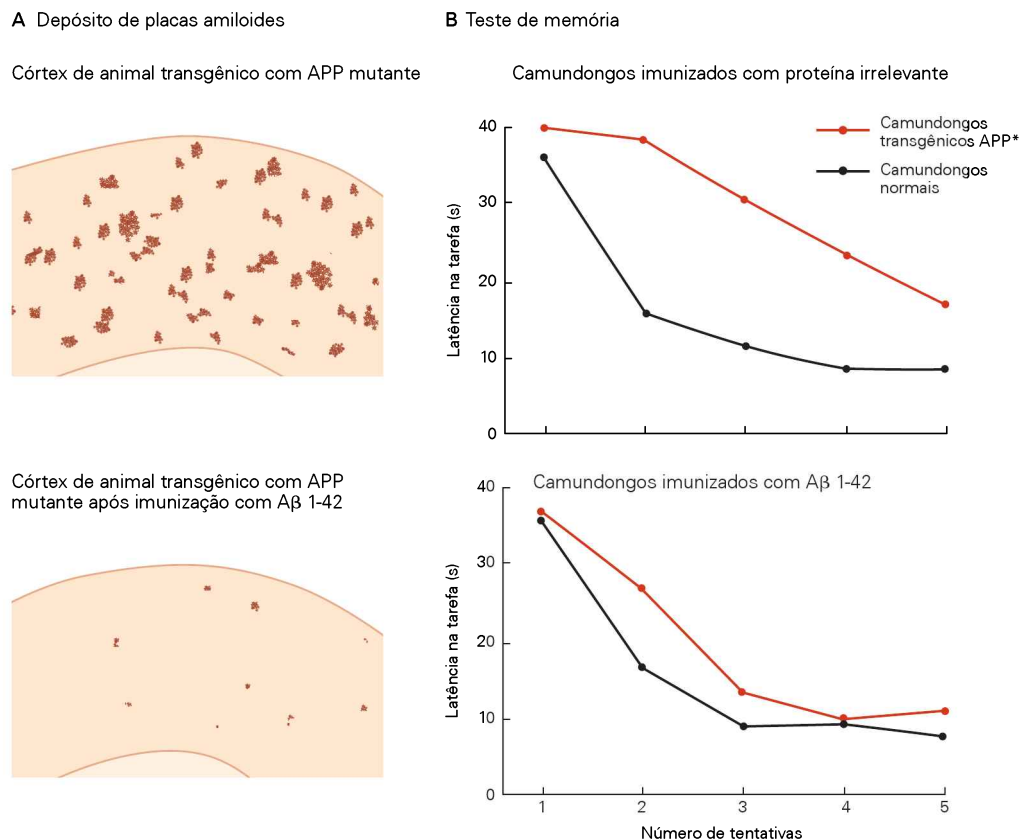



Figura 59-17 A imunização com anticorpos contra o peptídeo Aβ reduz as placas Aβ e preserva o desempenho cognitivo em camundongos transgênicos que expressam o peptídeo. (Adaptada, com permissão, de Brody, 2008.)

A. Depósito de placas amiloides no córtex cerebral de camundongos que têm um transgene mutante APP e de camundongos tratados com vacina Aβ. Observa-se redução nos depósitos de placas Aβ.

B. Desempenho cognitivo (um teste de memória) em camundongos transgênicos APP imunizados com uma proteína irrelevante ou com vacina Aβ. Camundongos vacinados com Aβ apresentam desempenho próximo ao dos animais não transgênicos, enquanto os animais imunizados com a proteína irrelevante apresentam prejuízo grave de memória.

A DA é uma causa comum de morbidade e mortalidade em idosos. Nos últimos anos, grandes avanços têm ocorrido no entendimento dessa doença. Os pesquisadores têm documentado com maior acurácia a relação entre PCM e DA de instalação precoce, identificado causas genéticas e fatores de risco, desenvolvido uma variedade de novas abordagens diagnósticas que permitem a detecção de placas amiloides em indivíduos vivos e esclarecido as formas pelas quais o caráter, as distribuições e os estágios da patologia estão relacionados aos sinais clínicos. Os mecanismos que levam à formação de placas e emaranhados começaram a ser delineados, e estudos de sistemas-modelo *in vivo* e *in vitro* têm levado à identificação de novos alvos potenciais para o tratamento.

A implantação de novas terapias com base na compreensão da neurobiologia, da neuropatologia, da bioquímica e da genética dessa doença está prestes a ser realizada. Além disso, uma variedade de ferramentas, incluindo biomarcadores, exames de imagem encefálicos e medidas do fluxo de Aβ entre os compartimentos encefálico e plasmático, está agora sendo desenvolvida para averiguação da eficácia dos tratamentos. Parece possível que, ao longo dos próximos anos, essas descobertas levem ao desenvolvimento racional de novas terapias que possam ser testadas em modelos animais. Com perseverança e sorte, algumas dessas abordagens poderão ser introduzidas na clínica para beneficiar os pacientes com DA, para os quais, até agora, a medicina tem tido pouco a oferecer.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Leituras selecionadas

Brody DL, Holtzman DM. 2008. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. Annu Rev Neurosci 31:175–193.

Buckner RL. 2004. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Neuron 44:195–208.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. 1993. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer disease in late onset families. Science 261:921–923.

Goedert M, Spillantini MG. 2006. A century of Alzheimer's disease. Science 314:777–781.
Haass C, Selkoe DJ. 2007. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol 8:101–112.
Kenyon C. 2005. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. Cell 120:449–460.
Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. 2009. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. Nature 461:916–22.
Tanzi RE, Bertram L. 2005. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell 120:545–555.

Referências

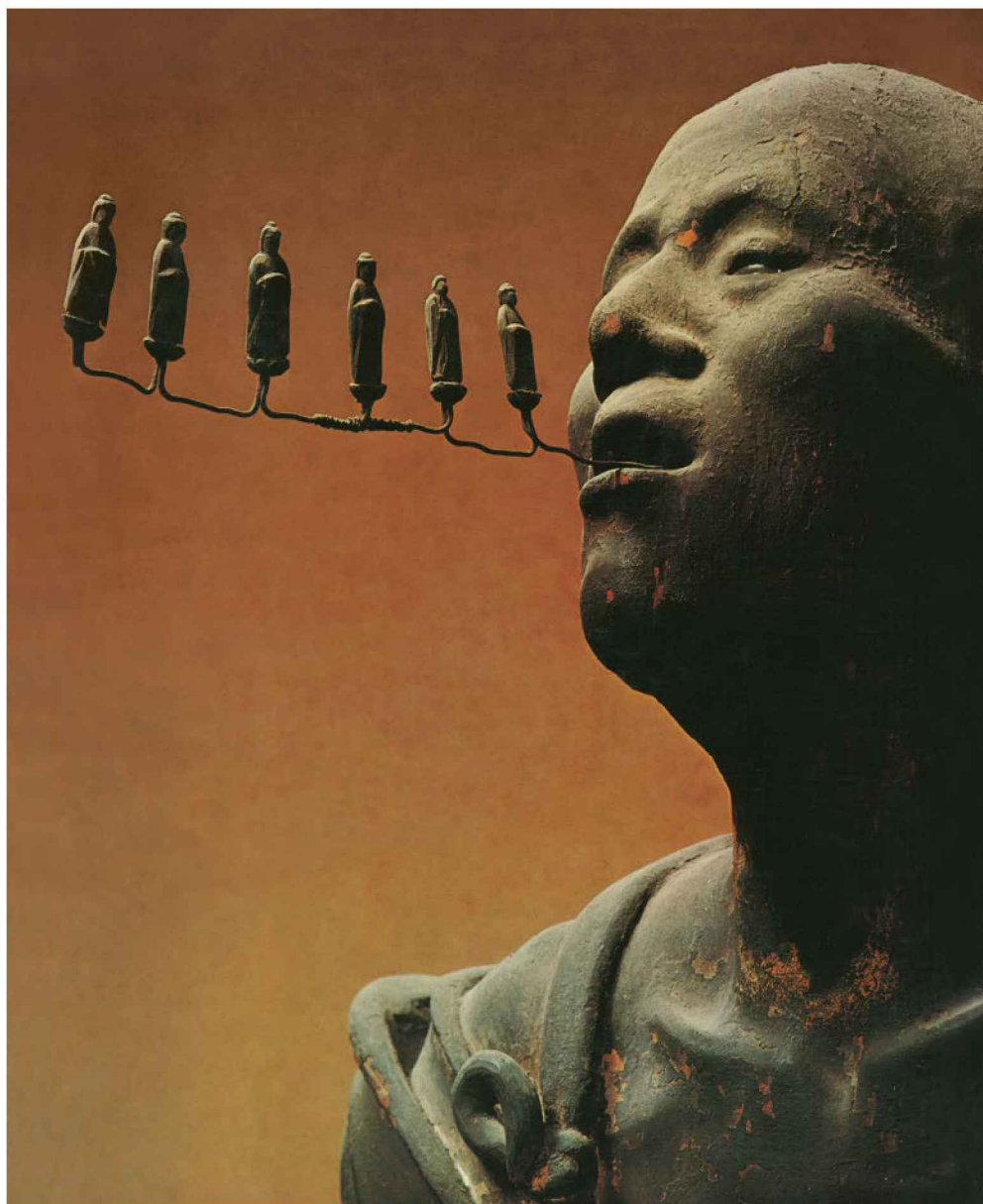
Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. 2007. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. Neuron 56:924–935.
Arias E. 2004. United States Life Tables, 2001. *National Vital Statistics Reports,* Vol. 52, No. 14. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.
Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. 1991. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. Cereb Cortex 1:103--116.
Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, et al. 2000. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. Nat Med 6:916–919.
Bishop NA, Lu T, Yankner BA. 2010. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. Nature 464:529–35.
Brown-Borg H, Borg K, Meliska C, Bartke A. 1996. Dwarf mice and the ageing process. Nature 384:33.
Brumback RA and Leech RW. 1994. Alzheimer's disease: pathophysiology and hope for therapy. J Oklahoma Med Assoc 87:103–111
Bu G. 2009. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurosci 10:333–344.
Cai H, Wang Y, McCarthy D, Wen H, Borchelt DR, Price DL, Wong PC. 2001. BACE1 is the major beta-secretase for generation of A–beta peptides by neurons. Nat Neurosci 4:233–234.
Cao X, Sudhof TC. 2001. A transcriptionally active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60. Science 293:115–120.
Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, Ashe KH. 2005. Natural oligomers of the amyloid--beta protein specifically disrupt cognitive function. Nat Neurosci 8:79–84.
Cohen E, Dillin A. 2008. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. Nat Rev Neurosci 9:759–767.
Cohen E, Paulsson JF, Blinder P, Burstyn-Cohen T, Du D, Estepa G, Adame A, et al. 2009. Reduced IGF-1 signaling delays age--associated proteotoxicity in mice. Cell 139:1157–1169.
De Strooper B. 2010. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. Physiol Rev 90:465–494.
De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, Vanderstichele H, Guhde G, Annaert W, Von Figura K, Van Leuven F. 1998. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. Nature 391:387–390.
Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. 2007. Changes in the structural complexity of the aged brain. Aging Cell 6:275–284.
Glenner GG, Wong CW. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120:885–890.
Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, et al. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349:704–706.
Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. 2003. Alzheimer Disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurobiol 60:1119–1122.
Hekimi S, Guarente L. 2003. Genetics and the specificity of the aging process. Science 299:1351–1354.
Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. 1996. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. Science 274:99--102.
Huttenlocher PR. 2002. *Neural Plasticity: The Effects of Environment on the Development of the Cerebral Cortex.* Cambridge, MA: Harvard University Press.
Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B. 1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325:733–736.
Kim J, Castellano JM, Jiang H, Basak JM, Parsadanian M, Pham V, Mason SM, Paul SM, Holtzman DM. 2009. Overexpression of low-density lipoprotein receptor in the brain markedly inhibits amyloid deposition and increases extracellular A beta clearance. Neuron 64:632–644.
Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, et al. 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 55:306–319.
Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, Kayed R, Glabe CG, Yang A, Gallagher M, Ashe KH. 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature 440:352–357.
Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, et al. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 269:973–977.
Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. 2006. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. Arch Neurol 63:38–46.
Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM. 2003. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A beta and synaptic dysfunction. Neuron 39:409–421.
Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, et al. 2000. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. Nature 408:982–985.
Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L. 1991. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology 41:469–478.
Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, Tessier-Lavigne M. 2009. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. Nature 457:981–989.
Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kayed R, Metherate R, Park DC, Smith AD, Lautenschlager G, Earles JL, Frieske D, Zwahr M, Gaines CL. 1996. Mediators of long--term memory performance across the life span. Psychol Aging 11:621–637.
Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL. 1991. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 12:295–312.
Rubin EH, Storandt M, Miller JP, Kinscherf DA, Grant EA, Morris JC, Berg L. 1998. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. Arch Neurol 55:395–401.
Strehler BL. 1975. Implications of Aging Research for Society. Proceedings of the 58th Annual Meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 1974. 34:5–8.
Valdez G, Tapia JC, Kang H, Clemenson GD, Gage FH, Lichtman JW, Sanes JR. 2010. Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise. Proc Natl Acad Sci U S A 107: 14863–14868.

Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, Vegter-Van der Vlis M, Roos RA. 1990. Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). Science 248:1120–1122.

Vincent B, Cisse MA, Sunyach C, Guillot-Sestier MV, Checler F. 2008. Regulation of betaAPP and PrPc cleavage by alpha-secretase: mechanistic and therapeutic perspectives. Curr Alzheimer Res 5:202–211.

Wilcock DM, Gharkholonarehe N, Van Nostrand WE, Davis J, Vitek MP, Colton CA. 2009. Amyloid reduction by amyloid-beta vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer's disease. J Neurosci 29:7957–7965.

Yi, L, Seroude L, Benzer, S. 1998. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant Methuselah. Science 282:943–946.

Parte IX

Página anterior
Escultura em madeira do monge budista itinerante Kuya. Este retrato criado por um escultor do século XIII chamado Kosho mostra o monge recitando o *nembutsu*, ou louvor do Buda, que, no Japão, toma a forma de seis caracteres. Kuya ensinava que o recitar focado do nembutsu levaria ao renascimento na Terra Pura, um estado de iluminação espiritual. Os seis pequenos Budas que saem de sua boca representam as seis sílabas da oração falada. Esta imagem mostra a complexidade impressionante de representação, com peças de madeira entalhada na forma de pequenas figuras, simbolizando componentes específicos da fala que, juntos, representam a linguagem, seu conceito básico e, neste caso, um meio para a iluminação do espírito. (Reproduzida, com permissão, do templo de Rokuharamitsuji, Kyoto, Japão.)

Linguagem, pensamento, afeto e aprendizagem

IX

As funções motoras e sensoriais ocupam menos da metade do córtex cerebral em seres humanos. O resto do córtex é ocupado pelas áreas de associação, que coordenam eventos que surgem nos centros sensórios e motores. Três áreas de associação – pré-frontal, parietal-temporal-occipital e límbica – estão envolvidas no comportamento cognitivo: fala, pensamento, sentimento, percepção, planejamento, aprendizagem, memória e movimentos habilidosos.

Grande parte das primeiras evidências relacionando as funções cognitivas com as áreas de associação vieram de estudos clínicos de pacientes com danos cerebrais. Assim, o estudo da linguagem em pacientes com afasia gerou um importante conhecimento sobre como os processos mentais humanos estão distribuídos nos dois hemisférios do cérebro e como ocorre seu desenvolvimento.

A manipulação genética em animais de laboratório pode ser usada agora para avaliar a contribuição relativa dos genes e do aprendizado para tipos específicos de comportamento. Até mesmo as mais altas capacidades cognitivas têm um componente genético. A composição de uma música é um excelente exemplo. A música obedece a regras complexas e excepcionalmente abstratas que devem ser aprendidas. Contudo, é evidente que possui componentes genéticos entrelaçados com seus aspectos aprendidos. O grande compositor Johann Sebastian Bach teve muitos filhos, cinco dos quais foram grandes músicos e compositores. Seu único neto também foi compositor e cravista na corte da Prússia. Em 1730, Bach escreveu, orgulhoso, que podia "montar um concerto vocal e instrumental com minha própria família".

Muito da ciência neural de hoje está ligado à ciência neural cognitiva, uma junção de neurofisiologia, anatomia, biologia do desenvolvimento, biologia celular e molecular e psicologia cognitiva – uma fusão que deu origem a uma nova ciência da mente. Até duas décadas atrás, o estudo das funções mentais superiores era abordado de duas maneiras complementares: pela observação psicológica e pela fisiologia experimental invasiva. Na primeira metade do século XX, para evitar conceitos e hipóteses não comprováveis, a psicologia passou a se preocupar de modo minucioso com comportamentos definidos estritamente em termos de estímulos e respostas possíveis de serem observados. Behavioristas ortodoxos consideravam improdutivo lidar com consciência, sentimento, atenção ou mesmo motivação.

Concentrando-se apenas em ações observáveis, os behavioristas perguntavam: o que um organismo pode fazer, e como o faz? Realmente, a análise quantitativa cuidadosa de estímulos e respostas tem contribuído muito para a compreensão da aquisição e do uso de conhecimento "implícito" de habilidades de percepção e motoras. Entretanto, seres humanos e outros animais superiores também têm conhecimento "explícito" de fatos e eventos. Portanto, é preciso também perguntar: o que o animal sabe sobre o mundo, e como vem a saber? Como esse conhecimento é representado no encéfalo? E será que o conhecimento explícito difere do conhecimento implícito? Muito, e talvez a maior parte, do conhecimento é inconsciente a maior parte do tempo. Precisa-se conhecer a natureza dos processos inconscientes, os sistemas que os medeiam e sua influência sobre a natureza da atividade mental consciente. Finalmente, precisa-se saber a respeito dos domínios mais elevados do conhecimento consciente, o conhecimento de si mesmo como um indivíduo, um ser humano que pensa e sente.

O esforço moderno para compreender os mecanismos neurais das funções mentais superiores iniciou no final do século XVIII, quando Franz Joseph Gall, um neuroanato-

mista alemão, propôs que certas funções mentais estão localizadas em locais específicos no encéfalo. Em meados do século XIX, neurologistas clínicos, que consideravam seus pacientes como "experimentos naturais" sobre a função encefálica, estudaram as lesões encefálicas na necropsia para investigar onde certas funções encefálicas estavam localizadas. Em 1861, Pierre Paul Broca, usando como evidência os encéfalos lesionados de pacientes afásicos, convenceu a comunidade científica de que a fala é controlada por uma área específica do lobo frontal esquerdo. Logo após, o controle do movimento voluntário foi localizado, e os vários córtices sensoriais primários para a visão, a audição, a sensação somática e a gustação foram delimitados.

A ciência neural está apenas começando a analisar a natureza das representações internas que os psicólogos cognitivos tanto têm insistido estarem entre o estímulo e a resposta, e os processos mentais inconscientes dinâmicos e muito reais estudados por psicanalistas. Apenas agora se está começando a tratar do sentido subjetivo da individualidade, da vontade e do propósito, comum a todos os seres humanos. No passado, atribuir certa característica comportamental a um processo mental não observável diretamente significava excluí-lo do estudo por não haver técnicas confiáveis disponíveis para examinar a função encefálica no contexto comportamental. Na Parte IX deste livro, é mostrado que, devido ao fato de o sistema nervoso e até mesmo seus processos mentais inconscientes terem se tornado mais acessíveis a experimentos comportamentais, representações internas da experiência podem ser exploradas de maneira controlada.

Uma preocupação essencial da psicologia cognitiva e da psicanálise é a importância relativa dos fatores genéticos e aprendidos na formação de uma representação mental do mundo. Essas áreas podem ser fortalecidas pelas informações sobre o comportamento que a neurociência hoje oferece. A tarefa para os próximos anos é produzir uma psicologia ainda interessada em problemas de representação mental, dinâmicas cognitivas e estados subjetivos da mente, mas fortemente baseada na neurociência empírica.

Parte IX

60

A linguagem

A LINGUAGEM É UNICAMENTE HUMANA e é, possivelmente, a maior habilidade e a maior conquista dos seres humanos. Apesar de sua complexidade, todas as crianças em desenvolvimento típico a dominam em torno dos 3 anos de idade. O que causa esse fenômeno de desenvolvimento universal e por que as crianças são muito melhores do que os adultos para adquirir uma nova linguagem? Uma vez que a linguagem é dominada, quais os sistemas cerebrais envolvidos em seu processamento e como os danos cerebrais produzem os vários distúrbios de linguagem conhecidos como afasias?

Durante séculos, essas perguntas sobre a linguagem e o encéfalo provocaram intensos debates entre os teóricos. Entretanto, na última década, uma explosão de informações a respeito da linguagem levou a discussão para além dos debates do inato-adquirido e da visão-padrão de áreas cerebrais especializadas responsáveis pela linguagem. Dois fatores são amplamente responsáveis por essa mudança.

Primeiro, as técnicas de imageamento encefálico funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), a eletrencefalografia e a magnetencefalografia, permitem examinar padrões de ativação no encéfalo enquanto o indivíduo realiza tarefas de linguagem – designar objetos ou ações, escutar sons ou palavras ou detectar anomalias gramaticais. Os resultados desses estudos revelam um quadro muito mais complexo do que aquele inicialmente concebido por Carl Wernicke em 1874, em que sistemas encefálicos múltiplos e relativamente segregados cooperam de modo funcional no processamento da linguagem.

Segundo, estudos comportamentais e cerebrais acerca da aquisição da linguagem mostram que bebês aprendem a linguagem de uma maneira antes não imaginada. Bem antes de as crianças produzirem suas primeiras palavras, elas aprendem os padrões de sons das unidades fonéticas, as palavras e a estrutura de frases da língua que escutam. Ouvir a língua altera o encéfalo do bebê precocemente no desenvolvimento, e o aprendizado de uma língua no início da vida afeta o encéfalo de forma permanente. Essas novas descobertas conduziram a uma nova visão da linguagem que abrange seu desenvolvimento, estado de maturidade, e dissolução na afasia.

Os seres humanos não são a única espécie a se comunicar. Os pássaros canoros atraem os parceiros com cantos, as abelhas codificam a distância e a direção do mel com a dança, e os macacos sinalizam desejo de contato sexual ou temor na aproximação do inimigo com gemidos e grunhidos. Com a linguagem, realiza-se tudo isso e muito mais. O ser humano utiliza a linguagem para fornecer informações e expressar suas emoções, comentar sobre o passado e o futuro e criar ficção e poesia. Usando sons apenas com uma associação arbitrária aos significados que transmitem, fala-se sobre tudo e qualquer coisa. Nenhum animal tem um sistema de comunicação que se assemelhe à linguagem humana, tanto na forma como na função. A linguagem é a característica definidora dos seres humanos, e viver sem ela cria um mundo totalmente diferente, como evidenciado de forma tão desoladora por pacientes com afasia após um acidente vascular encefálico.

A linguagem possui muitos níveis funcionais: fonemas, morfemas, palavras e frases

O que distingue a linguagem de outras formas de comunicação? A característica-chave é um conjunto finito de sons que podem ser combinados em infinitas possibilidades. Esse conjunto de sons ou fonemas é usado para criar unidades semânticas chamadas de morfemas. Cada idioma possui um conjunto distinto de fonemas e regras para combiná-los em morfemas e palavras. As palavras podem ser combinadas de acordo com as regras de sintaxe em um número infinito de frases.

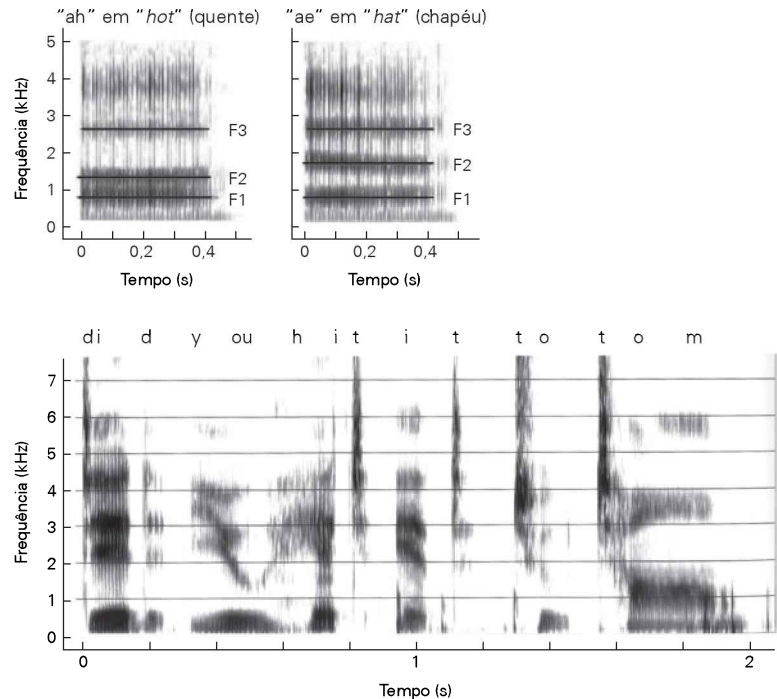
Compreender a linguagem é um enigma interessante que mesmo supercomputadores até hoje não conseguiram alcançar. Os computadores têm dificuldades até com a discriminação fonética. Por exemplo, em português, os sons /r/ e /l/ diferenciam palavras como mora e mola. Em japonês, entretanto, essa mudança de som não altera o significado de uma palavra, pois os sons /r/ e /l/ são usados indistintamente. De modo semelhante, os falantes de língua espanhola fazem distinção entre as palavras *pano* e *bano*, enquanto os falantes de língua inglesa consideram os sons /p/ e /b/, no início dessas palavras, como os mesmos sons. Visto que muitas línguas usam sons idênticos, mas os agrupam de forma diferente, as crianças precisam descobrir como os sons são agrupados em sua língua para diferenciá-los de maneira significativa.

Unidades fonéticas são subfonêmicas. Conforme ilustrado anteriormente com /r/ e /l/, ambos são unidades fonéticas, mas seu *status* fonêmico é diferente para o português e para o japonês. Em português, os dois são foneticamente diferentes, o que vale dizer que modificam o significado de uma palavra. Entretanto, em japonês, /r/ e /l/ pertencem à mesma categoria fonêmica e não são distintos. As unidades fonéticas distinguem-se por variações sutis nas vibrações do trato vocal, chamadas de *frequências formantes* (Figura 60-1). Os padrões e o ritmo das frequências formantes distinguem palavras que diferem em apenas uma unidade fonética, como pato e gato. Na fala normal, as mudanças formantes ocorrem muito rapidamente, na ordem de milissegundos. O sistema auditivo precisa rastrear essas mudanças rápidas para distinguir semanticamente sons diferentes e compreender a fala. Identificar palavras na linguagem escrita é fácil porque há espaços entre elas. Entretanto, na fala, não há intervalos acústicos entre as palavras. Portanto, a fala exige um processo que possa detectar palavras baseando-se em algo que não seja sons separados pelo silêncio. Os computadores têm muita dificuldade em reconhecer palavras no fluxo normal da fala.

As regras *fonotáticas* especificam como os fonemas podem ser combinados para formar palavras. Tanto o inglês como o polonês usam os fonemas /z/ e /b/, por exemplo, mas a combinação zb não é permitida em inglês, enquanto no polonês é comum (como no nome Zbigniew).

Morfemas são as menores unidades de uma língua que possuem significado, sendo mais bem ilustrados por prefixos e sufixos. Em português, por exemplo, o prefixo *des* (significando *negação*) pode ser adicionado a muitos adjetivos para transmitir a ideia de sentido oposto (p. ex., *desleal*). Os sufixos frequentemente sinalizam o tempo ou o número de uma palavra. Por exemplo, para colocar uma palavra em português no plural, pode-se acrescentar *s* ou *es* (*pote* torna-se *potes*, *inseto* torna-se *insetos*, ou *par* torna-se *pares*). Para modificar o tempo de um verbo regular, acrescenta-se uma terminação à palavra (p. ex., "*ele brinca*" pode ficar *brincou* ou *brincava*). Os verbos irregulares não seguem a regra (p. ex., para o verbo ser, "*ele é*" fica *foi* ou *era*). Todo idioma tem um conjunto diferente de regras para alterar o tempo verbal e o número de uma palavra.

Finalmente, para criar um idioma, as palavras devem estar ligadas umas às outras. A sintaxe especifica a ordem de palavras e frases para determinado idioma. No português, por exemplo, as frases normalmente obedecem a uma ordem sujeito-verbo-objeto (p. ex., *ele come bolo*), enquanto, no japonês, costuma ser sujeito-objeto-verbo (p. ex., *Kare wa keeki o tabemasu*, literalmente, *ele bolo come*). Os idiomas têm diferenças sistemáticas na ordem dos constituintes maiores (sintagmas nominais e sintagmas verbais) de uma frase e na ordem das palavras dos constituintes, conforme ilustrado pela diferença entre sintagmas nominais no inglês e no francês. No inglês, os adjetivos precedem o substantivo (p. ex., *a very intelligent man*, um muito inteligente homem), enquanto, no francês, como no português, a maioria dos adjetivos segue os substantivos (p. ex., *un homme très intelligent*, um homem muito inteligente).

Figura 60-1 **Frequências formantes.** Formantes, apresentados aqui em função do tempo, em uma análise espectrográfica da fala, são variações sistemáticas na concentração de energia em várias frequências e representam ressonâncias do trato vocal. Os padrões formantes para duas vogais simples ("ah" e "ae") faladas isoladamente são distinguidos pela diferença do formante 2 (F2). Os padrões formantes para a frase "*Did you hit it to Tom?*" ("Você jogou para o Tom?"), falada lenta e claramente, ilustram as mudanças rápidas subjacentes à fala normal. (Adaptada, com permissão, de Kuhl, 2000.)

A aquisição da linguagem nas crianças segue um padrão universal

Não importa a cultura, todas as crianças inicialmente exibem padrões universais de percepção e produção da fala, independentemente do idioma específico que escutam (Figura 60-2). Ao final do primeiro ano, os bebês já aprenderam, pela exposição a um idioma específico, quais unidades fonéticas transmitem significado naquele idioma, e reconhecem palavras prováveis, embora ainda não as entendam. Aos 12 meses de idade, as crianças compreendem cerca de 50 palavras e já começaram a produzir uma fala que se parece com o idioma nativo. Aos 3 anos, as crianças conhecem cerca de mil palavras (o adulto, 70 mil), criam frases longas como os adultos e podem manter uma conversação.

Na última metade do século XX, a questão sobre a natureza e a aquisição da linguagem inflamou-se em função de um debate muito divulgado na época entre um forte teórico do aprendizado e um forte inatista. Em 1957, o psicólogo behaviorista (comportamentalista) B. F. Skinner propôs que a linguagem é adquirida pelo aprendizado. Em seu livro *O Comportamento Verbal*, Skinner argumenta que a linguagem, como todo comportamento animal, é um comportamento aprendido que se desenvolve nas crianças em função de reforço externo e modelagem parental cuidadosa. De acordo com Skinner, as crianças aprendem uma língua como um rato aprende a apertar uma alavanca – pelo monitoramento e pelo gerenciamento de contingências de recompensa. O inatista Noam Chomsky, ao escrever uma revisão d'*O Comportamento Verbal*, assumiu uma posição bem diferente. Chomsky afirmou que o tradicional aprendizado por reforço tem pouco a ver com a capacidade do ser humano em adquirir uma linguagem. Em vez disso, todo indivíduo tem uma "faculdade de linguagem" inata que inclui uma gramática universal e uma fonética universal. A exposição a uma língua específica dispara um processo de "seleção" para essa língua.

Estudos mais recentes de aquisição da linguagem em bebês e crianças claramente demonstram que o tipo de aprendizado que ocorre no início da infância não se parece com o descrito por Skinner com base na modelagem e no reforço externo. Entretanto, um relato inatista como o de Chomsky, em que a língua que o bebê escuta dispara uma escolha entre opções inatas, também não captura a essência do processo.

A criança "universalista" torna-se linguisticamente especializada na idade de 1 ano

No início da década de 1970, o psicólogo Peter Eimas mostrou que os bebês são especialmente bons em escutar mudanças acústicas e são capazes de distinguir unidades fonéticas dos idiomas existentes no mundo. Eimas observou que bebês podiam discernir leves mudanças acústicas nas fronteiras entre categorias fonéticas, e podiam fazê-lo para idiomas que nunca haviam experimentado. O fenômeno foi chamado de *percepção categórica*; os adultos têm essa capacidade apenas para unidades fonéticas em línguas em que são fluentes. Os japoneses, por exemplo, acham muito difícil perceber a distinção entre os sons /r/ e /l/ do inglês americano. Ambos são percebidos como /r/ no japonês e, como dito anteriormente, os falantes japoneses usam os dois sons indistintamente ao produzirem as palavras.

Pensava-se originalmente que a percepção de categorias ocorria apenas em seres humanos. Contudo, em 1975, a neurocientista cognitiva Patricia Kuhl mostrou que essa capacidade também está presente em mamíferos não hu-

Percepção universal da fala
Período de sobreposição
Percepção da fala específica da língua
Percepção da fala
Detecção de padrões típicos de ênfase das palavras
Declínio da percepção fonética de língua estrangeira
Aumento na percepção fonética da língua nativa
Aprendizado estatístico (probabilidades transicionais)
Reconhecimento de combinações de sons específicos da língua
Bebês discriminam contrastes fonéticos de todas as línguas
Reconhecimento das vogais específicas da língua
Compreende 60 a 90 palavras
Tempo (meses)
0 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Produção da fala
Bebês produzem sons que não são da fala
"Balbuciar canônico"
Primeiras palavras produzidas
Percepção da fala específica da língua
Bebês produzem sons semelhantes a vogais
Produção universal da fala
Produção da fala específica da língua

Figura 60-2 O desenvolvimento da linguagem progride por meio de uma sequência-padrão em todas as crianças. A percepção e a produção da fala em crianças em várias culturas seguem, inicialmente, um padrão universal de linguagem. Ao final do primeiro ano de vida, surgem os padrões específicos da língua. A percepção da fala torna-se específica da língua antes da produção da fala. (Adaptada, com permissão, de Doupe e Kuhl, 1999.)

manos, como chinchilas e macacos. Desde então, muitas pesquisas têm confirmado esse achado (bem como diferenças de espécies). Os estudos sugerem que a evolução de unidades fonéticas foi fortemente influenciada por estruturas e capacidades auditivas preexistentes. A capacidade dos bebês em escutar todas as diferenças possíveis na fala os prepara para aprender qualquer língua. Ao nascerem, eles são "universalistas" linguísticos.

Logo antes do início das primeiras palavras, a capacidade dos bebês de discriminar unidades fonéticas não nativas declina rapidamente. Ao final do primeiro ano, as crianças não discriminam mudanças fonéticas que reconheciam bem seis meses antes. Ao mesmo tempo, elas tornam-se significativamente mais aptas a escutar distinções fonéticas da língua nativa. Por exemplo, quando bebês japoneses e norte-americanos foram testados entre os 6 e os 12 meses para a discriminação do /r/ e do /l/ do inglês americano, os bebês norte-americanos melhoraram significativamente entre os 8 e os 10 meses, enquanto a capacidade dos bebês japoneses declinou, sugerindo que esse é um período sensível para o aprendizado fonético.

A produção da fala desenvolve-se simultaneamente com a percepção da fala (Figura 60-2). Todos os bebês, seja qual for a cultura, produzem sons que são universais. Aos 3 meses de idade, "murmuram" sons parecidos com vogais, e "balbuciam" usando combinações de consoantes e vogais em torno dos 7 meses. Próximo ao final do primeiro ano, padrões de produção da fala específicos da linguagem começam a aparecer nas expressões espontâneas. À medida que se aproximam dos 2 anos, as crianças começam a imitar os padrões de sons de sua língua nativa. As expressões de crianças chinesas refletem o timbre, o ritmo e a estrutura fonética do mandarim, e as de bebês britânicos geralmente soam inglesas. As crianças desenvolvem uma habilidade de imitar os sons que escutam já com 20 semanas de idade. Muito cedo no desenvolvimento, começam a dominar padrões motores sutis necessários para produzir a "língua-mãe". Padrões motores da fala adquiridos nos estágios iniciais de aprendizado da linguagem persistem por toda a vida e influenciam os sons, o tempo e o ritmo de uma segunda língua aprendida mais tarde.

A segunda metade do primeiro ano parece ser um período sensível para o aprendizado da fala. Se os bebês forem expostos a uma nova língua nesse período, será que aprendem? Kuhl expôs bebês norte-americanos ao mandarim chinês em laboratório entre os 9 e os 10 meses de idade e verificou que eles aprendiam se houvesse interação com um ser humano. Os bebês expostos a um material exatamente igual pela televisão ou por fita de áudio sem a interação ao vivo com um ser humano não aprendiam (Figura 60-3). Quando testados, o desempenho do grupo de exposição ao vivo foi estatisticamente indistinguível do desempenho de bebês criados em Taiwan que escutavam mandarim há 10 meses (Figura 60-3). Esses resultados estabeleceram que, aos 9 meses de idade, a exposição de maneira correta a uma língua estrangeira permite o aprendizado fonético, dando suporte à opinião de que esse é um período sensível a tal aprendizado. O estudo, entretanto, também demonstrou que a interação social parece desempenhar um papel essencial no aprendizado.

O que causa a mudança na percepção em bebês de 6 a 12 meses? Estudos sugerem que a exposição à fala no início da vida induz a um processo de aprendizado implícito que reduz a capacidade inicial de escutar distinções de sons de uma língua estrangeira. Aos 6 meses, as crianças começam a organizar os sons da fala em categorias com base em *protótipos fonéticos* – as unidades fonéticas de maior frequência de seu idioma. Bebês de 6 meses dos Estados Unidos e da Suécia foram testados com vogais prototípicas inglesas e suecas, para examinar sua capacidade de discriminar variações acústicas nas vogais, como aquelas produzidas por diferentes falantes. Por volta dos 6 meses, essas crian-

Percepção da fala específica da língua

Compreensão da linguagem

Compreende combinações de duas palavras (p. ex., "lavar bebê")

Compreende a ordem básica das palavras (p. ex., "Mamãe beija o Bob Esponja?")

Compreende 170 a 230 palavras

Compreende frases mais complexas (p. ex., "Olha, o Bob Esponja está salvando o Patrick")

Tempo (meses) 12 15 16 18 24 28 29 30 34 36

Produção da linguagem

Plural

1.000 palavras

Produz 50 palavras

200 a 300 palavras

Tempo verbal – futuro

Tempo verbal – passado regular

Expressões de 2 palavras (18 a 26 meses)

Tempo verbal – passado irregular

Construção de sentenças como a de adultos

Produção da fala específica da língua

ças ignoram as variações acústicas em torno de protótipos da língua nativa. Essa "percepção categórica" não ocorreu quando testadas com protótipos de línguas não nativas. Isso explica por que as crianças japonesas com 11 meses de idade não discriminam mais o /r/ e o /l/ do inglês após conviverem com o idioma japonês. Imagens encefálicas e testes comportamentais confirmam essa mudança entre os 7 e os 11 meses de idade.

A linguagem utiliza o sistema visual

A comunicação da linguagem ocorre normalmente por um canal auditivo-vocal. Entretanto, falantes surdos comunicam-se por um canal visual-manual. Linguagens naturais de sinais, como a Língua Americana de Sinais (Ameslan ou ASL, de *American Sign Language*), são aquelas criadas pelos surdos e variam de país para país. Bebês surdos "balbuciam" com suas mãos aproximadamente ao mesmo tempo no desenvolvimento em que bebês que escutam balbuciam oralmente. Outro marco do desenvolvimento, como as primeiras palavras e combinações de duas palavras, também ocorrem no mesmo período de desenvolvimento das crianças que escutam.

Estudos adicionais indicam que uma informação visual de outro tipo, o rosto do falante, não só é muito útil

Exposição ao vivo

Exposição audiovisual

Bebês norte-americanos expostos à língua chinesa

Crianças monolíngues

Porcentagem correta

70 65 60 55 50 45

Ao acaso

Pessoa ao vivo / Apenas áudio / Apenas vídeo / Controle (apenas inglês) / Chinês / Inglês

Figura 60-3 Bebês podem aprender os fonemas de uma língua não nativa aos 9 meses de idade. Três grupos de bebês norte-americanos foram expostos pela primeira vez a uma nova língua (mandarim chinês), em 12 sessões de 25 minutos, entre os 9 e os 10,5 meses. Um grupo interagiu com falantes nativos de mandarim ao vivo. Um segundo grupo foi exposto ao mesmo material pela televisão, e um terceiro grupo ouviu apenas gravações. Um grupo-controle passou por sessões similares, mas apenas em inglês. O desempenho na discriminação de fonemas em mandarim foi testado em todos os grupos após a exposição (11 meses). Apenas os bebês expostos a falantes de mandarim ao vivo discriminaram os fonemas em mandarim. Os bebês expostos à televisão e a fitas gravadas não aprenderam e foram iguais aos controles (que ouviram apenas inglês). O desempenho das crianças norte-americanas expostas a falantes de mandarim ao vivo foi equivalente ao de crianças taiwanesas monolíngues da mesma faixa etária com experiência com mandarim desde o nascimento. (Reproduzida, com permissão, de Kuhl, Tsao e Liu, 2003.)

para a comunicação, mas também influencia a percepção da fala na vida diária. Todos já devem ter experimentado os benefícios da "leitura labial" em festas barulhentas. Observar os movimentos da boca auxilia a compreender a fala em um ambiente ruidoso. A demonstração em laboratório mais convincente de que a visão desempenha um papel na percepção da fala na vida diária é a ilusão que resulta quando são enviadas informações visuais discrepantes em relação à fala ouvida. Quando os sujeitos escutam o som /ba/ enquanto observam uma pessoa pronunciar "ga", eles relatam ouvir uma articulação intermediária /da/. Tais demonstrações apoiam a ideia de que as categorias da fala sejam definidas tanto auditiva quanto visualmente e de que a percepção seja controlada tanto pela imagem quanto pelo som.

Pistas prosódicas auxiliam o aprendizado de palavras e frases

Muito antes de os bebês reconhecerem que coisas e eventos no mundo têm nomes, eles memorizam os padrões globais de sons típicos em sua língua, utilizando pistas *prosódicas* na fala, como tom, duração e mudanças de sonoridade das palavras, para aprender esses padrões. Em inglês, por exemplo, um padrão forte/fraco de marcação é típico, como nas palavras "*BAby*", "*MOmmy*", "*TAble*" e "*BASEball*", enquanto, em outras línguas, predomina um padrão fraco/forte. Bebês com 6 e 9 meses, com opção de escutar palavras em inglês ou holandês, mostram uma preferência pelas palavras da língua nativa aos 9 meses, mas não aos 6.

Pistas prosódicas transmitem tanto informações linguísticas (diferenças de entonação e tonalidade em idiomas como o chinês) quanto informações paralinguísticas, como o estado emocional do falante. Mesmo no útero, as crianças aprendem escutando a prosódia da fala produzida por suas mães. Certos sons são transmitidos pela condução óssea ao útero, sendo normalmente sons intensos (acima de 80 dB) e de baixa frequência (particularmente abaixo de 300 Hz, mas até 1.000 Hz com alguma atenuação). Portanto, os padrões prosódicos da fala, como o timbre da voz e os padrões de acentuação e entonação, característicos de uma língua e de um falante em particular, são transmitidos ao feto, enquanto os padrões de som que transmitem unidades fonéticas e palavras são bastante atenuados. Ao nascerem, as crianças mostram um aprendizado que depende dessas informações prosódicas, mostrando preferências por ouvir (a) a língua falada por sua mãe durante a gravidez, (b) a voz de sua mãe em vez da voz de outras mulheres e (c) histórias, com um tempo e ritmo determinados, lidas pela mãe durante as últimas 10 semanas de gravidez.

As crianças usam probabilidades transicionais para identificarem palavras no discurso contínuo

Bebês de 7 a 8 meses reconhecem palavras usando a probabilidade de que uma sílaba seguirá outra. As probabilidades transicionais entre sílabas em uma palavra são altas porque a ordem sequencial permanece constante. Na palavra *sopa*, por exemplo, a sílaba "pa" sempre segue a sílaba "so" (probabilidade de 1,0). Probabilidades transicionais entre palavras, como entre "*pa*" e "*quen*" na sequência "*sopa quente*" são muito mais baixas.

Jenny Saffran mostrou que as crianças tratam unidades fonéticas e sílabas com altas probabilidades transicionais como unidades iguais a palavra. Em um experimento, bebês ouviram sequências de dois minutos de pseudopalavras, como *tibudo*, *pabiku*, *golatu* e *daropi*, sem qualquer quebra acústica entre elas. Foram então testados para o reconhecimento dessas pseudopalavras, assim como outras novas, formadas pela combinação da última sílaba de uma palavra com as duas sílabas iniciais de outra (como *tudaro* formado a partir de gola*tu* e *daro*pi). As crianças reconheceram as pseudopalavras originais, indicando que elas usam as probabilidades transicionais para identificar palavras.

Essas formas de aprendizagem claramente não envolvem o reforço de Skinner. Os adultos que convivem com as crianças não administram contingências, nem usam estratégias de reforço para, gradualmente, moldarem as análises realizadas pelas crianças. Por outro lado, o aprendizado da língua pelos bebês também não parece refletir um processo em que opções fornecidas de modo inato são escolhidas com base na experiência de linguagem. Na realidade, as crianças aprendem a língua por meio de uma análise detalhada e sofisticada da linguagem que escutam, uma análise capaz de revelar padrões de variação na língua natural. O aprendizado desses padrões, por sua vez, altera a percepção para favorecer o língua nativa. O que as crianças aprendem é limitado pela arquitetura do cérebro, e a linguagem evoluiu para favorecer o aprendizado pela criança. Isso reflete o argumento de que o desenvolvimento de unidades fonéticas foi significativamente influenciado pelas características da audição de mamíferos, garantindo que os bebês tivessem facilidade para discriminar fonemas, as unidades fundamentais de significado na linguagem.

Há um período crítico para o aprendizado da linguagem

As crianças aprendem uma linguagem de maneira mais natural e eficiente do que os adultos, o que é um paradoxo, já que as capacidades cognitivas dos adultos são superiores. Por que isso acontece?

Muitos consideram a aquisição de uma língua um exemplo de uma capacidade que é mais bem aprendida durante um *período crítico* do desenvolvimento. Eric Lenneburg propôs que os fatores responsáveis pela maturação na puberdade poderiam causar uma mudança nos mecanismos neurais que controlam a aquisição de uma língua. Evidências que apoiam essa visão vêm de estudos clássicos de imigrantes chineses e coreanos nos Estados Unidos que fizeram uma imersão no inglês com idades variando dos 3 aos 39 anos. Quando solicitados a identificar problemas em frases contendo erros gramaticais, tarefa fácil para falantes nativos, o desempenho desses indivíduos para os quais o inglês era uma segunda língua diminuía conforme a idade de chegada ao país. Uma tendência semelhante é observada quando se comparam indivíduos expostos à linguagem de sinais desde o nascimento com aqueles expostos entre os 5 e os 12 anos. Aqueles expostos desde o nascimento foram melhores em identificar erros com a ASL, os expostos aos 5 anos foram menos eficientes, e aqueles expostos após os 12 anos foram bem piores.

O que restringe a capacidade de aprender uma nova língua após a puberdade? Estudos de desenvolvimento sugerem que o aprendizado prévio desempenhe um papel. Aprender uma língua nativa produz um *compromisso neural* para a detecção dos padrões acústicos dessa língua, e esse compromisso interfere no aprendizado posterior de uma segunda língua. A exposição precoce à linguagem resulta em um circuito neural que é "afinado" para detectar as unidades fonéticas e os padrões prosódicos dessa língua. O compromisso neural com a língua nativa aumenta a capacidade de detectar padrões com base naqueles já aprendidos (p. ex., o aprendizado fonético dá suporte ao aprendizado da palavra), mas reduz a capacidade de detectar padrões que não se assemelham aos já conhecidos. Aprender os padrões motores exigidos para se falar uma língua também leva a um compromisso neural. Os padrões motores aprendidos para uma língua são, muitas vezes, incompatíveis com aqueles exigidos para a pronúncia de uma segunda língua, e, portanto, podem interferir no esforço em pronunciar a segunda língua sem sotaque.

Nos primeiros anos de vida, duas ou mais línguas podem ser facilmente aprendidas, porque os efeitos de interferência são mínimos, até os padrões neurais estarem bem estabelecidos. Sabe-se pouco a respeito de como o encéfalo lida com a representação de duas línguas distintas quando apresentado a ambas no início da vida. A posição atualmente aceita é que a experiência, bem como a maturidade, está entre os principais fatores que promovem um período crítico do desenvolvimento para uma língua. A maturidade pode estabelecer o tempo em que a janela para o aprendizado se "abre", porém a experiência pode ser a principal responsável na determinação de quando a janela se "fecha". Ambos os fatores – a maturação durante o desenvolvimento, que permite o aprendizado, e o compromisso neural, que resulta do aprendizado – provavelmente operem em conjunto para restringir o aprendizado de uma nova língua em uma fase posterior na vida.

A capacidade de aprender uma nova língua não é perdida por completo mais tarde na vida. Independentemente da idade em que se inicia, o aprendizado de uma segunda língua melhora com um regime de treinamento que imite componentes importantes do aprendizado precoce – longos períodos de exposição à língua falada em um contexto social (imersão), o uso de informações tanto visuais quanto auditivas e a exposição à fala simples e marcada, semelhante ao "maternês".

O "maternês" aumenta o aprendizado da linguagem

Todos concordam que, quando os adultos falam com seus filhos, eles o fazem de maneira diferente. Descoberto por linguistas e antropólogos no início da década de 1960, ao escutarem as línguas faladas ao redor do mundo, o "maternês" (ou "paternês", pois os pais também o fazem) é um estilo de fala especial usado ao se dirigir a bebês e crianças pequenas. O maternês tem um tom mais alto, um ritmo mais lento e contornos de entonação marcados, sendo facilmente reconhecido.

Em comparação com a fala dirigida a um adulto, o tom da voz é aumentado em média em uma oitava, tanto nas mulheres quanto nos homens. As unidades fonéticas são faladas com mais clareza e são acusticamente exageradas, aumentando, portanto, a separação acústica de unidades fonéticas. Adultos falando com bebês marcam apenas as características da fala que são importantes para sua língua nativa. As mães chinesas, por exemplo, marcam os quatros tons no mandarim que são importantes para o significado da palavra em chinês. Evidências sugerem que o maternês, de fato, auxilie a discriminação de unidades fonéticas pelos bebês.

Crianças pequenas preferem escutar a fala dirigida a bebês do que aquela dirigida a adultos, quando lhes é dada a opção. Quando permitido que se liguem gravações de fala dirigida a bebês ou a adultos, girando-as para a esquerda ou para a direita, os bebês girarão para o lado em que se ligar a fala dirigida a bebês.

Várias regiões corticais estão envolvidas no processamento da linguagem

Os circuitos encefálicos da linguagem foram identificados pela primeira vez nos estudos de afasias

Detalhes da base neural da linguagem foram inicialmente evidenciados a partir de estudos de distúrbios adquiridos da linguagem, conhecidos como afasias. Lesões encefálicas focais ocasionadas por doenças cerebrovasculares (derrame), traumatismos cranianos e doenças degenerativas, como as doenças de Alzheimer e de Pick, causam afasias. Pelo fato de a linguagem ser uma característica particular dos seres humanos, modelos animais de linguagem não podem ser desenvolvidos, e os estudos das afasias permanecem uma fonte importante de informações para elucidar os fundamentos neurais da linguagem.

As bases neurais do processamento da linguagem foram delineadas pela primeira vez em estudos de afasias, na segunda metade do século XIX, na França, por Pierre Paul Broca e, na Alemanha, por Karl Wernicke. Com base em seus trabalhos e nos de outros, Wernicke formulou um modelo de processamento neural da linguagem (ver Capítulo 1). Grande parte dos elementos desse modelo inicial suportou o teste do tempo. Entre eles, destaca-se a noção de que, na maioria dos indivíduos, o processamento da linguagem depende mais de estruturas no hemisfério esquerdo do que no direito. O hemisfério cerebral esquerdo é dominante para a linguagem na maioria dos indivíduos destros e em um número menor, mas significativo, de indivíduos canhotos. Independentemente da preferência em utilizar a mão direita ou a esquerda, em mais de 95% dos indivíduos, a gramática, o léxico, a construção fonêmica e a produção fonética da linguagem dependem do hemisfério esquerdo. Linguagens com base em sinais visuais e motores em vez de auditivos e da fala – linguagens de sinais, como a ASL – também dependem do hemisfério esquerdo.

Os estudos iniciais de afasia também revelaram que o dano em duas áreas do cérebro, conhecidas como área de Broca, na região frontal lateral esquerda, e área de Wernicke, no lobo temporal superior posterior esquerdo, está associado a perfis distintos de distúrbio de linguagem – respectivamente, a afasia de Broca e a afasia de Wernicke.

O hemisfério esquerdo é especializado no processamento da fonética, de palavras e de frases

Embora a conclusão de que o indivíduo "fale com o hemisfério esquerdo" seja incontroversa, a origem dessa separação funcional dos hemisférios durante o desenvolvimento não é clara. Não se sabe se a especialização do hemisfério esquerdo para a linguagem se origina de uma tendência geral desse hemisfério a ser envolvido com processamento analítico ou se é uma especialização linguística específica. Estudos da neurocientista Helen Neville mostram que o hemisfério esquerdo é ativado não apenas por estímulos auditivos, mas também por estímulos visuais que tenham significado linguístico. Os indivíduos surdos processam informações visuais nas regiões de processamento da fala do hemisfério esquerdo. Esses estudos sugerem que as regiões do hemisfério esquerdo relacionadas à fala estejam bem adaptadas ao processamento da expressão, independentemente da modalidade.

Em que fase do desenvolvimento o hemisfério esquerdo se torna dominante no processamento da linguagem? Evidências a partir de uma variedade de fontes sugerem que a especialização do hemisfério esquerdo para a linguagem se desenvolve rapidamente no início da vida. Não se sabe se a dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem está presente ao nascimento ou se é necessária a experiência com linguagem para produzir diferenciação dos hemisférios. Estudos de neuroimagem quanto a essa questão estão em andamento.

A prosódia recruta tanto o hemisfério direito quanto o esquerdo, dependendo da informação transmitida

Informações prosódicas podem ser linguísticas, carregando significado semântico, como os tons fazem no mandarim chinês e no tailandês, e também podem ser paralinguísticas, expressando as atitudes e as emoções. O tom de voz carrega ambos os tipos de informação, e o processamento do encéfalo difere para cada um deles. Mudanças emocionais no tom recrutam o hemisfério direito, principalmente nas regiões frontais e temporais. Já quando o tom é usado para transmitir informações semânticas, ocorre um padrão diferente de atividade cerebral.

Uma variedade de estudos de neuroimagem tem investigado o processamento neural do tom semântico. Em falantes de tailandês, por exemplo, o lobo frontal esquerdo é sempre ativado em resposta a mudanças no tom (Figura 60-4). Entretanto, palavras tailandesas não ativam essas regiões do hemisfério esquerdo em falantes nativos de uma língua não tonal, como o inglês americano, ou nos que usam o tom diferentemente dos falantes de tailandês, como no mandarim chinês (Figura 60-4).

O fato de o hemisfério esquerdo desempenhar um papel dominante no processamento fonêmico e gramatical não significa que o hemisfério direito não tenha seu papel na linguagem. O processamento de informações emocionais no hemisfério direito ajuda a transmitir o estado de espírito e as intenções do falante, o que facilita a interpretação do significado da frase. Pacientes com lesões no hemisfério direito com frequência produzem um discurso com ênfase, entonação e ritmo inadequados, e sua fala soa emocionalmente monótona. Esses pacientes também frequentemente não conseguem interpretar as pistas emocionais no discurso do outro.

O hemisfério direito também desempenha um papel no discurso. Os pacientes com lesão no hemisfério direito têm dificuldade em ordenar as frases de modo a produzir uma narrativa coerente. Também têm dificuldade em compreender quando o significado completo depende da relação entre as frases em vez de cada frase isolada. Por essa razão, esses pacientes com frequência não entendem brincadeiras, e isso tem um impacto em sua vida social.

O processamento da linguagem em bilíngues depende da idade da aquisição e de seu uso

Como as múltiplas linguagens estão representadas no encéfalo humano? As técnicas modernas de neuroimagem permitem que o processamento bilíngue seja estudado mais diretamente e com mais detalhes do que em estudos anteriores. Elas mostram que tanto a idade em que uma segunda língua é adquirida quanto o grau de proficiência na segunda língua afetam o modo como o cérebro processa múltiplas linguagens. Em bilíngues "tardios" (aqueles que aprenderam um segundo idioma quando adultos), a segunda língua e a língua nativa são processadas em áreas espacialmente separadas na região frontal esquerda dedicada à linguagem. Em bilíngues "precoces" (aqueles que adquiriram os dois idiomas na infância), as duas línguas são processadas na mesma área.

O modelo da base neural da linguagem está mudando

Com base em novas observações e na contribuição de Norman Geschwind na década de 1960, os neurologistas então desenvolveram o modelo de Wernicke para a base neural da linguagem. Nesse modelo revisado, que passou a ser conhecido como modelo de Wernicke-Geschwind, propôs-se que a função da área de Wernicke fosse analisar os sinais acústicos que formam as palavras, enquanto a área de Broca organiza a articulação da fala. Assumiu-se que o fascículo arqueado fosse uma via unidirecional para auxiliar a produção da fala, levando informações da área de Wernicke para a área de Broca.

No modelo, tanto a área de Broca como a de Wernicke interagem com áreas de associação. Pistas acústicas contidas em uma palavra falada são processadas pelas vias auditivas e alcançam a área de Wernicke, onde o significado de uma palavra é elaborado e depois transmitido para estruturas superiores do encéfalo, em setores, por exemplo, do córtex parietal inferior. Finalmente, tais padrões são convertidos em padrões acústicos e transferidos pelo fascículo arqueado para a área de Broca, transformando-se em vocalizações.

Nesse modelo, a capacidade de ler e escrever também depende das áreas de Wernicke e de Broca. No caso da leitura, a área de Wernicke recebe sinais das áreas do córtex visual esquerdo e ativa os padrões auditivos correspondentes. No caso da escrita, a atividade auditiva que representa esses padrões é convertida em eferências motoras na região pré-motora (área de Exner), logo acima da área de Broca.

Por vários anos, o modelo de Wernicke-Geschwind forneceu uma estrutura útil para a investigação da base neural dos processos da linguagem, servindo também como base

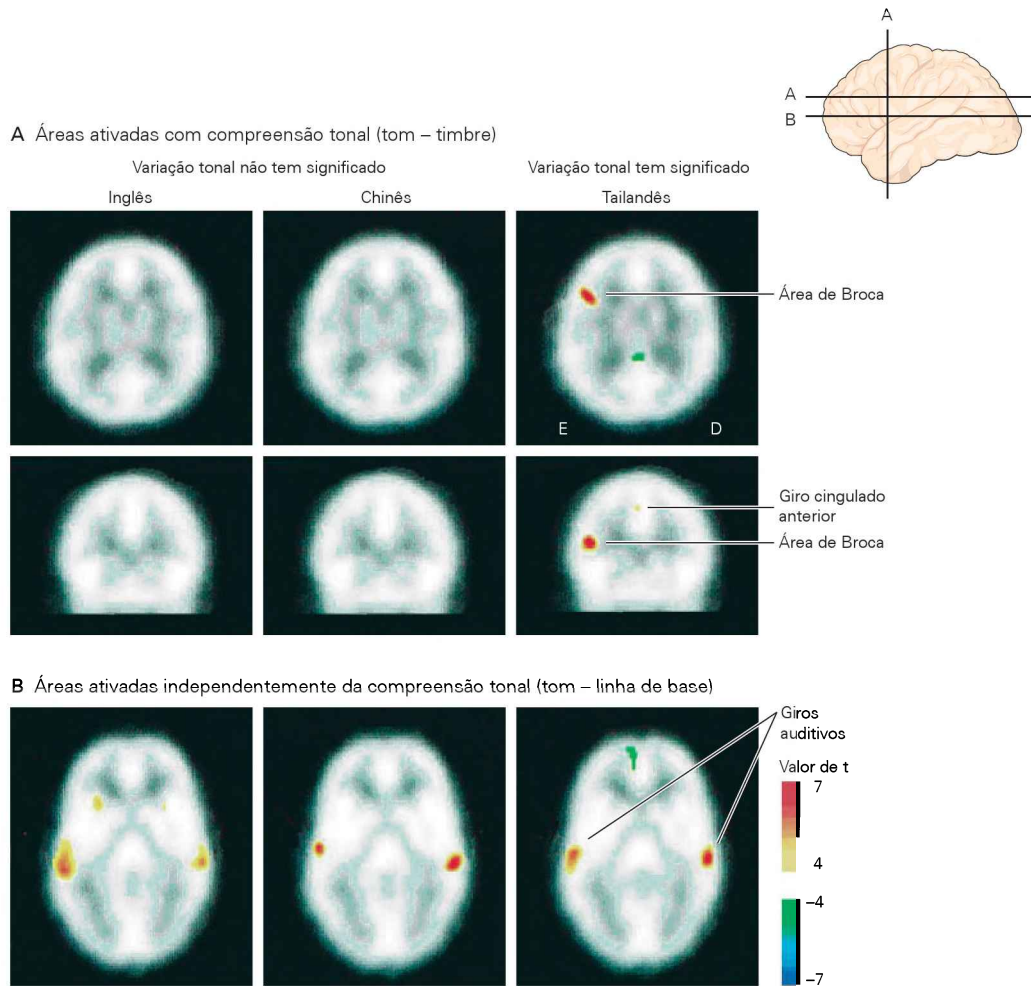



Figura 60-4 Os padrões de atividade do encéfalo diferem em falantes de línguas tonais e atonais. Imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostram que o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) difere em indivíduos falantes de tailandês, chinês (mandarim) ou inglês americano quando escutam variações de tom em tailandês. (Reproduzida, com permissão, de Gandour et al., 2000.)

A. Apenas os ouvintes tailandeses têm aumentos de FSC na área de Broca esquerda e também no giro cingulado anterior. "tom – timbre" significa que a tarefa de tom e a tarefa de timbre estão sendo comparadas usando a técnica de subtração-padrão (ativação pelo tom menos ativação pelo timbre). Há maior ativação relativa na tarefa de tom em comparação com a tarefa de timbre (a tarefa de timbre foi usada como referência para a linha de base).

B. A condição "tom – linha de base" compara a tarefa de "tom" com a condição de "repouso", também um procedimento-padrão nesses estudos. Todos os três grupos apresentam aumentos similares de FSC nos giros corticais auditivos.

para uma classificação prática das afasias que os neurologistas clínicos usam ainda hoje (Tabela 60-1). Entretanto, detalhes do modelo foram questionados com o advento da ressonância magnética estrutural e o desenvolvimento da psicolinguística. As técnicas de imagem funcional e o registro direto de potenciais elétricos do córtex cerebral exposto de pacientes epilépticos em cirurgia possibilitaram a condução de estudos em indivíduos normais envolvidos em tarefas de linguagem, e seus resultados levaram a revisões do modelo.

Juntas, essas novas abordagens têm contribuído para uma melhor definição dos sistemas neurais responsáveis pela linguagem. Os papéis das áreas de Wernicke e Broca expandiram-se, e sabe-se agora que o fascículo arqueado é um trato bidirecional que interconecta áreas maiores do córtex sensorial com áreas pré-frontais e pré-motoras. Também importante foi a verificação de que mais regiões do hemisfério esquerdo estão envolvidas no processamento da linguagem. São áreas de associação das regiões frontal, temporal e parietal esquerdas que parecem fornecer conexões entre o processamento de conceitos e o de palavras. Acredita-se que outras áreas no pré-frontal e no giro do cíngulo exerçam um controle executivo e medeiem processos de atenção e de memória de trabalho. Também outra região foi identificada na área insular esquerda, para a produção da fala. Em resumo, na versão revisada do modelo, o processamento da linguagem requer uma rede bem maior de áreas cerebrais do que aquela contemplada anteriormente.

Conforme sugerido por Hanna e Antonio Damasio, evidências mais novas indicam que três grandes sistemas interagem, conectando a recepção e a produção da linguagem com o conhecimento conceitual (significado). As áreas

Tabela 60-1 Diagnóstico diferencial dos principais tipos de afasia

Tipo de afasia	Fala	Compreensão	Capacidade de repetição	Outros sinais	Região afetada
Broca	Não fluente, com esforço	Bastante preservada para palavras isoladas e sentenças gramaticalmente simples	Comprometida	Hemiparesia direita (braço > perna); o paciente tem consciência do defeito e pode estar deprimido	Córtex frontal posterior esquerdo e estruturas subjacentes
Wernicke	Fluente, abundante, bem articulada, melódica	Comprometida	Comprometida	Sem sinais motores; o paciente pode estar ansioso, agitado, eufórico ou paranoico	Região do córtex superior posterior e médio do lobo temporal esquerdo
De condução	Fluente, com alguns defeitos de articulação	Intacta ou bastante preservada	Comprometida	Em geral, nenhum; o paciente pode ter perda sensorial cortical ou fraqueza no braço direito	Giros temporal superior e supramarginal esquerdos
Global	Escassa, não fluente	Comprometida	Comprometida	Hemiplegia direita	Maciça lesão perissylviana esquerda
Transcortical motora	Não fluente, explosiva	Intacta ou bastante preservada	Intacta ou bastante preservada	Algumas vezes, fraqueza no lado direito	Anterior ou superior à área de Broca
Transcortical sensorial	Fluente, escassa	Comprometida	Intacta ou bastante preservada	Sem sinais motores	Posterior ou inferior à área de Wernicke

de Broca e de Wernicke, setores específicos do córtex insular e os núcleos da base formam um sistema, o *sistema de implementação* da linguagem. Esse sistema analisa os sinais aferentes auditivos de modo a ativar o conhecimento conceitual. Também fornece a base para a construção fonêmica e gramatical e controla a produção da fala. Ele é anatomicamente circundado por um segundo sistema, chamado de *sistema de mediação*, formado de inúmeras regiões distribuídas nas áreas de associação temporal, parietal e frontal. Essas regiões agem como intermediárias entre o sistema de implementação e um terceiro sistema, *o sistema conceitual*, um conjunto de regiões distribuídas pelas áreas associativas. Em suma, está emergindo um cenário de uma rede neural mais complexa, especializada no processamento da linguagem (Figura 60-5).

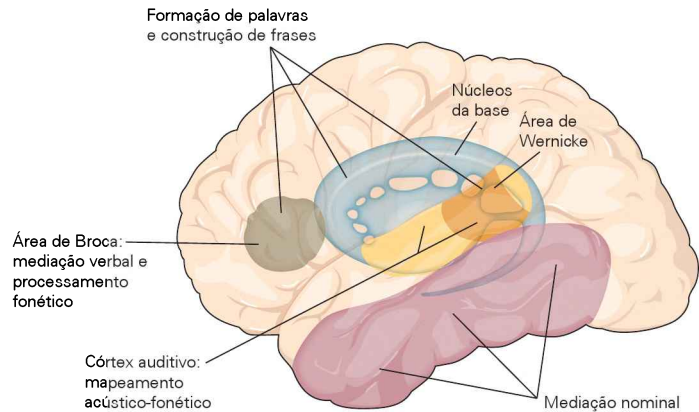
As lesões cerebrais responsáveis pelas afasias fornecem importantes informações sobre o processamento da linguagem

A afasia de Broca resulta de uma extensa lesão no lobo frontal esquerdo

A afasia de Broca é um distúrbio de produção da fala com prejuízo no processamento gramatical. Os pacientes têm a fala difícil e lenta, a articulação é comprometida e falta a entonação melódica da fala normal (Tabela 60-2). Mesmo assim, algumas vezes, os pacientes apresentam um considerável sucesso na comunicação verbal, mesmo sendo difícil compreendê-los, pois a escolha de certos tipos de palavras, em especial de substantivos, na maioria das vezes é correta. Por outro lado, verbos e palavras gramaticais, como preposições e conjunções, são mal selecionados ou podem estar ausentes. Outro sinal importante da afasia de Broca é um defeito na capacidade de repetir frases complexas faladas pelo examinador. Em geral, os pacientes com afasia de Broca dão a impressão de que compreendem as palavras e as frases que escutam, mas testes adequados revelam que sua compreensão é incompleta.

Como a maioria dos pacientes com afasia de Broca passa a impressão de compreender uma conversa, a condição foi inicialmente considerada ser apenas um déficit de produção. Contudo, os afásicos de Broca apenas compreendem frases cujo significado pode ser entendido pelo significado das palavras utilizadas. Eles têm dificuldade em compreender frases com significados que dependem principalmente da gramática. Os afásicos de Broca podem compreender *A maçã que a menina comeu era verde*, mas têm problemas em compreender *A menina que o menino está perseguindo é alta*. Isso ocorre porque os pacientes podem compreender a primeira frase sem recorrer a regras gramaticais – meninas comem maçãs, mas maçãs não comem meninas; as maçãs podem ser verdes, mas as meninas não. Entretanto, os pacientes têm dificuldade com a segunda frase, porque tanto meninos quanto meninas podem ser altos e ambos podem perseguir um ao outro. Para compreender a segunda frase, é necessário analisar sua estrutura gramatical, algo que os afásicos de Broca têm dificuldade em fazer.

A afasia de Broca é causada por lesões na área de Broca (giro frontal inferior esquerdo, que contém as áreas 44 e 45 de Brodmann); em campos frontais vizinhos (a superfície externa da área 6 e as áreas 8, 9, 10 e 46 de Brodmann); na substância branca subjacente, na ínsula e nos núcleos da base (Figura 60-6); e em uma pequena porção do giro temporal superior anterior. Uma pequena região da ínsula, uma ilha de córtex nas profundezas do hemisfério cerebral, também pode ser incluída entre os correlatos da afasia de Broca. Isso ocorre porque os pacientes com lesão em uma pequena parte da ínsula esquerda apresentam dificuldade em pronunciar fonemas na ordem correta. Geralmente produzem combinações de sons bem próximas da palavra-

Figura 60-5 O processamento da linguagem envolve redes neurais distribuídas. Estudos de imagem mostram que o processamento da linguagem envolve uma rede mais complexa e distribuída do que previamente se pensava. Áreas específicas do encéfalo são especializadas no processamento em nível fonético, de palavras e de sentenças.

-alvo, sugerindo que sua dificuldade está em coordenar os movimentos articulatórios necessários à fala. Eles não têm dificuldade em perceber sons da fala ou reconhecer seus próprios erros e também não apresentam problema em encontrar palavras.

As estruturas lesionadas na afasia de Broca são parte de uma rede neural envolvida tanto na construção de palavras a partir de fonemas como na construção de frases a partir de palavras. Provavelmente seja uma rede especializada nos aspectos relacionais da linguagem, que incluem a estrutura gramatical das frases e o uso apropriado de vocabulário gramatical e dos verbos. Os outros componentes corticais da rede estão localizados na face lateral do córtex frontal esquerdo (áreas 47, 46 e 9 de Brodmann), no córtex parietal esquerdo (áreas 40 e 39) e nas regiões sensório-motoras, acima da fissura sylviana, entre as áreas de Broca e Wernicke (região inferior das áreas 3, 1, 2 e 4). O componente crucial subcortical está nos núcleos da base (cabeça do núcleo caudado e putame) do lado esquerdo. Quando o dano for restrito apenas à área de Broca ou à substância branca subjacente, resulta na condição chamada de afasia da área de Broca, uma versão mais moderada da verdadeira afasia de Broca, da qual muitos pacientes são capazes de se recuperar.

A afasia de Wernicke resulta de uma lesão em estruturas do lobo temporal posterior esquerdo

A fala dos pacientes com afasia de Wernicke flui sem esforço, é melódica e produzida em um ritmo normal e, portanto, bem diferente daquela dos pacientes com a verdadeira afasia de Broca. Entretanto, o conteúdo da fala é, muitas vezes, ininteligível, devido aos erros frequentes na escolha de palavras e de fonemas, cuja ordem determina a palavra (Tabela 60-2).

Os pacientes com afasia de Wernicke frequentemente trocam a ordem de sons e de grupos de sons e os adicionam ou subtraem de uma palavra, distorcendo o plano fonêmico pretendido. Esses erros são chamados de *parafasias fonêmicas* (parafasia refere-se à substituição de um fonema ou uma palavra pretendida e correta por um fonema ou uma

Tabela 60-2 Exemplos de produção espontânea da fala e repetição nos principais tipos de afasia

Tipo de afasia	Fala espontânea	Repetição
	Estímulo (figura de piquenique da bateria *Western Aphasia*): O que você vê nesta figura?	Estímulo: "O pasteleiro estava exultante".
Broca	"Ah, sim. Te' um hom' u' um mulh'... u... u... car'... casa, pos' luz. Cão um u... barco. É um... mm... café, e... lendo. É mmm... um meni... pesc". (Tempo decorrido: 1 minuto e 30 segundos)	"Exultante."
Wernicke	"Ah, sim é, ah... muitas coisas. É uma moça... desenrola... num barco. Um cão... S é um outro cachorro... uh-oh... longe est... num barco. A moça, é uma moça jovem. E um u homem um Estavam comendo. S estava colocad ali. Esse... uma árvore! Um barco. Não, isto é... é uma casa. Por aqui... um bolo. Um é, é muita água, ah, está bem. Eu acho que mencionei aquele barco. Notei um barco lá. É eu falei isto antes... muitas coisas lá, coisas diferentes lá... um morcego... um bolo... você tem um..." (Tempo decorrido: 1 minuto e 20 segundos)	"/Eu/... não... em um nevoeiro."
De condução	"Tá. Vejo um cara lend' um livro. Vejo uma mulher / ka... ele... / servindo bebida ou algo. E tão sentados embaixo da árvore. E tem um... carro atrás da e então tem uma casa atrás do carro. E no outro lado, o cara tá empinand' uma /pep... pep / (pipa). Vej' um cachorro lá e um cara lá na margem. Vej' uma bandeira no vento. Um monte de / hi... um... / arvores atrás. Um barco a vela n' rio, rio... lago. E acho q isso é tudo... cesta lá". (Tempo decorrido: 1 minuto e 5 segundos)	"O padeiro estava... qual era mesmo a última palavra?" ("Deixa eu repetir: O pasteleiro estava exultante.") "O padeiro-ro / estava / vaskerin... uhh..."
Global	(Grunhido)	(sem resposta)

A

B

Figura 60-6 Locais de lesão na afasia de Broca. (Reproduzida, com permissão, de Hanna Damasio.)

A. Superior: Reconstrução de RM tridimensional de uma lesão (infarto) no opérculo frontal esquerdo (**cinza-escuro**) em um paciente com afasia de Broca. **Inferior**: RM de secção coronal do mesmo cérebro na altura da área lesionada.

B. Superior: Sobreposição de RM tridimensional de lesões em 13 pacientes com afasia de Broca (o **vermelho** indica que as lesões em cinco ou mais pacientes compartilham os mesmos *pixels*). **Inferior**: Secção coronal da área lesionada, da mesma composição de RM cerebral.

palavra inteira errada). Quando trocas de fonemas ocorrem de forma frequente e em um período próximo, as palavras tornam-se ininteligíveis. Mesmo quando sons individuais são produzidos normalmente, os afásicos de Wernicke têm muita dificuldade em selecionar palavras que representem de modo acurado o significado pretendido (conhecido como uma parafasia verbal ou semântica). Por exemplo, um paciente pode falar *chefe* quando na verdade quer dizer *presidente*.

Os afásicos de Wernicke têm dificuldade de compreender as frases ditas por outros. Embora esse déficit fosse proposto pelo modelo de Wernicke-Geschwind, a área de Wernicke não é mais considerada como o centro da compreensão auditiva. A visão moderna é que a área de Wernicke faz parte de um sistema que associa sons da fala com conceitos. Esse sistema inclui, além da área de Wernicke, as várias partes do encéfalo necessárias à gramática, à atenção e ao conhecimento – fonte dos significados das palavras nas frases.

A afasia de Wernicke geralmente é causada por dano na região posterior do córtex auditivo associativo esquerdo (área 22 de Brodmann), embora, em casos graves e persistentes, haja envolvimento do giro temporal médio e da substância branca profunda (Figura 60-7).

A afasia de condução resulta de uma lesão em um setor específico das áreas posteriores da linguagem

Os pacientes com afasia de condução compreendem frases simples e produzem um discurso inteligível. Entretanto, como nas afasias de Broca e de Wernicke, eles não conseguem repetir frases de forma literal, não podem reunir fonemas efetivamente (e, portanto, produzem muitas parafasias fonêmicas) e não conseguem nomear com facilidade figuras e objetos. A produção do discurso e a compreensão auditiva estão menos comprometidas do que nas outras duas afasias principais (Tabela 60-2).

A afasia de condução persistente é causada por lesão no giro temporal superior esquerdo e no lobo parietal inferior esquerdo (áreas 39 e 40 de Brodmann). O dano pode estender-se até o córtex auditivo primário esquerdo (áreas 41 e 42 de Brodmann), a ínsula e a substância branca subjacente.

Um estudo recente de Buchsbaum e colaboradores aponta um subterritório específico, a área Spt, localizada no limite das áreas 39 e 40, como a região de máxima sobreposição de lesões, em casos de afasia de condução. A área Spt exibe respostas tanto motoras quanto auditivas. Em resumo, nenhuma evidência fundamenta a ideia de Wernicke de que a afasia de condução seja causada por uma simples interrupção ou desconexão do fascículo arqueado apenas. O dano realmente compromete a substância branca, conforme Wernicke predisse, e destrói as projeções pró-ativas e de retroalimentação que interconectam áreas dos córtices temporal, parietal, insular e frontal. Esse sistema de conexões parece ser parte da rede exigida para juntar fonemas em palavras e coordenar a articulação da fala.

Mesmo que os correlatos anatômicos exatos da afasia de condução estejam sendo revisados e que o mecanismo do defeito pareça agora mais complexo do que o proposto pelo modelo de Wernicke-Geschwind, é interessante notar que Wernicke predisse corretamente tanto os principais sinais da síndrome quanto o local aproximado da lesão correlata. O modelo geral permanece.

A

B

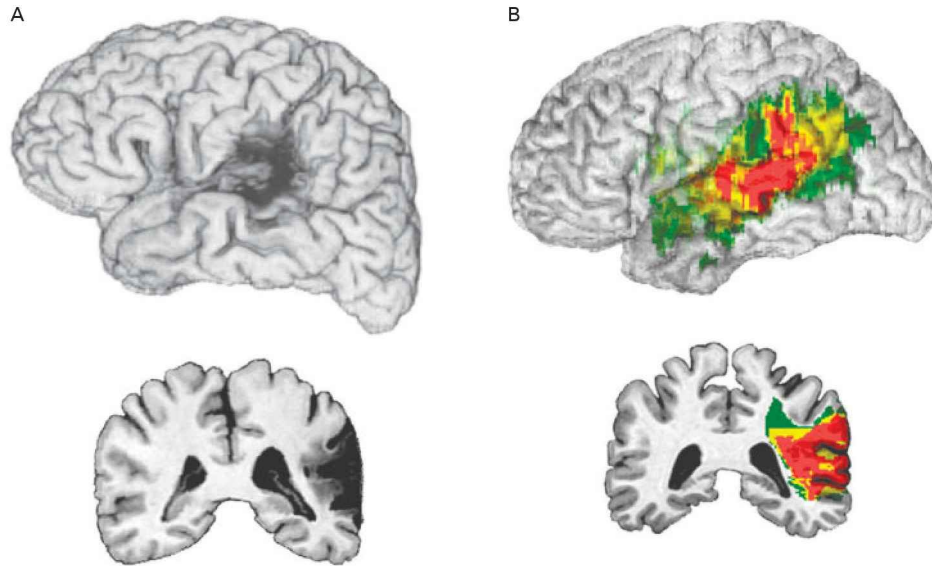



Figura 60-7 Locais de lesão na afasia de Wernicke.
A. **Superior**: Reconstrução de RM tridimensional de uma lesão (infarto) no córtex temporal superior e posterior esquerdo (**cinza-escuro**) em um paciente com afasia de Wernicke. **Inferior**: RM de secção coronal do mesmo cérebro da área lesionada.
B. **Superior**: Sobreposição de RM tridimensional de lesões em 13 pacientes com afasia de Wernicke, obtida com a técnica MAP-3 (o **vermelho** indica que cinco ou mais lesões compartilham os mesmos *pixels*). **Inferior**: Secção coronal da área lesionada, da mesma composição de RM cerebral.

A afasia global resulta de uma lesão alastrada a vários centros da linguagem

Os afásicos globais são quase completamente incapazes de compreender o discurso ou formular e repetir sentenças, combinando assim características das afasias de Broca, de Wernicke e de condução. O discurso fica reduzido a algumas palavras, na melhor das hipóteses. A mesma palavra pode ser usada repetidamente, de forma correta ou não, em uma tentativa inútil de comunicar uma ideia. Contudo, uma fala não intencional ("automática") pode estar preservada. Isso inclui palavrões (usados de modo adequado, com estruturas fonêmicas, fonéticas e de inflexão normais); ações de rotina, como contar e recitar os dias da semana, e capacidade de cantar melodias com suas letras aprendidas anteriormente. A compreensão auditiva fica limitada a um pequeno número de palavras e expressões idiomáticas.

A afasia global clássica é acompanhada por fraqueza no lado direito do rosto e paralisia dos membros do lado direito. Essa condição envolve lesão em três regiões: dano na área anterior da linguagem, nos núcleos da base e na ínsula, resultando na afasia de Broca; dano nas áreas auditivas do córtex, resultando na afasia de condução, e dano nas áreas posteriores da linguagem, produzindo a afasia de Wernicke. Essa lesão alastrada pode ter como causa apenas um acidente vascular na região suprida pela artéria cerebral média (Apêndice C).

As afasias transcorticais resultam de lesão em áreas próximas às áreas de Broca e de Wernicke

O modelo de Wernicke-Geschwind prediz que as afasias podem ser causadas não apenas por danos aos componentes do sistema de linguagem, mas também às áreas e vias que conectam esses componentes ao restante do encéfalo. Os pacientes com afasia motora transcortical, assim como os afásicos de Broca, não têm fluência na fala, mas conseguem *repetir* frases, até mesmo as muito longas.

A afasia motora transcortical está ligada a um dano na área frontal dorsolateral esquerda, uma região de córtex associativo, anterior e superior à área de Broca, embora possa haver dano substancial à própria área de Broca. O córtex frontal dorsolateral esquerdo está envolvido na fixação da atenção e na manutenção de capacidades executivas superiores, incluindo a seleção de palavras. Por exemplo, em estudos de neuroimagem funcional, parte do córtex frontal dorsolateral esquerdo é ativada quando os indivíduos são solicitados a falar nomes ou ações associados a determinados objetos (p. ex., dizer "chutar" em resposta a "bola"). Um dano nessa área torna o paciente incapaz de realizar essa tarefa, embora possa utilizar palavras em uma conversação comum.

A afasia também pode ser causada por dano na área motora suplementar esquerda, na parte alta do lobo frontal, exatamente na frente do córtex motor primário e na área interna, medial, dos hemisférios. Em pacientes cirúrgicos não afásicos, a estimulação elétrica dessa área provoca vocalizações involuntárias ou os torna incapazes de falar. Estudos de neuroimagem funcional mostram que essas áreas estão ativadas durante a produção da fala. Portanto, a área motora suplementar parece contribuir para a iniciação da fala, enquanto as regiões frontais dorsolaterais contribuem para o controle da fala em andamento, particularmente quando a tarefa é difícil.

Os afásicos sensoriais transcorticais apresentam fala fluente, compreensão comprometida e grande dificulda-

de para designar objetos. Essa afasia difere da afasia de Wernicke da mesma forma que a afasia motora transcortical difere da afasia de Broca: a repetição é preservada. De fato, os pacientes com afasia sensorial transcortical podem repetir e até mesmo fazer correções gramaticais em sentenças e frases que não entendem. A afasia, portanto, parece ser um déficit de evocação semântica, sem ruptura significativa das capacidades sintáticas e fonológicas.

Acredita-se que as afasias sensoriais e motoras transcorticais sejam causadas por um dano que preserva o fascículo arqueado. Isso explicaria a preservação das capacidades de repetição. As afasias transcorticais são, portanto, o complemento da afasia de condução, comportamental e anatomicamente. A afasia sensorial transcortical parece ser causada por danos em regiões na junção dos lobos temporal, parietal e occipital, que conectam as áreas perissylvianas da linguagem com as áreas do cérebro responsáveis pelo significado das palavras.

Finalmente, a crescente atenção dispensada às condições degenerativas do encéfalo tem permitido a caracterização das afasias progressivas primárias (APPs). Elas tendem a corresponder às afasias clássicas, e, conforme classificadas por Maria Luisa Gorno-Tempini e colaboradores, suas principais variantes são *não fluentes/agramaticais*, *semânticas* e *logopênicas*.

Nas afasias clássicas, nem todas as áreas cerebrais envolvidas na linguagem estão comprometidas

As regiões corticais lesionadas nas afasias clássicas compreendem apenas uma parte das áreas cerebrais relacionadas à linguagem. Uma pesquisa mais recente sobre afasia revelou várias outras regiões relacionadas à linguagem no córtex cerebral e nas estruturas subcorticais. Por exemplo, os córtices temporal anterior e inferotemporal apenas recentemente foram associados à linguagem.

Um dano no córtex temporal *esquerdo*, nas áreas 21, 20 e 38 de Brodmann, causa comprometimento grave puramente da nomeação – problema na evocação de palavras sem qualquer dificuldade gramatical, fonêmica ou fonética. Quando o dano está confinado ao polo temporal esquerdo (área 38 de Brodmann), o paciente tem dificuldade de lembrar os nomes próprios de lugares e pessoas, mas não os substantivos comuns. Quando as lesões envolvem o setor temporal médio (áreas 21 e 20), o paciente tem dificuldade de lembrar tanto substantivos próprios quanto substantivos comuns. Finalmente, um dano no setor inferotemporal posterior esquerdo causa um déficit em lembrar palavras para alguns tipos de itens – ferramentas e utensílios – mas não palavras para objetos naturais ou substantivos próprios. A evocação de palavras para ações ou relações espaciais não é comprometida (Figura 60-8).

O córtex temporal esquerdo contém sistemas neurais que guardam a chave para recuperar palavras que denotam várias categorias de coisas ("ferramentas", "utensílios para comer"), mas não palavras que denotam ações ("caminhar", "andar de bicicleta"). Essas descobertas foram obtidas não apenas de estudos de pacientes com lesões cerebrais causadas por acidentes vasculares, traumatismo craniano, encefalite herpética e processos degenerativos, como a doença de Alzheimer, mas também de estudos de imagens funcionais de indivíduos normais e de estimulação elétrica desses mesmos córtices temporais durante cirurgias.

Áreas do córtex frontal na superfície mesial do hemisfério esquerdo, incluindo a área motora suplementar e a região cingulada anterior (conhecida como área 24 de Brodmann), desempenham uma importante função na iniciação e na continuação da fala. Uma lesão nessas áreas prejudica a iniciação do movimento (acinesia) e causa mutismo, uma ausência completa da fala. Em pacientes afásicos, essa ausência completa é muito rara e é encontrada apenas durante os estágios iniciais da condição. Pacientes com acinesia e mutismo não se comunicam por palavras, gestos ou expressão facial, porque a motivação para a comunicação está prejudicada e não por dano à maquinaria neural da expressão, como ocorre na afasia.

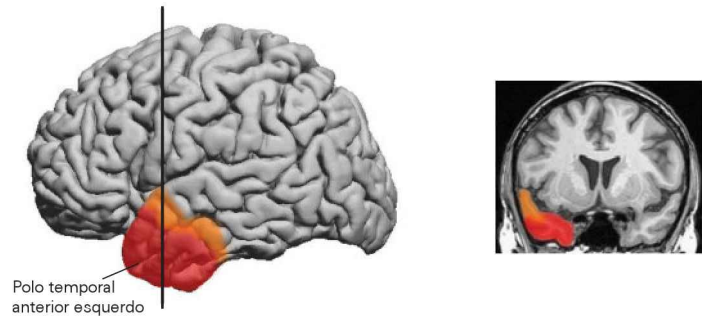
Lesões nos núcleos cinzentos subcorticais esquerdos prejudicam o processamento gramatical tanto na fala quanto na compreensão. Os núcleos da base estão intimamente interconectados aos córtices frontal e parietal e podem ter uma função na junção de morfemas em palavras e de palavras em sentenças, da mesma maneira que transformam os componentes dos movimentos complexos em um todo suave e contínuo.

Certas lesões cerebrais em adultos podem causar *alexia*, um impedimento da capacidade de ler, ou *agrafia*, um impedimento da capacidade de escrever (também conhecida como cegueira para palavras). Os dois distúrbios podem aparecer combinados ou separadamente e podem estar ou não associados à afasia, dependendo do local da lesão. Devido ao surgimento muito recente da escrita (há menos de 5 mil anos) e ao surgimento ainda mais recente de uma alfabetização quase universal (provavelmente há menos de um século), é improvável que um sistema de leitura especial tenha se desenvolvido no encéfalo humano em um tempo evolutivo tão curto. Por isso, alexia apenas, sem afasia, não pode ser atribuída a um comprometimento em um sistema cerebral especial de leitura, sendo mais provável que seja causada por uma desconexão entre o sistema visual e o sistema de linguagem.

Pelo fato de a visão ser um processo cerebral bilateral, enquanto a linguagem é lateralizada, a alexia pura requer um impedimento da transferência das informações visuais para as áreas da linguagem do hemisfério esquerdo. Em 1892, o neurologista francês Jules Dejerine estudou um homem altamente inteligente e articulado, que havia há pouco tempo perdido a capacidade de ler, embora pudesse soletrar, compreender palavras soletradas a ele, copiar palavras escritas e reconhecê-las após escrever cada uma das letras. O paciente não conseguia ver cores em seu campo visual direito, mas, excluindo-se esse déficit, sua visão estava intacta em ambos os campos visuais.

O exame *post-mortem* revelou um comprometimento em uma região do lobo occipital esquerdo que impediu a transferência de sinais relacionados visualmente *tanto* do córtex visual direito quanto do esquerdo para as áreas da linguagem no hemisfério esquerdo. O exame *post-mortem* também revelou algum dano no esplênio, a porção posterior do corpo caloso que interconecta os córtices visuais as-

A Dificuldade na designação de imagens particulares

Polo temporal anterior esquerdo

B Dificuldade de nomeação de animais

Área de Broca

Regiões temporais anterolateral e posterolateral esquerdas

C Dificuldade na designação de ferramentas

Córtex sensório-motor inferior

Região temporal posterolateral esquerda

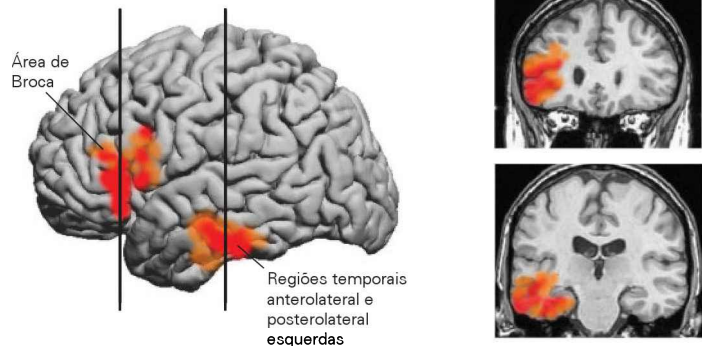
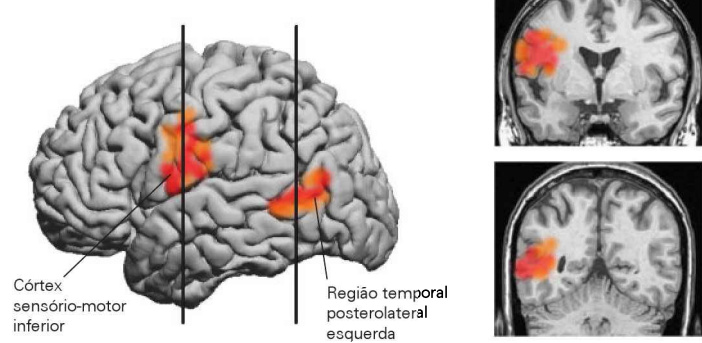



Figura 60-8 Regiões do cérebro diferentes das áreas de Broca e de Wernicke envolvidas no processamento da linguagem. O estudo usou imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) para estudar pacientes com lesões cerebrais específicas.

A. O polo temporal anterior esquerdo é a região de sobreposição máxima de lesões associadas com prejuízo de designação de imagens particulares, como a face de uma pessoa.

B. As regiões temporais anterolateral e posterolateral esquerdas, bem como a região de Broca, são os locais de sobreposição máxima de lesões associadas com prejuízo de nomeação de animais usando substantivos comuns.

C. O córtex motor esquerdo e o córtex temporal posterolateral esquerdo são os locais de sobreposição máxima de lesões associadas com déficits na designação de ferramentas.

sociativos esquerdo e direito. Entretanto, hoje não se acredita que esse tipo de lesão esteja envolvido na alexia pura. Quando o esplênio é seccionado por razões cirúrgicas sem danificar os córtices visuais, os pacientes podem ler as palavras normalmente no campo visual direito, mas não no esquerdo.

Estudos de imagem funcional mostram que ler palavras e formas parecidas com palavras ativa seletivamente áreas extraestriatais (córtex visual secundário), anteriores ao córtex visual primário no hemisfério esquerdo. Isso sugere que o processamento de formas de palavras, como outras qualidades visuais complexas, necessita dessa região.

Visão geral

Avanços na compreensão atual sobre o processamento cerebral da linguagem advêm de três fontes: sua aquisição em crianças, o estudo em indivíduos normais com o uso de técnicas não invasivas de neuroimagem, e sua desintegração em pacientes com lesão cerebral. Estudos em bebês e em crianças demonstram que, desde muito cedo no desenvolvimento, os detalhes da linguagem são dominados nos níveis fonológico, lexical e sintático.

Os bebês começam a vida com capacidade de responder a distinções acústicas sutis que marcam diferenças fonéticas entre as linguagens do mundo, provavelmente capitalizados por processos para a percepção auditiva geral. Muito rapidamente, um importante processo de aprendizado faz os bebês reconhecerem propriedades estatisticamente mais comuns na linguagem que escutam, permitindo-lhes formar categorias fonéticas, encontrar palavras na sequência do discurso e reconhecer a estrutura frasal de sua língua nativa, tudo antes dos 10 meses. A produção da fala apresenta um curso similar, mostrando padrões universais muito cedo na vida e diferenciando-se em torno dos 10 meses de idade. Ao final do primeiro ano, quando aparecem as primeiras palavras do bebê, o aprendizado da língua evolui de padrões universais de percepção e produção da fala até um padrão específico para determinada linguagem. A fala dirigida a bebês ("maternês"), com suas pistas

prosódicas realçadas e suas unidades fonéticas exageradas, pode auxiliar o aprendizado da linguagem na infância.

O aprendizado da linguagem no início da vida vem sendo documentado em experimentos com bebês e crianças pequenas, mostrando não haver relação com reforço externo do tipo descrito por Skinner. Esse aprendizado também não obedece ao processo descrito por Chomsky, em que opções fornecidas de forma inata são escolhidas (ou mantidas) com base na experiência. O aprendizado da linguagem no bebê envolve uma capacidade sensorial e cognitiva mais geral que, muito cedo, vai esculpindo o cérebro, modificando tanto a produção como a percepção da fala.

O processamento de uma língua nativa difere do processamento de uma língua estrangeira. Em conjunto, os estudos mostram que regiões cerebrais muito diversas estão envolvidas no processamento da linguagem e representam um progressivo comprometimento neural com as características e as propriedades da língua nativa. Essas descobertas, e estudos sobre aquisição de uma segunda língua, propõem novos modelos sobre o período sensível ou crítico para a aquisição da linguagem.

A dificuldade em aprender uma segunda língua mais tarde na vida parece estar relacionada à experiência ou *expertise*, além da idade da aquisição. A experiência e o uso da língua moldam a estrutura do cérebro para padrões que refletem a primeira língua, de modo que o aprendizado da segunda se torna difícil pelo grau em que emprega um conjunto totalmente diferente de regras fonológicas e gramaticais.

Estudos comportamentais e cerebrais de bebês e adultos expostos sistematicamente a uma língua estrangeira podem elucidar a natureza da plasticidade cerebral para a linguagem ao longo da vida. Estudos de bebês criados em lares bilíngues ou trilíngues podem responder questões sobre o quanto o cérebro humano tem potencial ilimitado para aprender línguas ou se a capacidade de adquirir múltiplas línguas é restrita. Esses estudos não só fazem avançar a compreensão sobre a base neural da linguagem, mas também podem elucidar os princípios biológicos gerais a respeito do aprendizado humano.

Ao mesmo tempo, estudos sobre a natureza da degeneração da linguagem na afasia têm feito grandes progressos desde as descobertas seminais de Broca e Wernicke. Com base nesses estudos, tem-se um entendimento mais completo dos processos linguísticos e uma apreciação do modo complexo como se interconectam com sistemas de percepção, controle motor, conhecimento conceitual e intenções. Os desafios para elucidar a base neural da linguagem permanecem imensos, embora vários fatos que estão correndo tragam esperança de progresso continuado no futuro próximo.

Avanços nas técnicas de neuroimagem estrutural permitirão um delineamento mais preciso e consistente das lesões que afetam características específicas da capacidade para a linguagem. Mensurações da atividade cerebral de indivíduos normais serão, futuramente, cada vez mais importantes, à medida que melhorem a resolução espacial e temporal dessas técnicas e que os paradigmas experimentais para o estudo da linguagem se tornem mais produtivos. Candidatos à neurocirurgia, cujas funções cerebrais devem ser mapeadas com estímulo elétrico durante o procedimento, ou por registro com redes de eletrodos que permanecem implantados durante as atividades diárias, serão uma fonte importante de informações refinadas.

Não obstante, os dados disponíveis da última década de pesquisa já sugerem duas informações importantes, conforme observado por Greg Hickok e David Poeppel: o recrutamento de regiões do cérebro nos estudos da linguagem é altamente dependente das tarefas usadas no experimento, e a recepção da linguagem pode ser organizada mais bilateralmente do que se pensava até então.

Uma abordagem promissora é relacionar as descobertas sobre o curso temporal de desenvolvimento da aquisição da linguagem humana, a plasticidade do aprendizado de uma segunda língua e os estudos sobre a dissolução da linguagem causada por um traumatismo craniano. Seriam os componentes da língua aprendidos precocemente – os que envolvem aprendizagem prosódica e fonética na percepção e na produção da fala – os mais resistentes a mudanças, quando se aprende uma segunda língua, e também os menos prováveis de sofrer os efeitos de um traumatismo cerebral? Pesquisas futuras tratarão dessas questões.

Compreender a capacidade humana da linguagem é importante para o avanço da neurociência fundamental e indispensável para o tratamento de pacientes com afasia, um dos problemas de função superior mais frequentes, causado por acidente vascular encefálico ou traumatismo craniano (os outros são problemas de memória, emoção e tomada de decisão). A surpreendente façanha da linguagem é muito complexa para ser compreendida com ferramentas de uma única especialidade acadêmica ou médica, e, à medida que várias disciplinas se juntam para estudar os processos neurais básicos, devem-se esperar avanços futuros significativos.

Patricia K. Kuhl
Antonio R. Damasio

Leituras selecionadas

Damasio AR. 1992. Aphasia. N Engl J Med 326:531–539.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa R, Damasio AR. 1996. A neural basis for lexical retrieval. Nature 380:499–505.

Damasio H, Tranel D, Grabowski TJ, Adolphs R, Damasio AR. 2004. Neural systems behind word and concept retrieval. Cognition 92:179–229.

Doupe A, Kuhl PK. 1999. Birdsong and speech: common themes and mechanisms. Annu Rev Neurosci 22:567–631.

Gopnik A, Meltzoff AN, Kuhl PK. 2001. *The Scientist in the Crib: What Early Learning Tells Us About the Mind.* New York: Harper Collins.

Hauser M, Chomsky N, Fitch T. 2002. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? Science 298:1569–1579.

Hickok G, Poeppel D. 2007. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 8:393–402.

Kuhl PK. 2004. Early language acquisition: cracking the speech code. Nat Rev Neurosci 5:831–843.

Kuhl PK, Rivera-Gaxiola M. 2008. Neural substrates of language acquisition. Annu Rev Neurosci 31:511–534.

Pinker S. 1994. *The Language Instinct.* New York: William Morrow.

Referências

Bates E, Wulfeck B, MacWhinney B. 1991. Cross-linguistic research in aphasia: an overview. Brain Lang 41:123–148.

Baynes K. 1990. Language and reading in the right hemisphere: highways or byways of the brain? J Cogn Neurosci 2:159–179.

Bishop DVM. 1983. Linguistic impairment after left hemidecortication for infantile hemiplegia. A reappraisal. Q J Exp Psychol 35A:199–207.

Broca P. 1861. Remarques sur le siegè de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). Bull Société Anatomique de Paris 6:330–357.

Buchsbaum BR, Baldo J, Okada K, Berman KF, Dronkers N, D'Esposito M, Hickok G. 2011. Conduction aphasia, sensory--motor integreation, and phonological short-term memory—an aggregate analysis of lesion and fMRI data. Brain Lang 119:119–128.

Chomsky N. 1959. A review of B. F. Skinner's "Verbal Behavior." Language 35:26–58.

Cornell TL, Fromkin VA, Mauner G. 1993. A linguistic approach to language processing in Broca's aphasia: a paradox resolved. Curr Direct Psych Sci 2:47–52.

Damasio AR, Damasio H. 1992. Brain and language. Sci Am 267:89–95.

Damasio AR, Tranel D. 1993. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. Proc Natl Acad Sci U S A 90:4957–4960.

Dejerine J. 1892. Contribution a l'étude anatomopathologique et clinique des differentes varietés de cecité verbale. Memoires Soc Biol 4:61–90.

Dennis M, Whitaker HA. 1976. Language acquisition following hemidecortication: linguistic superiority of the left over the right hemisphere. Brain Lang 3:404–433.

Dronkers NF. 1996. A new brain region for coordinating speech articulation. Nature 384:159–161.

Eimas PD, Siqueland ER, Jusczyk P, Vigorito J. 1971. Speech perception in infants. Science 171:303–306.

Fernald A, Kuhl P. 1987. Acoustic determinants of infant preference for Motherese speech. Infant Behav Dev 10:279–293.

Flege JE. 1995. Second language speech learning: theory, findings, and problems. In: W. Strange (ed). *Speech Perception and Linguistic Experience*, pp. 233–277. Timonium, MD: York Press.

Flege JE, Yeni-Komshian GH, Liu S. 1999. Age constraints on second-language acquisition. J Mem Lang 41:78–104.

Fromkin V, Rodman R. 1997. *An Introduction to Language*, 6th ed. New York: Harcourt Brace Jovanovich.

Galaburda AM. 1994. Developmental dyslexia and animal studies: at the interface between cognition and neurology. Cognition 50:133–149.

Gandour J, Wong D, Hsieh L, Weinzapfel B, Van Lancker D, Hutchins GD. 2000. A crosslinguistic PET study of tone perception. J Cogn Neurosci 12:207–222.

Gardner H, Brownell H, Wapner W, Michelow D. 1983. Missing the point: the role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In: E. Perecman (ed). *Cognitive Processes in the Right Hemisphere*, pp. 169–192. New York: Academic Press.

Geschwind N. 1970. The organization of language and the brain. Science 170:940–944.

Geschwind N. 1965. Disconnexion syndromes in animals and man. Brain 88:585–644.

Goodglass H. 1993. *Understanding Aphasia.* San Diego: Academic Press.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. 2011. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurol 76:1006–1014.

Imada T, Zhang Y, Cheour M, Tualal S, Ahonen A, Kuhl PK. 2006. Infant speech perception activates Broca's area: a developmental magnetoencephalography study. Neuroreport 17:957–962.

Iverson P, Kuhl PK, Akahane-Yamada R, Diesch E, Tohkura Y, Kettermann A, Siebert C. 2003. A perceptual interference account of acquisition difficulties for non-native phonemes. Cognition 87:B47–57.

Johnson J, Newport E. 1989. Critical period effects in sound language learning: the influence of maturation state on the acquisition of English as a second language. Cognit Psychol 21:60–99.

Jusczyk PW, Friederici AD, Wessels JMl, Svenkerud VY, Jusczyk AM. 1993. Infants' sensitivity to the sound patterns of native language words. J Mem Lang 32:402–420.

Knudsen EI. 2004. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. J Cogn Neurosci 16:1412–1425.

Kuhl PK. 2000. A new view of language acquisition. Proc Natl Acad Sci U S A 97:11850–11857.

Kuhl PK, Andruski J, Christovich I, Chistovich L, Kozhevnikova E, Ryskina V, Stolyarova E, Sungberg U, Lacerda F. 1997. Cross--language analysis of phonetic units in language addressed to infants. Science 277:684–686.

Kuhl PK, Tsao F-M, Liu H-M. 2003. Foreign-language experience in infancy: effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. Proc Natl Acad Sci U S A 100:9096–9101.

Kuhl PK, Williams KA, Lacerda F, Stevens KN, Lindblom B. 1992. Linguistic experience alters phonetic perception in infants by 6 months of age. Science 255:606–608.

Lenneberg E. 1967. *Biological Foundations of Language.* New York: Wiley.

Lesser RP, Arroyo S, Hart J, Gordon B. 1994. Use of subdural electrodes for the study of language functions. In: A. Kertesz (ed). *Localization and Neuro-Imaging in Neuropsychology*, pp. 57–72. San Diego: Academic Press.

Linebarger M, Schwartz M, Saffran E. 1983. Sensitivity to grammatical structure in so-called agrammatic aphasics. Cognition 13:361–392.

Liu H-M, Kuhl PK, Tsao F-M. 2003. An association between mothers' speech clarity and infants' speech discrimination skills. Dev Sci 6:F1-F10.

Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehier J. 1993. The cortical representation of speech. J Cogn Neurosci 5:467–479.

Miyawaki K, Strange W, Verbrugge R. Liberman AM, Jenkins JJ, Fujimura O. 1975. An effect of linguistic experience: the discrimination of [r] and [l] by native speakers of Japanese and English. Percept Psychophys 18:331–340.

Neville HJ, Coffey SA, Lawson D, Fischer A, Emmorey K, Bellugi U. 1997. Neural systems mediating American Sign Language: effects of sensory experience and age of acquisition. Brain Lang 57:285–308.

Newport EL, Aslin RN. 2004. Learning at a distance I. Statistical learning of non-adjacent dependencies. Cogn Psychol 48:127–162.

Ojemann G. 1994. Cortical stimulation and recording in language. In: A. Kertesz (ed). *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*, pp. 35–55, San Diego: Academic Press.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain Mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton University Press.

Peterson SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 331:585–589.

Pettito LA, Holowka S, Sergio LE, Levy B, Ostry DJ. 2004. Baby hands that move to the rhythm of language: hearing babies acquiring sign language babble silently on the hands. Cognition 93:43–73.

Saffran JR, Aslin RN, Newport EL. 1996. Statistical learning by 8-month old infants. Science 274:1926–1928.

Silva-Pereyra J, Rivera-Gaxiola M, Kuhl PK. 2005. An event-related brain potential study of sentence comprehension in preschoolers: semantic and morphosyntatic processing. Cogn Brain Res 23:247–258.

Skinner BF. 1957. *Verbal Behavior. Acton,* MA: Copely Publishing Group.

Stromswold K, Caplan D, Alpert N, Rauch S. 1996. Localization of syntactic comprehension using positron emission tomography. Brain Lang 52:452–473.

Tsao F-M, Liu H-M, Kuhl PK. 2004 Speech perception in infancy predicts language development in the second year of life: a longitudinal study. Child Dev 75: 1067–1084.

Wernicke C.1874. *Der Aphasische Symptomenkomplex*. Breslau: Kohn und Weigert.

Wertz RT, LaPointe LL, Rosenbek JC. 1984. *Apraxia of Speech in Adults: The Disorder and Its Management.* Orlando: Grune and Stratton.

Yeni-Komshian G, Flege JE, Liu S. 2000. Pronunciation proficiency in the first and second languages of Korean-English bilinguals. Biling Lang Cogn 3:131–149.

Zaidel E. 1990. Language functions in the two hemispheres following complete commissurotomy and hemispherectomy. In: F. Boiler, J. Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*. New York: Elsevier.

Zurif EB, Caramazza A, Meyerson R. 1972. Grammatical judgments of agrammatic aphasics. Neuropsychology 10:405–417.

61

Distúrbios dos processos mentais conscientes e inconscientes

EMBORA A NEUROCIÊNCIA COGNITIVA tenha surgido no final do século XX como uma nova disciplina importante, um significado preciso do termo *cognição* pode muitas vezes parecer evasivo. O termo é usado de diferentes maneiras em diferentes contextos. Em um extremo, o "cognitivo" na neurociência cognitiva substituiu o termo mais antigo *processamento de informações*. Nesse sentido, cognição é simplesmente o que o encéfalo faz. Quando neurocientistas cognitivos falam de características visuais ou de respostas motoras representadas pela atividade neural, estão usando os conceitos de processamento de informações. Desse ponto de vista, a linguagem da cognição fornece uma ponte entre as descrições da atividade neural e do comportamento porque os mesmos termos podem ser aplicados em ambos os domínios.

No outro extremo, o termo "cognição" refere-se àqueles processos de nível superior, fundamentais para a formação de experiência consciente. É o que se entende pelo termo *terapia cognitiva*, uma abordagem terapêutica desenvolvida a partir da *terapia comportamental*, cujos pioneiros foram Aaron Beck e Albert Ellis. Em vez de tentar modificar o comportamento de um paciente diretamente, a terapia cognitiva tem o objetivo de modificar suas atitudes e crenças (Quadro 61-1).

Em linguagem coloquial, o termo "cognição" significa pensar e raciocinar, um uso mais próximo de sua raiz latina *cognoscere* (conhecer ou perceber). Desse modo, o dicionário de língua inglesa Oxford define esse termo como "ação ou faculdade de conhecer"*. De fato, conhece-se o mundo aplicando-se o pensamento e o raciocínio aos dados brutos dos sentidos.

A partir desse significado, pode haver muitos tipos de distúrbios da cognição. Após dano encefálico, alguns pacientes podem não mais compreender os dados brutos fornecidos pelos sentidos. Esse tipo de distúrbio foi inicialmente descrito por Sigmund Freud e chamado de agnosia ou perda de conhecimento (ver Capítulo 17). As agnosias podem ser de vários tipos diferentes. Um paciente com agnosia visual pode ver perfeitamente bem, porém não ser mais capaz de reconhecer ou encontrar sentido no que vê. Um paciente com prosopagnosia tem um problema específico em reconhecer faces. Um paciente com agnosia auditiva pode ouvir perfeitamente bem, mas ser incapaz de reconhecer as palavras faladas.

Muitas vezes, o indivíduo apresenta transtornos na cognição desde o nascimento, com dificuldade em adquirir conhecimento. Isso pode levar a deficiência mental geral ou, se o problema for mais localizado, a uma dificuldade específica de aprendizado, como dislexia (dificuldade em aprender a língua escrita) ou autismo (dificuldade em entender a mente dos outros). Por fim, a cognição pode ser aberrante, de modo que o conhecimento adquirido sobre o mundo seja falso. Esses distúrbios de pensamento levam a falsas percepções (alucinações) e a falsas crenças (delírios) associadas com doenças mentais importantes, como a esquizofrenia.

---

* N. de R.T. Termo definido pelo Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa (2001) como ato ou efeito de conhecer; processo ou faculdade de adquirir um conhecimento; derivação: por extensão de sentido, percepção, conhecimento.

Quadro 61-1 Terapia cognitiva

A insatisfação com tratamentos psicológicos com base nas teorias de Freud de motivação inconsciente intensificou-se em meados do século XX. Essas teorias não só não tinham relevância para a psicologia experimental, como também, e ainda mais importante, não havia evidência científica de que os tratamentos psicodinâmicos realmente funcionassem.

A primeira forma de terapia psicológica alternativa a surgir de estudos de laboratório é conhecida como *terapia comportamental*. A suposição fundamental dessa abordagem é que o comportamento mal-adaptativo é aprendido e pode, por isso, ser eliminado aplicando-se os princípios de Pavlov e Skinner de aprendizado baseado em estímulo--resposta. Assim, por exemplo, uma criança atacada por um cão pode passar a ter medo de todos os cães. Essa resposta de medo pode ser extinta se a criança aprender que o estímulo condicionado (a visão de um cão) não é seguido de um estímulo não condicionado (ser mordido).

A terapia comportamental mostrou ser rápida e eficaz para muitos transtornos como, por exemplo, as fobias. Entretanto, muitos transtornos mentais são mais bem caracterizados em termos de pensamento mal-adaptativo e não de comportamento mal-adaptativo. Na década de 1960, Aaron Beck e Albert Ellis iniciaram um novo tipo de terapia, em que os princípios de aprendizado são usados para modificar pensamentos, em vez de comportamentos, o que é conhecido como *terapia cognitiva* ou *terapia cognitiva comportamental*.

Essa forma de terapia tem tido especial sucesso no tratamento da depressão. A depressão caracteriza-se por ser associada a pensamentos negativos (p. ex., lembrar apenas as coisas ruins que aconteceram) e atitudes negativas (acreditar que os objetivos nunca serão atingidos). Os terapeutas cognitivos ensinam a seus pacientes métodos para reduzir a frequência desses pensamentos negativos e transformar suas atitudes negativas em positivas.

Os processos cognitivos conscientes e inconscientes têm correlatos neurais distintos

A cognição, o conhecimento derivado do pensamento e do raciocínio, é um dos três componentes da consciência. Os outros dois são a emoção e a vontade. Costumava--se achar que o pensamento e o raciocínio estariam sob o controle voluntário consciente, e que a cognição não seria possível sem consciência. Entretanto, no final do século XIX, Freud desenvolveu uma teoria sobre os processos mentais inconscientes e sugeriu que muito do comportamento humano é conduzido por motivações das quais não se tem consciência.

De importância mais direta para a neurociência foi a ideia das *inferências inconscientes*, originalmente proposta, um pouco antes, por Helmholtz, o primeiro a elaborar experimentos psicofísicos quantitativos e a avaliar a velocidade com que os sinais são conduzidos em nervos periféricos. Pensava-se que os sinais sensoriais chegassem ao cérebro imediatamente (com a velocidade da luz). Contudo, Helmholtz mostrou que a condução nervosa é, na verdade, muito lenta. Ele também observou que os tempos de reação são ainda mais lentos. Essas observações indicam que boa parte do trabalho encefálico ocorre entre os estímulos sensoriais e a percepção consciente de um objeto. Helmholtz concluiu que muito do que acontece no encéfalo não está representado na consciência, e que o que realmente entra na consciência (i.e., o que é percebido) depende de inferências inconscientes. Em outras palavras, o encéfalo usa evidências dos sentidos para decidir sobre a identidade mais provável do objeto que está ocasionando essas sensações, porém o faz sem que se tenha consciência desse processo.

Essa visão foi extremamente impopular entre os contemporâneos de Helmholtz e assim permanece ainda hoje. A maioria das pessoas acredita que, para fazer inferências, há necessidade da consciência, e que a responsabilidade moral pode ser atribuída apenas a decisões baseadas em inferências conscientes. Se as inferências podem ser feitas sem consciência, pode não haver base ética para o louvor ou para a culpa. As ideias de Helmholtz sobre as inferências inconscientes foram fortemente ignoradas.

Contudo, na metade do século XX, evidências começaram a se acumular a favor da ideia de que grande parte do processamento cognitivo é inconsciente. Depois da invenção dos computadores eletrônicos e do surgimento da área da inteligência artificial (IA), os pesquisadores começaram a estudar como e em que grau as máquinas poderiam perceber o mundo exterior. Logo ficou claro que muitos processos perceptivos aparentemente simples, se definidos como processos computacionais, são, na verdade, bastante complexos.

A percepção visual é o melhor exemplo. Na década de 1960, quase ninguém imaginava o quão difícil seria construir máquinas que pudessem reconhecer a forma e a aparência de objetos. Sabe-se agora que isso é muito difícil. Uma questão fundamental é saber quais bordas formam qual objeto em uma cena visual comum, cheia de imagens, contendo muitos objetos sobrepostos. Ninguém imaginava que a percepção visual fosse complexa, por parecer tão fácil para o ser humano. Um indivíduo olha pela janela e vê prédios, árvores, flores e pessoas; não está, no entanto, consciente de quaisquer processos mentais por detrás dessa percepção. Ao contrário, a consciência de todos esses objetos parece instantânea e direta. A abordagem computacional do sistema visual revelou os processos neurais subjacentes dos quais depende a percepção aparentemente fácil do mundo. Processos semelhantes fundamentam toda a percepção sensorial, especialmente a de sons como os da fala. A maioria dos neurocientistas acredita hoje que apenas perceptos, mas não o processamento cognitivo, sejam fenômenos conscientes.

A evidência de processos cognitivos inconscientes vem não só de estudos da IA, mas também de estudos sobre cognição em pacientes com dano cerebral. A influência de processos inconscientes no comportamento pode ser demonstrada de forma notável em pacientes neurológicos com "visão cega", distúrbio descrito pela primeira vez na

década de 1970, por Lawrence Weiskrantz. Esses pacientes têm lesões no córtex visual primário e afirmam não enxergar no campo visual correspondente à região lesionada. Entretanto, quando solicitados a tentar adivinhar, são capazes de detectar propriedades visuais simples, como movimento ou cor, bem mais que o esperado se fosse ao acaso. Apesar de não terem a percepção sensorial de objetos nas áreas cegas do campo visual, esses pacientes possuem, sem dúvida, informações inconscientes disponíveis para influenciar seu comportamento.

Outro exemplo é a negligência unilateral devida a lesões no lobo parietal direito (ver Capítulo 17). Os pacientes com esse distúrbio têm visão normal, mas ignoram objetos no lado esquerdo do espaço em frente a eles. Alguns pacientes até mesmo ignoram o lado esquerdo de objetos individuais. Em um experimento de John Marshal e Peter Halligan, foram mostrados a pacientes dois desenhos de uma casa. O lado esquerdo de uma das casas estava pegando fogo (Figura 61-1). Quando perguntados se havia alguma diferença entre as casas, os pacientes respondiam "não". Contudo, quando perguntados em que casa prefeririam morar, escolhiam aquela que não estava em chamas.

Córtex parietal posterior direito

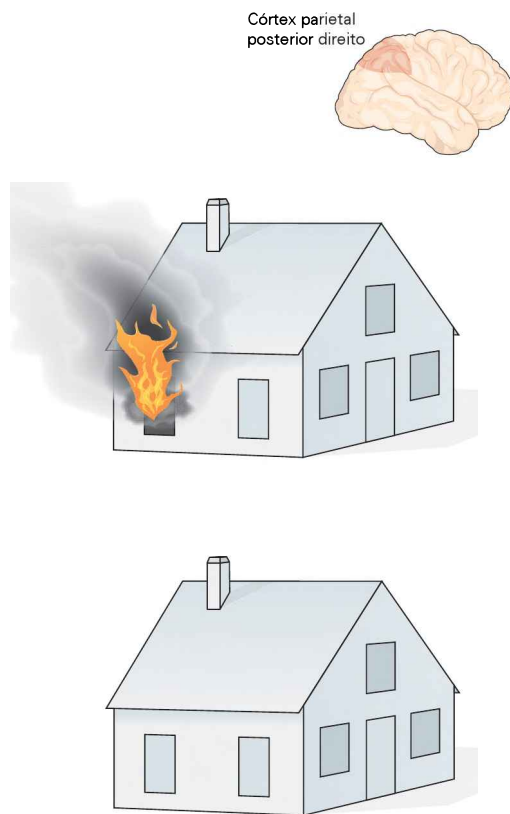



Figura 61-1 Processos inconscientes em casos de negligência espacial. Após dano no lobo parietal direito, muitos pacientes parecem não ter consciência do lado esquerdo do espaço (síndrome da negligência unilateral). Ao serem mostrados os dois desenhos reproduzidos nesta figura, esses pacientes dizem que as duas casas parecem iguais. Entretanto, também dizem que prefeririam morar na casa de baixo, indicando um processamento inconsciente do fogo na outra casa. (Adaptada, com permissão, de Marshall e Halligan, 1988.)

Essa escolha era feita com base em informação não representada na consciência. Esses são apenas dois exemplos de abundantes evidências empíricas da existência de processos cognitivos inconscientes, além de aspectos da cognição que são familiares pela introspecção.

Atualmente, um dos programas mais interessantes de investigação em neurociências diz respeito à busca de *correlatos neurais da consciência* (CNC), iniciado por Francis Crick e Christopher Koch (ver Capítulo 17). O objetivo desse programa é demonstrar as diferenças qualitativas entre as atividades neurais associadas a processos cognitivos conscientes e inconscientes. Sua importância reside não só nas respostas que pode dar à difícil pergunta sobre a função da consciência, mas também em sua relevância para a compreensão de muitos distúrbios neurológicos e transtornos psiquiátricos.

Anteriormente, experiências estranhas e crenças delirantes de pacientes com certos distúrbios cognitivos nem eram consideradas, por estarem além da compreensão. A neurociência cognitiva fornece uma estrutura para a compreensão de como essas experiências e crenças podem surgir de alterações específicas em mecanismos cognitivos normais.

Diferenças acentuadas entre os processos conscientes da percepção podem ser observadas após dano cerebral

Em muitas circunstâncias, a percepção pode mudar sem qualquer alteração na estimulação sensorial. Esse fenômeno é ilustrado por figuras ambíguas, como a figura de Rubin e o cubo de Necker (Figura 61-2). Em outras circunstâncias, uma grande mudança na estimulação sensorial pode ocorrer sem que o observador tenha consciência dessa mudança – a percepção permanece constante. Um exemplo convincente disso é a cegueira à mudança.

Para demonstrar a cegueira à mudança, são construídas duas versões de uma cena complexa. Em um exemplo bem conhecido desenvolvido por Ron Rensink, a figura consiste em um avião de transporte militar em uma pista do aeroporto. Em uma das versões, está faltando um motor. Se essas duas figuras forem mostradas alternadamente em uma tela de computador, interpostas com uma tela em branco, pode levar minutos para que se perceba a diferença, embora seja óbvia quando indicada. (Ver Figura 29-3 para outro exemplo.)

À luz desses exemplos, podem-se explorar algumas questões simples sobre a relação entre atividade neural e processos cognitivos conscientes e inconscientes. Pode-se identificar a atividade neural associada a mudanças na percepção quando não há mudança na estimulação sensorial. Pode-se descobrir se mudanças no sistema aferente sensorial são registradas no encéfalo mesmo sem estarem representadas na consciência. Pode-se perguntar se há alguma diferença qualitativa entre as atividades neurais associadas aos processos conscientes em oposição aos inconscientes.

Dois achados importantes resultaram de estudos que procuraram identificar a atividade neural associada a tipos específicos de perceptos. O primeiro é que certos tipos de percepções conscientes estão relacionados à atividade neural em áreas específicas do encéfalo. Ao se perceberem

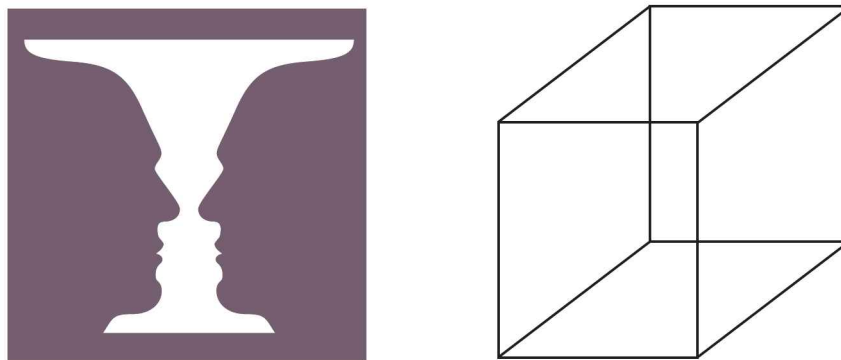



Figura 61-2 Figuras ambíguas. Ao fixar a visão na figura à esquerda (a figura de Rubin), algumas vezes pode-se ver um vaso e, em outras, dois rostos se olhando. Ao fixar a visão na figura à direita (o cubo de Necker), pode-se ver um cubo tridimensional, mas a face frontal do cubo algumas vezes é vista no canto inferior esquerdo e, em outras, na parte superior direita. Para cada uma dessas figuras, o encéfalo descobre interpretações igualmente corretas daquilo que vê, porém mutuamente exclusivas. A percepção consciente alterna de modo espontâneo entre essas duas interpretações.

as faces na figura de Rubin, há maior atividade na área do giro fusiforme, especializado no processamento de faces. Essas áreas cerebrais, especializadas no reconhecimento de certos tipos de objetos (faces, palavras, paisagens, etc.) ou de certas características visuais (cor, movimento, etc.), tornam-se mais ativas quando o objeto ou a característica é percebida conscientemente (Figura 61-3).

Essa observação também se aplica à percepção alterada (alucinações). Após a degeneração do sistema visual periférico levando à cegueira, alguns pacientes experimentam alucinações visuais intermitentes (síndrome de Charles Bonnet). Essas alucinações variam de um paciente para outro. Alguns veem fragmentos coloridos, enquanto outros veem padrões semelhantes a grades, e outros ainda veem faces. Dominic Ffytche descobriu que essas alucinações estão associadas a aumento da atividade no córtex visual secundário, e o conteúdo da alucinação está associado ao local específico da atividade (Figura 61-4). Pacientes esquizofrênicos com frequência experimentam alucinações complexas que, em geral, ocorrem em forma de vozes falando para ou sobre o paciente. São alucinações associadas a atividade no córtex auditivo.

Essas observações sugerem que a experiência consciente possa resultar da atividade em certas regiões corticais, uma ideia difícil de ser testada de forma experimental. Contudo, na década de 1950, o neurocirurgião Wilder

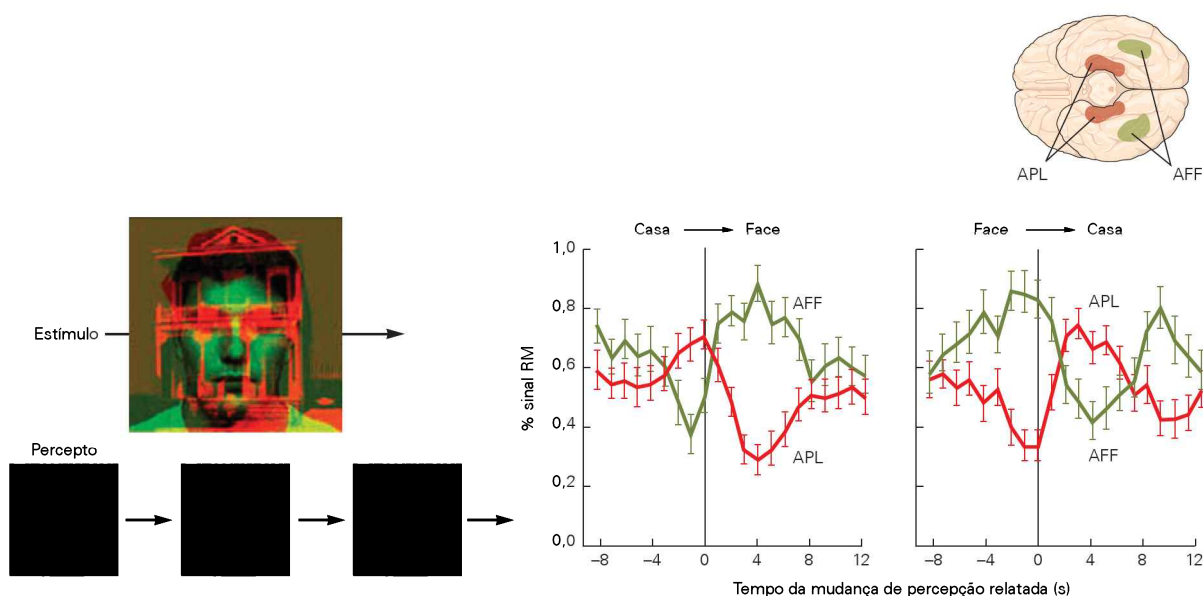



Figura 61-3 Atividade neural associada a informações visuais ambíguas. Foi criado um estímulo ambíguo apresentando-se simultaneamente um rosto a um olho e uma casa ao outro olho. A atividade encefálica foi medida enquanto os indivíduos observavam essas imagens. Os indivíduos foram instruídos a pressionar um botão sempre que ocorresse uma troca espontânea na percepção (devido à rivalidade binocular). Quando o rosto é percebido (**à esquerda**), a atividade aumenta na área fusiforme das faces (**AFF**); quando a casa é percebida (**à direita**), a atividade aumenta na área para-hipocampal para localização (**APL**). (Reproduzida, com permissão, de Tong et al., 1998.)

Sujeito 1

Sujeito 2

Sujeito 3

Sujeito 4

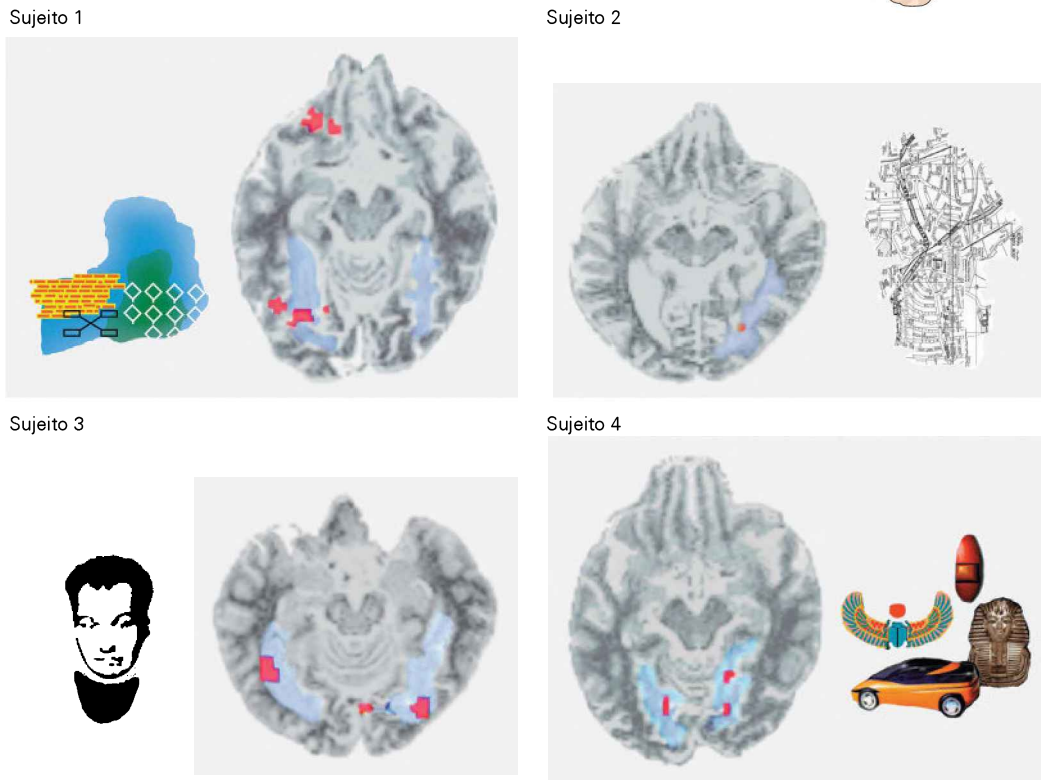



Figura 61-4 Atividade neural associada a alucinações visuais. Alguns pacientes com lesão na retina sofrem alucinações visuais. O local da atividade neural e o conteúdo da alucinação estão relacionados. A experiência de cores, padrões, objetos ou faces está associada à atividade salientada (em **vermelho**) em regiões específicas do córtex temporal inferior. O giro fusiforme é sombreado em **azul** para referência. (Reproduzida, com permissão, de Ffytche et al., 1998.)

Penfield mostrou, em pacientes submetidos a uma neurocirurgia, que a estimulação elétrica do córtex pode dar surgimento à experiência consciente. A estimulação magnética transcraniana do córtex na região de V5/MT pode levar à visualização de *flashes* de luz em movimento.

A segunda conclusão importante dos estudos que correlacionam atividade neural e percepções específicas é que, para produzir uma experiência consciente, a atividade em uma área especializada é necessária, mas não suficiente. Por exemplo, no paradigma de cegueira à mudança, os indivíduos frequentemente não estão cientes das alterações significativas na figura que estão vendo. Se a mudança envolve a face, ocorre atividade no giro fusiforme, quer o indivíduo esteja consciente ou não dessa mudança. Porém, quando a mudança sensorial também for percebida conscientemente, então ocorrerá atividade no córtex parietal e frontal (Figura 61-5).

Essas observações são relevantes para a compreensão da negligência unilateral. Pode ser que o dano no córtex parietal direito simplesmente evite a formação de representações conscientes de objetos no lado esquerdo do espaço, uma vez que ainda desencadeiam atividade neural no córtex visual. Ou seja, a atividade sensorial pode fornecer uma inferência inconsciente aos pacientes de que não gostariam de morar na casa que está queimando no lado esquerdo.

Em pessoas normais, os estímulos que não entram na consciência podem, ainda assim, gerar respostas evidentes. Uma face com uma expressão de medo leva a uma resposta de medo no sistema nervoso autônomo, medida pelo aumento na condutância da pele (resposta galvânica) devido ao suor. Essa resposta ocorre mesmo se a face for imediatamente seguida por outro estímulo visual, não podendo ser percebida conscientemente. Um sistema rápido, embora pobre na resolução, pode ser uma vantagem para evitar situações perigosas. Primeiro o indivíduo pula, e só mais tarde, com base em um sistema de alta resolução e lento, fica ciente da identidade do objeto que o fez pular (ver Capítulo 48). O dano em um ou outro desses dois sistemas de reconhecimento pode explicar certos transtornos psiquiátricos ou neurológicos que, de outro modo, seriam complicados de entender.

A prosopagnosia é um distúrbio perceptivo em que as faces não são mais reconhecíveis. O paciente sabe que está olhando para um rosto, mas não consegue reconhecê-lo, mesmo sendo o rosto de sua esposa. O problema é específico para faces e para o sistema visual. O paciente ainda

A Detecção inconsciente

Giro fusiforme

B Relato consciente

Córtex parietal Córtex frontal Córtex parietal

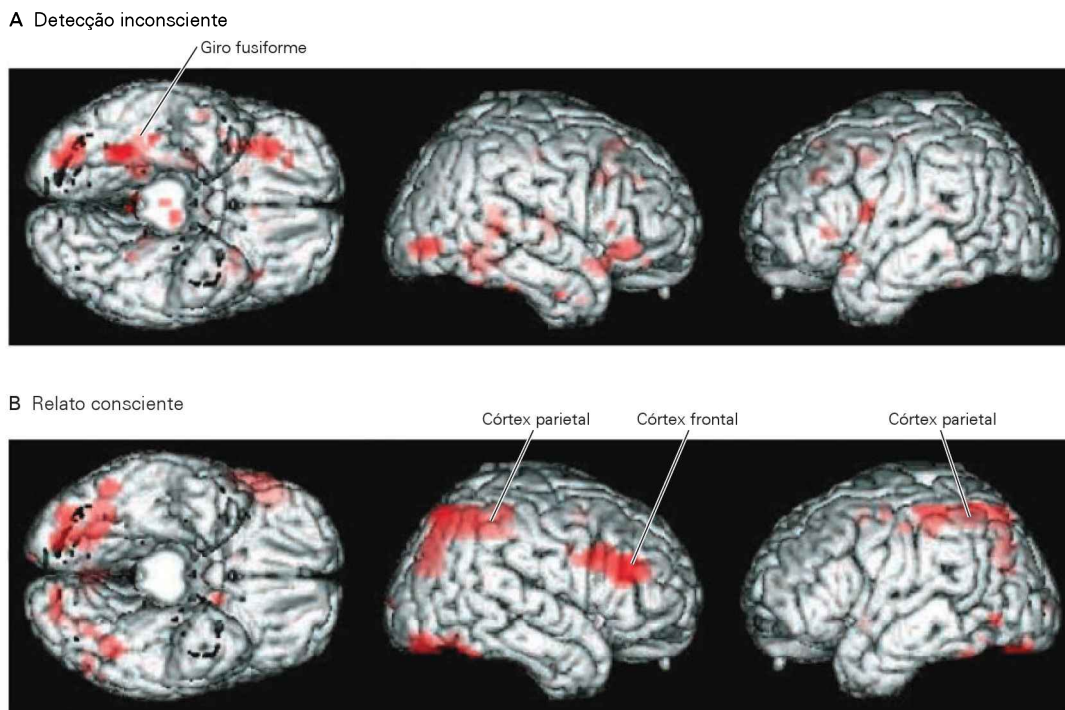



Figura 61-5 Atividade cerebral com e sem percepção consciente. A atividade na área da face, no giro fusiforme, aumentava quando o rosto visto pelos indivíduos se modificava, estando cientes (**B**) ou não (**A**) da mudança. Quando tinham consciência da mudança, a atividade no córtex frontal e parietal também aumentava. (Reproduzida, com permissão, de Beck et al., 2001.)

pode ser capaz de reconhecer sua esposa pelas roupas, pelo modo de andar e/ou pela voz.

Na verdade, pacientes com prosopagnosia são capazes de identificar rostos, mas de forma inconsciente. Quando solicitados a adivinhar se as faces são ou não de pessoas familiares, os pacientes apresentam respostas neurovegetativas frente àquelas que já conhecem, acertando mais do que ao acaso. De fato, podem usar a consciência de suas próprias respostas autônomas (emocionais) a uma face para julgar sua familiaridade.

A síndrome de Capgras, um delírio observado em alguns pacientes esquizofrênicos e neurológicos, mostra o padrão oposto. Esses pacientes acreditam firmemente que alguém muito próximo, em geral marido ou esposa, foi substituído por um impostor. Afirmam que a pessoa, embora semelhante, senão idêntica na aparência, é de fato outra pessoa. Muitas vezes, essa alucinação leva a exigir que o "impostor" saia de casa. Em um caso extremo, um paciente acusou seu padrasto de ser um robô e o decapitou para procurar as pilhas e o microfilme em sua cabeça.

Haydn Ellis e Andy Young sugeriram que essa alucinação bizarra seja o fenômeno-espelho da prosopagnosia. De acordo com essa proposta, o fluxo de processamento para o reconhecimento do rosto está intacto, mas o fluxo que medeia a resposta emocional para o rosto não é funcional. Assim, os pacientes reconhecem a pessoa à sua frente, mas, como falta a resposta emocional, sentem que há algo fundamental que está errado. Esse achado parcialmente se confirma pela observação de que esses indivíduos não possuem respostas autônomas normais aos rostos familiares.

Essa explicação sugere que os delírios de Capgras não sejam uma consequência de um pensamento desordenado, mas sim de uma experiência desordenada do significado emocional. Um paciente vê a face de sua esposa sem apresentar a resposta emocional normal. A conclusão de que aquela não é sua esposa, mas uma impostora, é uma resposta cognitiva a essa experiência anormal, uma tentativa da mente de explicar tal experiência.

O controle da ação é fortemente inconsciente

A percepção do indivíduo de que tem o controle das próprias ações é um importante componente da consciência. Contudo, será que se tem consciência de todos os aspectos das próprias ações? David Milner e Mel Goodale estudaram intensivamente uma paciente, conhecida como D. F., com uma lesão no lobo temporal inferior decorrente de envenenamento por monóxido de carbono. D. F. apresenta uma profunda falta de percepção sobre aspectos de suas próprias ações, chamada de *agnosia de forma*, sendo incapaz de reconhecer a forma das coisas. Não consegue distinguir um cartão quadrado de um oval, nem descrever a orientação de uma abertura. No entanto, quando pega o cartão oval para encaixá-lo na abertura, ela orienta sua mão e faz o gesto de segurar de modo correto (Figura 61-6). D. F. é capaz de usar informações sensoriais sobre as formas de objetos para orientar os movimentos de alcançar e agarrar, mas essas informações não são conscientes.

Esse sistema de orientação inconsciente não ocorre apenas em pacientes com lesão encefálica, mas sua manifestação é mais evidente no caso de D. F. pela lesão no

Correspondência da percepção de orientação

Inserção da placa na abertura

Controle

Sujeito com lesão da via visual ventral

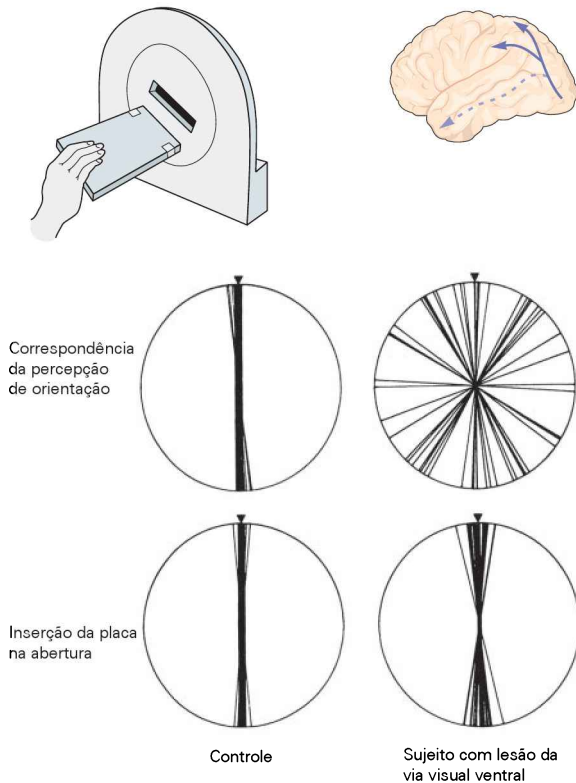



Figura 61-6 A ação pode ser controlada por estímulos inconscientes. Em função de uma lesão no córtex temporal inferior, a paciente D. F. é incapaz de reconhecer objetos pela forma (agnosia de forma). Ela não consegue alinhar a placa com a abertura (correspondência perceptiva) porque não tem consciência da orientação nem de uma nem de outra. Quando lhe é solicitado que coloque a placa na abertura com um movimento rápido, ela orienta sua mão de forma rápida e precisa, talvez porque os mecanismos cerebrais que dirigem o movimento não exijam que o indivíduo identifique intelectualmente as propriedades dos estímulos visuais que conduzem o movimento. Ao contrário, baseiam-se em mecanismos visuais dos quais o indivíduo não tem consciência. (Adaptada, com permissão, de Milner e Goodale, 1995.)

sistema que normalmente leva informações visuais sobre formas até a consciência. Com certeza, pode-se fazer movimentos de agarrar rápidos e precisos sem que se esteja ciente das informações perceptivas e motoras que estão sendo usadas para controlar esses movimentos. Algumas vezes, nem sequer se tem consciência de ter feito o movimento. Esse sistema fortemente inconsciente para alcançar e agarrar, guiado pela visão, é análogo e provavelmente sobreposto ao sistema rápido e de pouca resolução associado a respostas de medo.

Embora o indivíduo possa não estar ciente dos controles perceptivos e motores das ações, como estender a mão e pegar um objeto, pensa que controla conscientemente suas ações porque decide uma ação e então a inicia. Porém, de que aspectos de uma ação realmente se tem consciência? Em um experimento bastante influente, conduzido por Benjamin Libet, foi solicitado que indivíduos levantassem o dedo da mão "sempre que sentissem vontade". Libet usou o eletrencefalograma (EEG) para avaliar o "potencial de prontidão", uma mudança na atividade cerebral que ocorre até 1 segundo antes de o indivíduo fazer qualquer movimento voluntário. O momento em que os indivíduos relatavam sentir a vontade de levantar o dedo ocorria centenas de milissegundos *depois* do início desse potencial de prontidão.

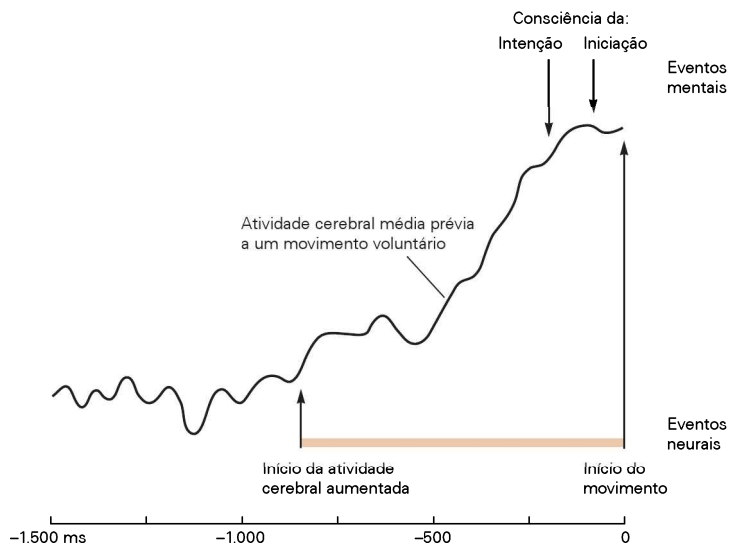
Estudos posteriores de Patrick Haggard e Martin Eimer revelaram que o momento da consciência da vontade de agir está correlacionado com o momento em que o potencial evocado, medido no escalpo e localizado medialmente, passa para o lado do cérebro que controla o movimento, contralateral à mão que mexe. Essa observação sugere que não se tem consciência de pretender fazer um movimento voluntário até que a natureza desse movimento tenha sido especificada precisamente em um plano motor.

Os resultados desses experimentos geraram muitas discussões entre filósofos e neurocientistas quanto à existência do livre arbítrio. Se a atividade cerebral pode ser usada para predizer quando alguém irá agir antes de ter consciência da vontade de realizar esse ato, isso significa que essa vontade é predeterminada e a experiência de vontade própria é uma ilusão? Provavelmente, a decisão de agir seja tomada livremente, mas sem consciência. A consciência da escolha vem depois. Isso indica que as inferências inconscientes propostas por Helmholtz ocorrem tanto no âmbito motor como no sensorial. Entretanto, mesmo deixando-se aberta a possibilidade de que o livre arbítrio possa operar inconscientemente, fica-se com o dilema moral – se as pessoas podem ser consideradas responsáveis por decisões que são tomadas inconscientemente.

Libet também avaliou o tempo em que os indivíduos se tornavam cientes de *iniciar* uma ação. Essa consciência é um evento diferente, posterior à consciência da vontade de agir. Ao contrário da consciência da vontade de agir, que é posterior à atividade encefálica associada, a consciência de iniciar o ato ocorre antes de o ato em si começar. O momento em que o indivíduo se conscientiza do início do movimento ocorre cerca de 80 ms antes de o movimento realmente iniciar (Figura 61-7). Já a retroalimentação sensorial referente ao movimento ocorre em torno de 100 ms após o movimento ter realmente iniciado.

Portanto, a percepção consciente de iniciar um movimento ocorre bem mais cedo para estar baseada em qualquer retroalimentação sensorial. Aquilo de que se está consciente baseia-se em informações sensoriais esperadas em vez das reais. O indivíduo surpreende-se quando as sensações reais divergem das esperadas, como quando se pega um objeto muito mais leve do que o previsto (ver Capítulo 33). Além disso, se a diferença entre sensações previstas e reais é pequena, a sensação prevista domina a consciência.

Pierre Fourneret e Marc Jeannerod solicitaram que indivíduos desenhassem uma linha vertical usando o *mouse* do computador. Eles não podiam olhar sua mão e, assim, não podiam ver que o computador havia introduzido uma distorção na linha mostrada na tela. Em um teste, os indivíduos tinham que movimentar a mão em um ângulo de 10 graus para a esquerda para produzir uma linha vertical na tela (Figura 61-8). Nos outros testes, diferentes graus e di-

Figura 61-7 O tempo mental não é igual ao tempo neural. Quando os indivíduos são solicitados a levantar um dedo "sempre que sentirem vontade", uma lenta mudança na atividade elétrica cerebral é detectada por até 1 segundo antes de o movimento do dedo começar (o potencial de prontidão). Entretanto, os indivíduos só se tornam cientes do desejo de levantar o dedo várias centenas de milissegundos *depois* da primeira mudança detectável na atividade cerebral. Em contrapartida, o primeiro momento consciente de que o dedo está se mexendo ocorre um pouco *antes* de o movimento real começar. (Adaptada, com permissão, de Libet et al., 1983.)

reções de distorção foram aplicados. O resultado surpreendente foi que os indivíduos não tinham consciência de que a direção de seus movimentos não era a mesma direção da linha que viam na tela. Quando solicitados a repetir o movimento (que havia sido desviado em 10 graus à esquerda), mas sem verem o desenho da linha na tela, realizavam, na verdade, um movimento reto para a frente, o mesmo que pensavam ter feito antes. Parece que, se o objetivo é alcançado (desenhar uma linha reta para a frente), há consciência da retroalimentação sensorial esperada, não da retroalimentação sensorial real.

A ideia de que normalmente se está ciente das expectativas sobre movimentos e não das reais sensações ajuda a compreender experiências de outra forma bizarras. Por exemplo, após a amputação de um membro, os pacientes têm a sensação da existência de um membro-fantasma (ver Capítulo 17). Alguns pacientes acreditam que podem movimentar o membro-fantasma da mesma forma que, antigamente, movimentavam o membro verdadeiro. Eles ainda sentem a vontade de mover o membro ausente e, inclusive, podem escolher movimentos específicos que querem que o membro amputado faça. Com isso, seus sistemas sensório-motores inconscientes predizem as sensações que sentiriam se tivessem que fazer o movimento. São essas sensações esperadas que dominam a percepção consciente normal de ação e fornecem a base para a sensação de um membro-fantasma em movimento.

A evocação consciente da memória é um processo criativo

Para a maioria dos indivíduos, a memória é o reviver consciente, na imaginação, de uma experiência passada. Entretanto, do ponto de vista comportamental, memória e aprendizado são processos pelos quais a experiência passada altera o comportamento futuro. O comportamento é afetado pela experiência passada, muitas vezes sem que se tenha consciência da memória ou de sua influência. Mais uma vez, tais efeitos são observados de modo acentuado em pacientes com lesão em certas áreas do encéfalo.

Alguns pacientes tornam-se profundamente amnésicos após lesão em regiões mediais do lobo temporal (ver Capítulo 67). Esses pacientes não apresentam declínio intelectual conforme avaliado por testes de QI, mas não conseguem lembrar coisa alguma por mais de alguns minutos. Embora devastador, esse comprometimento da memória é, na realidade, bastante circunscrito. O problema manifesta-se na *memória declarativa* e, mais gravemente, no tipo de memória declarativa chamado de *memória episódica*, a capacidade de lembrar eventos da vida (ver Capítulo 67). A *memória de procedimentos*, em que a consciência tem um papel menor (ver Capítulo 66), permanece intacta. Assim, os pacientes ainda lembram atividades motoras, como andar de bicicleta, e podem, com frequência, aprender novas atividades motoras normalmente. Esses diferentes efeitos do dano encefálico sobre a memória podem levar a importantes dissociações. Um paciente que esteve aprendendo uma nova habilidade todos os dias, durante uma semana, negará ter realizado a tarefa em algum momento e ficará surpreso em verificar o quão habilidoso se tornou.

Pessoas normais, no seu dia a dia, adquirem habilidades de forma inconsciente, apesar de ser difícil de demonstrar. Vários estudos de aprendizado procedural têm usado paradigmas de "tempo de reação para escolhas". Por exemplo, mostram-se quatro botões que acendem em sequência, e os indivíduos devem pressionar cada um, logo depois de acenderem, tão rápido quanto possível. O indivíduo desconhece a sequência em que os botões acendem. Certamente o conhecimento dessa sequência permitiria predizer qual seria o próximo sinal e, assim, responder mais rapidamente. De fato, as respostas tornam-se mais rápidas à medida que a sequência se torna previsível, mesmo quando o indivíduo é totalmente incapaz de descrever a sequência.

Outro protocolo bastante utilizado testa a capacidade dos indivíduos de lembrar listas de palavras memorizadas, tarefa que requer um tipo de memória declarativa. Na fase de evocação, mostra-se uma lista com palavras da lista anterior, além de palavras novas. Um paciente amnésico tem grande dificuldade com esse tipo de tarefa, podendo erroneamente classificar como nova a maioria das palavras an-

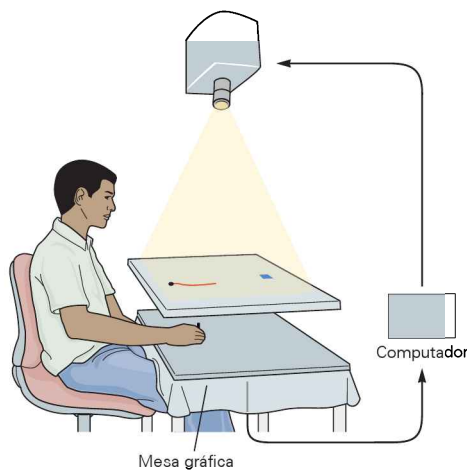



Figura 61-8 As ações podem ser modificadas inconscientemente. É solicitado aos indivíduos que desenhem uma linha reta com o *mouse* de um computador; eles não podem ver sua mão, apenas a linha na tela. O computador está programado para distorcer sistematicamente a linha apresentada na tela. No resultado aqui apresentado, o indivíduo tinha que mover a mão 10 graus à esquerda para produzir uma linha vertical na tela. Os indivíduos não estão cientes da realização desses ajustes. (Adaptada, com permissão, de Fourneret e Jeannerod, 1998.)

tigas, por não se lembrar de já tê-las visto. Mesmo assim, a atividade cerebral gerada pelas palavras antigas é diferente daquela gerada pelas palavras novas. Portanto, há um reconhecimento inconsciente de uma diferença, equivalente ao apresentado por pacientes com negligência unilateral ou prosopagnosia. Indivíduos normais em geral consideram essa tarefa fácil, mas ocasionalmente também erram, classificando palavras antigas como novas. E, da mesma forma, a resposta cerebral evocada registra a distinção que foi perdida para a evocação consciente (Figura 61-9).

Algumas vezes, um indivíduo classifica uma palavra nova como já vista antes. Esse erro corresponde a uma falsa memória e tem mais probabilidade de ocorrer quando uma nova palavra é semanticamente relacionada a uma ou mais palavras antigas. Se a lista de palavras antigas contiver *grande*, *graúdo*, *enorme*, então a palavra nova *imenso* pode ser identificada como antiga. Uma explicação para isso é que a percepção da palavra nova *imenso* foi inconscientemente associada pela apresentação anterior das palavras antigas. Portanto, a palavra nova *imenso* é processada de modo fácil e rápido. Por conta dessa facilidade, o indivíduo conclui que a palavra é familiar e a classifica como antiga.

Essa observação enfatiza que a memória é um processo criativo. As memórias conscientes são construídas tanto a partir da evocação consciente quanto a partir do conhecimento inconsciente. Para se proteger de falsas memórias, como de falsas percepções, o indivíduo usa seu conhecimento sobre o mundo para determinar quais memórias são plausíveis.

Em alguns pacientes, o processo pelo qual as memórias são revisadas parece ter sido dramaticamente perturbado. Ao serem questionados sobre o que aconteceu no dia anterior, a maioria dos pacientes amnésicos dirá que não consegue lembrar. Entretanto, alguns farão relatos elaborados que não correspondem à realidade. Tais falsas memórias são chamadas de confabulações. Essas memórias podem, algumas vezes, ser extremamente implausíveis. Por exemplo, um paciente disse que havia encontrado Harold Wilson (um ex-primeiro-ministro inglês) e discutido com ele sobre um trabalho de construção em que ambos trabalhavam.

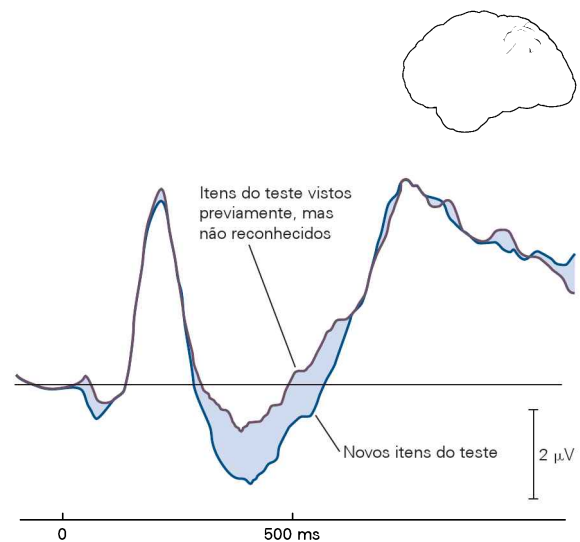



Figura 61-9 A atividade cerebral mostra o registro de memórias esquecidas. É mostrada aos indivíduos uma lista com palavras apresentadas anteriormente e palavras novas. Quando solicitados a identificar as palavras antigas, os indivíduos lembravam algumas, mas esqueciam de outras. Imediatamente após a apresentação visual de cada palavra, aparece uma breve flutuação na atividade elétrica (potencial evocado) encefálica. As respostas evocadas na região parietal do cérebro refletem se as palavras foram ou não vistas anteriormente, mesmo quando os indivíduos não as reconhecem de modo consciente. O padrão produzido pelas palavras antigas, reconhecidas ou não, é diferente daquele produzido pelas palavras novas. (Reproduzida, com permissão, de Rugg et al., 1998.)

Em alguns casos, essas falsas memórias são construções arbitrárias, como se o paciente preferisse inventar alguma coisa a admitir que não sabe. Em outros casos, as falsas memórias são muito específicas e consistentes. Por exemplo, um paciente estudado por Paul Burgess, com lesão encefálica causada por uma queda, estava convencido de que um dos enfermeiros da ala de reabilitação na Inglaterra era o mesmo enfermeiro que cuidara dele na Unidade de Tratamento Intensivo nos Estados Unidos. Também acreditava que esse enfermeiro havia lhe roubado o relógio e estava tendo um caso com sua esposa. Esse paciente era capaz de falar sobre qualquer outro assunto racionalmente, de forma perfeita, mas tinha total convicção sobre a verdade de suas memórias sobre o enfermeiro, apesar de todas as evidências em contrário.

Falsas memórias como essas podem ser indistinguíveis das falsas crenças, típicas de pacientes com esquizofrenia. Delírios paranoicos semelhantes aos descritos anteriormente são comuns. Contudo, alguns delírios podem estar ainda mais em desacordo com a realidade. Um paciente estudado por Alan Baddeley acreditava que era um guitarrista de rock e um mestre enxadrista russo, embora não tocasse guitarra, não jogasse xadrez, nem falasse russo. "Mas se você não fala russo, não é demasiado estranho que seja um enxadrista russo?" "Sim, bem, eu não falo russo, mas acho possível que eu tenha sido hipnotizado para esquecer coisas, como o fato de eu poder falar russo".

As crenças do paciente parecem não mais estarem restritas por seu conhecimento e suas experiências de mundo. Além disso, o problema é autossustentado, pois as falsas crenças do paciente se tornam parte de seu conhecimento do mundo. Contudo, se a percepção e as memórias conscientes fossem fortemente restringidas pelo conhecimento prévio, nunca um indivíduo seria capaz de ver qualquer coisa nova ou lembrar qualquer coisa incomum. Os mecanismos neurais pelos quais as crenças são adquiridas e fixadas ainda foram minimamente investigados, porém os vários fenômenos descritos anteriormente apontam a direção para dar início a um programa de pesquisa.

A observação comportamental precisa ser complementada com relatos subjetivos

Na metade do século XX, tornou-se claro que a abordagem behaviorista clássica era inadequada para a exploração de muitos processos psicológicos. A aquisição da linguagem, a atenção seletiva e a memória de trabalho não podem ser compreendidas em termos de relações entre estímulos e respostas, por mais complexas que sejam as relações postuladas.

A demonstração de que alguns processos cognitivos são inconscientes exige ainda um maior distanciamento do behaviorismo. Para se investigar toda a variedade de processos cognitivos conscientes e inconscientes, será necessário ter como foco mais do que apenas a manifestação geral do comportamento. Não se pode pensar que um indivíduo agindo de modo proposital, direcionado a um objetivo, está necessariamente ciente dos estímulos que evocam a ação ou mesmo da própria ação. As observações comportamentais devem ser complementadas com relatos subjetivos. Deve-se perguntar ao indivíduo, "Você vê o estímulo? Você mexeu sua mão?"

Durante as décadas em que a psicologia foi dominada pelo behaviorismo, relatos subjetivos não eram considerados uma fonte adequada de dados. Com isso, os métodos para o registro de relatos subjetivos ficaram bem para trás com relação àqueles voltados ao estudo da manifestação comportamental. Infelizmente, ainda hoje não há uma sistemática para o registro da experiência subjetiva em muitos estudos de processos cognitivos, devido à longa tradição de excluir esses relatos. Há cem anos, a introspecção era o principal método da psicologia para se obter dados. De que outra maneira se poderia estudar a consciência? Entretanto, diversas escolas de psicologia obtinham resultados variados e, como John B. Watson enfatizou, não parecia haver um modo objetivo para decidir quem estava certo. Como se pode sozinho confirmar uma experiência subjetiva? Por isso, o método foi desacreditado.

Relatos subjetivos em geral são verbais. O indivíduo conta como foi sua experiência com as próprias palavras. Contudo, isso não precisa ser verbal. Em muitos experimentos, um ser humano pode indicar que viu um estímulo apertando um botão. Apertar um botão é um comportamento observável, mas o comportamento é um indicador de um pensamento consciente.

Esse método com relato não verbal também pode ser usado em experimentos com macacos. Utilizando-se uma figura ambígua, como o vaso de Rubin, um macaco pode ser treinado a pressionar um botão ao ver o rosto e outro botão ao ver o vaso. A opção deve basear-se na introspecção. Robert Hampton usou essa técnica em um experimento de memória. Era solicitado ao macaco que distinguisse objetos familiares de novos. Normalmente essa tarefa é apresentada em formato de escolha forçada. Apresenta-se ao macaco (ou à pessoa) um objeto familiar e um novo e ele deve escolher o objeto familiar. A escolha correta pode ocorrer quando o objeto familiar é conscientemente reconhecido. Caso não seja, o macaco (ou a pessoa) deve adivinhar. Algumas dessas escolhas serão corretas devido a pistas fornecidas por processos inconscientes, mas muitas serão erradas.

Escolhas incorretas podem ser evitadas se houver a possibilidade da resposta "Não sei" (com a instrução de não pressionar qualquer botão). Dessa forma, a proporção de apertos de botões errados deveria ser reduzida, pois as adivinhações seriam eliminadas. Aqui novamente o comportamento de pressionar o botão baseia-se em parte na introspecção. Se o indivíduo estiver ciente de que não sabe a resposta, não pressionará o botão. Os macacos são capazes de melhorar o desempenho (e, assim, conseguir mais recompensas de alimento) quando lhes é dada a oportunidade de não fazer uma escolha, sugerindo que eles sabem quando estão tentando adivinhar.

Técnicas de neuroimagem podem corroborar relatos subjetivos

O problema em comprovar relatos subjetivos pode ser parcialmente investigado com o uso da neuroimagem. Estudos de imagem mostram que a atividade neural ocorre em áreas localizadas do encéfalo durante a atividade mental desacompanhada de qualquer manifestação comporta-

mental. Já o conteúdo dessa atividade mental, seja imaginação ou devaneio, pode ser conhecido apenas a partir de relatos do indivíduo.

Ao se realizar um escaneamento de um indivíduo enquanto ele relata estar imaginando mexer sua mão, detecta-se atividade em várias regiões do sistema motor. Na maioria delas, a atividade é menos intensa do que a associada a um movimento real, mas bem acima dos níveis de repouso. Do mesmo modo, se um indivíduo relata estar imaginando um rosto visto recentemente, a atividade pode ser detectada na "área de reconhecimento de faces" do giro fusiforme (Figura 61-10). Nesses exemplos, a atividade neural detectada pelo *scanner* fornece uma confirmação independente da experiência relatada pelo indivíduo. O conteúdo da consciência pode, em alguns casos limitados, ser inferido a partir de padrões de atividade neural.

A simulação de doença e a histeria podem levar a relatos subjetivos não confiáveis

Quando se registram relatos de experiência subjetiva, está se usando o indivíduo como um medidor. Assim como o medidor pode converter resistência elétrica na posição de um ponteiro em um dial (lendo 100 ohms), um indivíduo também pode converter o comprimento de onda de uma fonte de luz no relato de uma cor ("Eu vejo vermelho").

Contudo, há uma diferença crucial pela qual o medidor não é como uma pessoa. O medidor não vivencia a experiência do vermelho e não pode comunicar significado. No entanto, embora possa não funcionar bem, o medidor nunca poderá fingir enxergar vermelho quando realmente estiver vendo azul. Quase sempre se presume que os relatos subjetivos sejam verdadeiros. Considera-se que o indivíduo esteja tentando, ao máximo, dar uma descrição precisa de sua experiência. Contudo, em algumas circunstâncias, os indivíduos podem dizer "azul", apesar de estarem vendo vermelho. Como isso pode acontecer e qual a validade do relato subjetivo nesses casos?

Considere-se um paciente que se tornou amnésico em função de uma extensa lesão no córtex temporal medial. Ao ser mostrada a ele uma fotografia de alguém a quem vê todos os dias na enfermaria, o paciente nega ter visto essa pessoa antes. Contudo, avaliações fisiológicas (EEG ou condutância de pele) feitas ao mesmo tempo apresentam uma resposta à foto (porém, não a fotos de pessoas que o paciente não havia visto antes). Conclui-se que os processos de memória conscientes foram lesionados, enquanto os processos inconscientes permanecem intactos. Esse relato subjetivo do paciente é uma descrição precisa de sua experiência *consciente*. No entanto, há fatos que ele "sabe", mas que não chegam à consciência.

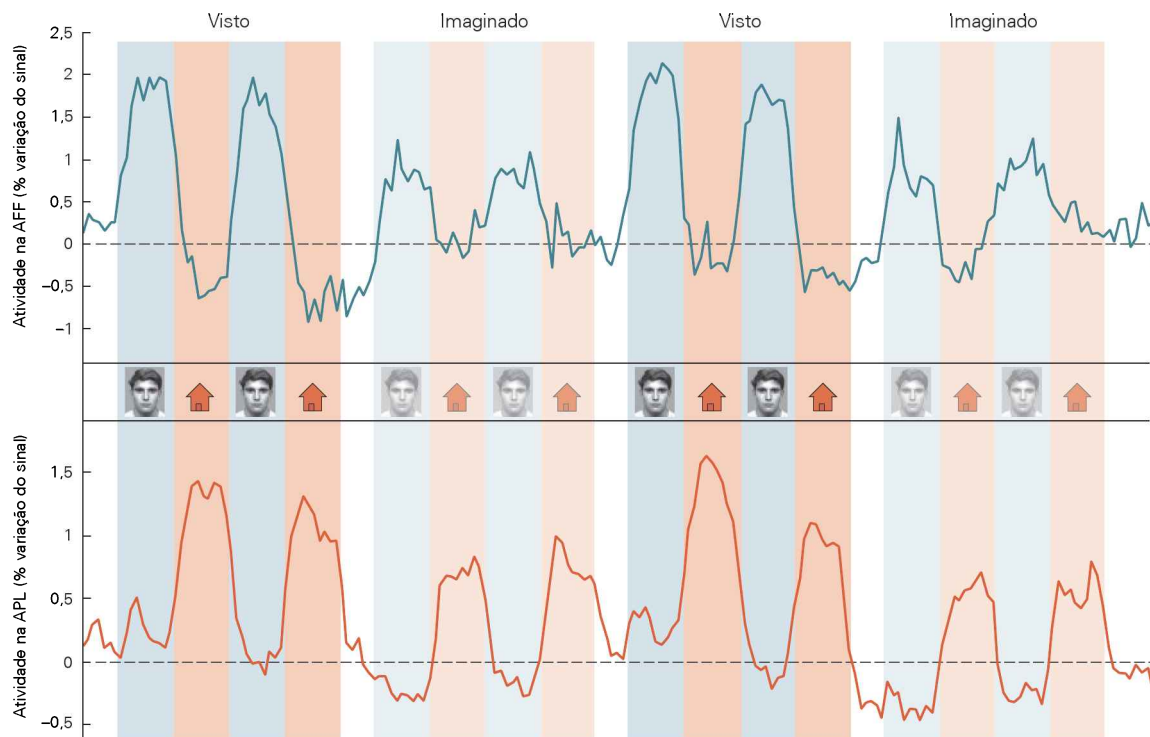



Figura 61-10 A imaginação de um rosto ou lugar correlaciona-se com a atividade em áreas específicas do cérebro. Indivíduos foram escaneados enquanto viam ou imaginavam rostos e casas. No primeiro bloco, os indivíduos alternadamente viam uma casa ou um rosto. Ao verem o rosto, a atividade cerebral aumentava na área fusiforme da face (AFF) do lobo temporal inferior. Ao verem a casa, a atividade cerebral aumentava na área para localização do giro para-hipocampal (APL) do córtex temporal inferior. No bloco seguinte, os indivíduos alternadamente *imaginaram* um rosto ou uma casa. As mesmas regiões cerebrais estão ativas tanto durante a imaginação quanto durante a visão direta dos rostos e das casas, embora a atividade seja menos pronunciada durante a visão por imaginação. (Reproduzida, com permissão, de O'Craven e Kanwisher, 2000.)

Outro paciente foi trazido para atendimento por ter sido encontrado vagando pela rua. Não há evidência de lesão encefálica, mas ele perdeu a memória a ponto de não saber coisa alguma sobre si mesmo ou sobre sua história. Ele também nega ter qualquer conhecimento de pessoas familiares mostradas em fotografias. Contudo, ao ser testado, ele apresenta respostas fisiológicas a essas pessoas. Nesse caso, devido à falta de lesão cerebral detectável (e outras características da perda de memória), começa-se a duvidar da confiabilidade de suas declarações. É possível que as respostas fisiológicas indiquem que ele reconhece conscientemente as pessoas. Posteriormente, o paciente é identificado pela polícia e descobre-se que é procurado por um sério crime cometido na cidade vizinha. As dúvidas quanto à confiabilidade de seus relatos aumentam. Finalmente, as suspeitas confirmam-se quando diz, levianamente, a um colega de enfermaria, "É tão fácil enganar esses psicólogos clínicos".

Nesse caso, tem-se a evidência direta de que o paciente estava enganando deliberadamente os médicos sobre sua experiência consciente. Em muitos aspectos, a capacidade de enganar tem sido o auge das realizações humanas, pois, para enganar os outros, é preciso não só se estar consciente do próprio estado mental, mas também do estado mental dos outros. Haveria algum meio de descobrir, a partir de seu comportamento, que o paciente estava enganando os médicos? Uma abordagem é usar um teste de memória do tipo mencionado anteriormente. O paciente lê uma lista de palavras. Após, ele lê uma nova lista contendo as palavras que acabou de ler, além de palavras novas. Deve, então, dizer quais palavras são antigas e quais são novas. Um amnésico verdadeiro não reconhecerá qualquer das palavras. Ele terá de adivinhar. Pelos efeitos inconscientes do *priming*, seu desempenho deverá ser um pouco melhor do que ao acaso. O paciente simulador irá reconhecer as palavras antigas, porém sua tendência será negar que as viu antes. A menos que sua simulação seja muito sofisticada, seu desempenho será pior do que ao acaso. Parece que se pode distinguir entre o amnésico verdadeiro e o simulador.

Há um terceiro tipo de paciente que também simula uma amnésia (ou algum outro distúrbio), mas o faz inconscientemente, e não é considerado um simulador. É o caso da chamada amnésia histérica ou psicogênica. Do mesmo modo que o simulador, seu desempenho no teste de reconhecimento é pior do que ao acaso. Contudo, ele não está ciente de sua simulação. O mesmo mecanismo provavelmente ocorra em pessoas normais, hipnotizadas, em que lhes é dito para não ter memória daquilo que acabou de ocorrer. Esse fenômeno algumas vezes é referido como um estado dissociado. A parte da mente que registra experiências e faz relatos verbais se torna dissociada da parte que está gerando a simulação. Simulações histéricas podem gerar perda sensorial, como cegueira histérica, e distúrbios motores, como paralisia histérica ou distonia histérica, bem como perda de memória histérica.

Ainda se está muito longe da compreensão dos processos cognitivos ou da fisiologia subjacente desses distúrbios. Um problema essencial é como distinguir histeria de simulação consciente. Do ponto de vista da experiência consciente, os dois distúrbios são bem diferentes: o simulador está ciente de que está simulando, enquanto o paciente histérico não. Mesmo assim, os relatos subjetivos e a manifestação do comportamento nos dois casos são muito semelhantes. Haveria uma medida que pudesse distinguir esses dois distúrbios? Talvez essa seja uma situação em que os estudos da atividade neural são a única maneira de distinguir esses dois estados diferentes de consciência.

Visão geral

O estudo dos distúrbios mentais exige que a lacuna conceitual entre o mental e o físico seja confrontada. Não é mais possível afirmar que alguns distúrbios psíquicos têm causas mentais, enquanto outros têm causas físicas. Existem hoje muitas evidências de que a causa física (função cerebral anormal) possa gerar problemas mentais, como a falsa crença de que "Minha esposa foi substituída por uma impostora" (síndrome de Capgras).

A neurociência cognitiva vem tendo grande impacto na busca pelo preenchimento dessa lacuna, pois sua linguagem descritiva, a linguagem do processamento de informações, pode ser aplicada simultaneamente a processos neurais e psicológicos. Em termos cartesianos, a informação não é física, uma vez que não se estende no espaço ou no tempo. Contudo, as informações podem ser armazenadas em dispositivos físicos, como cartões digitais de memória ou agendas. A teoria da informação e, paralelamente, o desenvolvimento associado do computador forneceram o primeiro indício de que, talvez, a ciência possa abordar a questão de como a experiência subjetiva surge da atividade em um cérebro físico.

A abordagem da neurociência cognitiva vem sendo aplicada na compreensão de uma variedade de anormalidades mentais, tanto em pacientes neurológicos quanto em psiquiátricos. Esses estudos deixam claro que percepção, ação e memória são o resultado de muitos processos paralelos e que, embora alguns desses processos deem suporte à experiência consciente, grande parte se dá abaixo do nível da consciência.

Anormalidades surpreendentes ocorrem quando alguns desses processos são comprometidos enquanto outros permanecem intactos. Um exemplo apresentado neste capítulo é o de D. F., uma paciente com lesão no córtex temporal inferior. D. F. não é mais capaz de ter consciência do formato dos objetos e, por isso, não pode descrever ou reconhecer de que objeto se trata. Mesmo assim, consegue posicionar sua mão de maneira adequada para agarrá-lo. Da perspectiva da neurociência cognitiva, seu problema pode ser descrito em relação a dois tipos de representações necessários para realizar os dois tipos de tarefas. Para alcançar e agarrar um objeto, seu formato deve estar representado em coordenadas centradas na mão, relacionadas à posição da mão que vai pegar o objeto. Já para reconhecê-lo, é necessária uma representação centrada no objeto, independente da perspectiva da visão. Em D. F., o último tipo de representação está comprometido, enquanto o primeiro permanece intacto.

Embora o controle da ação seja fortemente inconsciente, os indivíduos são bastante conscientes de si mesmos como habitantes e proprietários de seu corpo e como agentes das ações que fazem as coisas acontecerem no mundo.

Essas experiências do eu também podem ser perturbadas por anormalidades cerebrais. Uma hiperatividade do hemisfério direito, na junção do córtex temporal e parietal, pode gerar experiências "extracorporais", a experiência de olhar de fora o próprio corpo. Uma lesão no hemisfério direito pode fazer alguém olhar para um membro e pensar "não sou eu". Essas experiências anormais podem ser explicadas como resultado de falhas nas representações neurais do corpo e suas partes no espaço.

Ainda mais impressionante é o distúrbio da experiência do eu, descrito por pacientes com esquizofrenia. Um paciente com "delírios de controle" percebe suas ações como sob controle de uma força estranha. "Meus dedos pegam a caneta, mas eu não os controlo. O que eles fazem não tem coisa alguma a ver comigo". Isso não é um problema de propriedade. O paciente sabe que são os seus dedos que estão mexendo. Em vez disso, essa é uma anormalidade na experiência de mediação, a consciência de quem ou o que é responsável pelo movimento dos dedos. Embora ainda não seja possível descrever a causa no nível neural, esse sintoma está associado a uma hiperatividade no córtex parietal, e há evidências crescentes de que seja causado por falha em predizer as consequências sensoriais das ações.

Muitos aspectos do controle motor ocorrem inconscientemente, pois a retroalimentação de sensações associadas ao movimento é ativamente suprimida. Isso ocorre pelo fato de as consequências sensoriais dos próprios movimentos serem previstas com base nas informações usadas para gerar os movimentos. Essa é a razão pela qual um indivíduo não pode fazer cócegas em si mesmo. Ao bater a palma da mão, a sensação consciente e a atividade encefálica associada é muito reduzida se comparada a quando outra pessoa bate na palma da mão do indivíduo. É possível prever o que será sentido ao se fazer cócegas em si mesmo. Contudo, não é possível prever o que será sentido se outro alguém fizer essas cócegas. Esse é um raro exemplo da neurociência cognitiva contribuindo para a compreensão da experiência consciente.

Sabe-se agora por que os filósofos descrevem a experiência de ação como "fina e evasiva". Para pacientes com esquizofrenia, a experiência de ação não é mais fina e evasiva, pois as consequências sensoriais de suas ações não são suprimidas de modo adequado. Quando fazem um movimento ativo com o braço, experimentam todas as sensações que normalmente só ocorrem quando o braço é movimentado passivamente por alguma força externa. Um modelo cognitivo pode, portanto, explicar a experiência que leva pacientes esquizofrênicos a acreditarem que suas ações são causadas por forças estranhas. Ainda precisa ser avaliado se esse modelo cognitivo também pode auxiliar na compreensão da anormalidade em nível neural.

Christopher D. Frith

Leituras selecionadas

Frith CD. 2007. *Making Up the Mind: How the Brain Creates Our Mental World.* Oxford: Blackwell.

Gazzaniga MS (ed). 1995. *Cognitive Neuroscience: A Reader.* Oxford: Blackwell.

Koch C. 2004. *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach.* Englewood, CO: Roberts.

Marr D. 1982. *Vision: A Computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information.* San Francisco: Freeman.

McCarthy R, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* London, San Diego: Academic Press.

Sacks O. 1970. *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales.* New York: Touchstone.

Referências

Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. 2003. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. Neuropsychology 41:1802–1807.

Baddeley AD, Thornton A, Chua SE, McKenna P. 1996. Schizophrenic delusions and the construction of autobiographical memory. In: DC Rubin (ed). *Remembering Our Past: Studies in Autobiographical Memory*, pp. 384–428. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Baddeley AD, Wilson BA. 1986. Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In: DC Rubin (ed). *Autobiographical Memory*, pp. 225–252. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Bauer RM. 1994. Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge test. Neuropsychology 22:457–469.

Beck DM, Rees G, Frith CD, Lavie N. 2001. Neural correlates of change and change blindness. Nat Neurosci 4:645–650.

Beck JS. 1995. *Cognitive Therapy: Basics and Beyond.* New York: Guilford Press.

Blount G. 1986. Dangerousness of patients with Capgras syndrome. Nebr Med J 71:207.

Burgess PW, Baxter D, Rose M, Alderman N. 1986. Delusional paramnesic syndrome. In: PW Halligan, JC Marshall (eds). *Method in Madness: Case Studies in Cognitive Neuropsychiatry*, pp. 51–78. Hove, UK: Psychology Press.

Destrebecqz A, Cleeremans A. 2001. Can sequence learning be implicit? New evidence with the process dissociation procedure. Psychon B Rev 8:343–350.

Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. 1999. Activation of Heschle's gyrus during auditory hallucinations. Neuron 22:615–621.

Ellis HD, Young AW. 1990. Accounting for delusional misidentification. Br J Psychiat 157:239–248.

ffytche DH, Howard RJ, Brammer MJ, David A, Woordruff P, Williams S. 1998. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. Nat Neurosci 1:738–742.

Fourneret P, Jeannerod M. 1998. Limited conscious monitoring of motor performance in normal subjects. Neuropsychology 36:1133–1140.

Frith C. 2005. The self in action: lessons from delusions of control. Conscious Cogn 14:752–770.

Glisky EL, Schacter DL. 1988. Long-term retention of computer learning in patients with memory disorders. Neuropsychology 26:173–178.

Haggard P, Eimer M. 1999. On the relation between brain potentials and awareness of voluntary movements. Exp Brain Res 126:128–133.

Hampton RR. 2001. Rhesus monkeys know when they remember. Proc Natl Acad Sci U S A 98:5359–5362.

Jacoby LL, Whitehouse K. 1989. An illusion of memory: false recognition influenced by unconscious perception. J Exp Psychol Gen 118:126–135.

Jeannerod M. 1994. The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. Behav Brain Sci 17:187–202.

Kopelman MD. 1995. The assessment of psychogenic amnesia. In: AD Baddeley, BA Wilson, FN Watts (eds). *Handbook of Memory Disorders*. New York: Wiley.

Leopold DA, Logothetis NK. 1999. Multistable phenomena: changing views in perception. Trends Cogn Sci 3:254–264.

Libet B, Gleason CA, Wright EW, Pearl DK. 1983. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. Brain 106:623–642.

Marshall JC, Halligan PW. 1988. Blindsight and insight in visuo-spatial neglect. Nature 336:766–767.

Merskey H. 1995. *The Analysis of Hysteria: Understanding Conversion and Dissociation*, 2nd ed. London: Gaskell.

Milner AD, Goodale MA. 1995. *The Visual Brain in Action.* Oxford, UK: Oxford University Press.

O'Craven KM, Kanwisher N. 2000. Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus-specific brain regions. J Cogn Neurosci 12:1013–1023.

Öhman A, Soares JJ. 1994. "Unconscious anxiety": phobic responses to masked stimuli. J Abnorm Psychol 103:231–240.

Penfield W, Perot P. 1963. The brain's record of auditory and visual experience: a final summary and discussion. Brain 86:595–696.

Rensink RA, O'Regan JK, Clark JJ. 1997. To see or not to see: the need for attention to perceive changes in scenes. Psychol Sci 8:368–373.

Rugg MD, Mark RE, Walla P, Schloerscheidt AM, Birch CS, Allan K. 1998. Dissociation of the neural correlates of implicit and explicit memory. Nature 392:595–598.

Schenk T. 2006. An allocentric rather than perceptual deficit in patient DF. Nat Neurosci 9:1369–1370.

Shergill SS, Samson G, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM. 2005. Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. Am J Psychiatry 162:2384–2386.

Tong F, Nakayama K, Vaughn JT, Kanwisher N. 1998. Binocular rivalry and visual awareness in human extrastriate cortex. Neuron 21:753–759.

Watson JB. 1930. *Behaviorism*. Chicago: University of Chicago Press.

Weiskrantz L. 1986. *Blindsight: A Case Study and Its Implications*. Oxford, UK: Oxford University Press.

62

Transtornos do pensamento e da volição: a esquizofrenia

O SUCESSO DA NEUROBIOLOGIA EM FORNECER informações acerca da percepção, da cognição e, mais recentemente, da emoção tem inspirado investigações biológicas cada vez mais sofisticadas sobre os transtornos do pensamento e do humor. Neste capítulo e no próximo, são examinados os quatro transtornos mais graves do pensamento e do humor: esquizofrenia, depressão, mania e os estados de ansiedade. Esses transtornos envolvem perturbações de pensamento, autoconsciência, percepção, afeto, volição e interação social.

Somado ao fato de ser cientificamente desafiador, um transtorno mental como a esquizofrenia tem um grande impacto social. Essa doença resulta em trágica incapacidade permanente. A Organização Mundial da Saúde considera a esquizofrenia como um dos contribuidores mais significativos para a carga de doença (definida como anos saudáveis de vida perdidos para doença) no mundo. Cinco por cento das pessoas com esquizofrenia cometem suicídio, e uma porcentagem muito maior é formada por moradores de rua. A maioria é incapaz de ter sucesso na escola ou no trabalho. Antes do advento de terapêuticas com psicofármacos, a esquizofrenia e os transtornos do humor representavam mais da metade de todas as baixas hospitalares nos Estados Unidos. Mesmo nos dias de hoje, a esquizofrenia representa cerca de 30% de todas as hospitalizações.

O padrão de sintomas da esquizofrenia é notavelmente semelhante em todos os países e culturas. A prevalência média mundial varia entre 0,5 e 1%. A proporção homem-mulher é de 1,4:1. O diagnóstico normalmente é feito durante o final da adolescência ou no início da fase adulta com o surgimento do quadro completo dos sintomas. Contudo, observando-se em retrospecto, a doença inicia bem mais cedo com sintomas prodrômicos.

O diagnóstico de esquizofrenia baseia-se em critérios clínicos padronizados

Na medicina, o entendimento de uma doença e, portanto, de seu diagnóstico baseiam-se fundamentalmente na identificação de (1) fatores etiológicos, como microrganismos, toxinas ou riscos genéticos, e (2) patogênese, ou seja, os mecanismos pelos quais os agentes etiológicos produzem a doença. Infelizmente, a etiologia e a patogênese de muitos transtornos mentais não foram determinadas. Por isso, os diagnósticos psiquiátricos ainda têm como base a descrição dos sintomas pelo paciente, as observações do examinador, uma história natural detalhada (o curso da doença no decorrer do tempo) e a resposta ao tratamento.

Essa abordagem para o diagnóstico psiquiátrico iniciou na virada do século XX com o trabalho de Emil Kraepelin, na Alemanha. Influenciado pelo alemão Rudolf Virchow, pioneiro na patologia celular, e por Thomas Sydenham, clínico inglês que focou a atenção na história natural das doenças médicas, Kraepelin estudou transtornos mentais como processos patológicos específicos. Mesmo sem conhecimento sobre a etiologia e a patogênese dos transtornos que afetam o pensamento, a emoção e o comportamento, ele defendeu que, ainda assim, eles poderiam ser distinguidos com base nos sinais, nos sintomas e na história natural.

É claro, a apresentação de um único sinal ou sintoma não é em si evidência da doença, podendo ocorrer em pessoas saudáveis. Porém, quando certos sinais e sintomas ocorrem juntos, formam uma síndrome, condição que pode ser distinguida de um comportamento normal ou de outros conjuntos de sinais e sintomas. A história natural de uma doença é estudada traçando-se o início dos sinais e sintomas na vida dos pacientes e observando-se de que maneira se modificam com o decorrer do tempo. Portanto, uma síndrome pode surgir em uma idade característica ou seguir um curso clínico característico. Por exemplo, Kraepelin reconheceu que a maioria dos pacientes com esquizofrenia (que ele denominou *dementia praecox*) não recupera o nível de funcionamento que tinha antes do início da doença, enquanto a maioria dos pacientes com transtornos do humor apresenta ciclos de recaída e recuperação pelo menos parcial.

Desde a década de 1980, o diagnóstico de transtornos psiquiátricos tem tido como base critérios padronizados que o tornam mais confiável. Dois clínicos diferentes aplicando critérios padronizados para esquizofrenia têm grande probabilidade de chegar ao mesmo diagnóstico. Mesmo assim, sem dados etiológicos ou fisiopatológicos e exames objetivos, os sistemas atuais de diagnóstico, como o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição* (*DSM-IV*), da American Psychiatric Association, não podem definir estados de doenças em termos que possibilitem uma verificação científica. Contudo, com o progresso em áreas como a genética e a neuroimagem, será finalmente possível chegar a critérios diagnósticos para transtornos mentais objetivamente verificáveis e, portanto, válidos.

Os sintomas da esquizofrenia podem ser agrupados em positivos, negativos e cognitivos

A subdivisão dos sintomas de esquizofrenia em três grupos é útil, pois cada um reflete diferentes aspectos da fisiopatologia e responde diferentemente às medicações atualmente usadas. Os sintomas positivos ou psicóticos incluem fenômenos mentais que não ocorrem em pessoas saudáveis, como alucinações e delírios. Os sintomas negativos (ou "déficits") resultam de prejuízo de funções normais e podem incluir respostas emocionais embotadas, afastamento de interações sociais, conteúdo empobrecido de pensamento e discurso (Quadro 62-1) e falta de motivação.

Um terceiro grupo de sintomas inclui anormalidades cognitivas, algumas vezes descritas como "sintomas de desorganização". Esses sintomas prejudicam a memória de trabalho e as funções executivas – a capacidade de organizar a própria vida. Os sintomas cognitivos geralmente persistem mesmo durante o tratamento bem-sucedido com medicação e são considerados importantes contribuintes para a incapacidade a longo prazo. Curiosamente, esses sintomas são encontrados, em algum grau, em pessoas com risco muito alto para o desenvolvimento de esquizofrenia, mas que ainda não apresentam alucinações e delírios, e em parentes saudáveis de pacientes esquizofrênicos, sugerindo que os sintomas cognitivos refletem predisposições genéticas à esquizofrenia.

As medicações usadas para tratar a esquizofrenia são chamadas de fármacos antipsicóticos, bastante eficazes para diminuir os sintomas positivos, bem como os sintomas psicóticos que ocorrem em transtornos do humor. Nenhuma das medicações fornece algum benefício confiável no tratamento dos sintomas cognitivos.

A esquizofrenia caracteriza-se por episódios psicóticos

As manifestações mais notáveis da esquizofrenia são os sintomas psicóticos, incluindo alucinações e delírios. Alucinações são percepções que ocorrem na ausência de estímulos sensoriais reais e podem acontecer em qualquer modalidade sensorial. Na esquizofrenia, as alucinações mais comuns são as auditivas. É comum o paciente escutar vozes, mas também podem ser ruídos ou música. Algumas vezes, as vozes mantêm um diálogo e com frequência são percebidas como *bullying*, por serem depreciativas. Ocasionalmente, as vozes dão comandos ao paciente, gerando um alto risco de dano, inclusive suicídio. Estudos com neuroimagem de indivíduos durante alucinações auditivas sugerem que as áreas normalmente envolvidas no processamento da linguagem são recrutadas durante esse estado, sendo elas a área de Broca no lobo frontal e a área de Wernicke no lobo temporal superior do córtex cerebral (ver Capítulo 60).

Delírios são crenças firmes, mas fora do contexto real e não explicadas pela cultura do paciente, podendo ser tão poderosas que ele não consegue ou se recusa a comparar suas crenças com o que realmente está acontecendo à sua volta. Os delírios podem ser muito variados quanto à forma. Para alguns, a realidade fica distorcida: o mundo está cheio de sinais escondidos com significados direcionados apenas a eles (delírios de referência), ou sentem que estão sendo observados ou perseguidos de perto (delírios paranoicos). Outros têm delírios bizarros. Por exemplo, sentem que alguma entidade está inserindo ou extraindo pensamentos de seus cérebros ou que suas obturações dentárias são transmissores de rádio transmitindo o que falam para grupos do mal. Os sintomas psicóticos também podem ocorrer nos transtornos do humor e em caso de delírio induzido por drogas, mas os outros sintomas e o decurso clínico desses estados não condizem com esquizofrenia.

A manifestação completa da esquizofrenia com frequência é precedida por um período de sintomas iniciais. Nesse período prodrômico, o paciente pode comportar-se de maneira excêntrica, tornar-se socialmente isolado, exibir um afeto embotado, pobreza de discurso, capacidade limitada de atenção e falta de motivação. No momento em que a doença se manifesta totalmente, ocorrem períodos de psicose plena acompanhados por pensamento marcadamente desordenado e alteração da regulação das emoções. Esses períodos de psicose notória são entremeados de períodos de sintomas residuais. Após os primeiros episódios, o paciente raras vezes retorna ao funcionamento normal completo.

Fatores de risco tanto genéticos quanto não genéticos contribuem para a esquizofrenia

A esquizofrenia, assim como muitas outras doenças mentais, ocorre em famílias. Já em 1930, Franz Kalman, na Alemanha, estudou padrões familiares de transmissão e con-

Quadro 62-1 Discurso esquizofrênico

O distúrbio de linguagem é uma característica central da esquizofrenia e um dos principais comportamentos pelos quais ela é diagnosticada. A gramática fica razoavelmente intacta, mas o conteúdo pode se perder ou ser incoerente – um sintoma referido comumente como "afrouxamento de associações". Padrões de discurso mais bizarros, porém menos comuns, incluem neologismos (palavras criadas de modo peculiar), bloqueio (interrupções espontâneas repentinas) ou associação ressonante – associações com base nos sons e não nos significados das palavras, como "*If you can make sense out of nonsense, well, have fun. I'm trying to make cents out of sense. I'm not making cents anymore. I have to make dollars*".*

Exemplos de afrouxamento de associações são:

"Eu deveria estar fazendo um filme, mas não sei qual será o final dele. Jesus Cristo está escrevendo um livro sobre mim."

"Eu não acredito que eles se importem comigo só por dois milhões de camelos... 10 milhões de táxis... Papai Noel no rebote."

Pergunta: "Como sua cabeça está?" Resposta: "Minha cabeça, bem, essa é a pior parte do trabalho. Minha memória está tão boa quanto a dos outros. Tenho que lhe dizer qual é o meu problema, eu não sei ler. Você não pode aprender coisa alguma se não puder ler ou escrever adequadamente. Você não pode pegar um bom livro, não quero dizer que seja de sexo. Um de literatura ou de história, ou alguma coisa assim. Você não pode pegar e ler e encontrar coisas por si mesmo".

Vários tipos diferentes de afrouxamento de associações foram propostos (como descarrilhamento, incoerência, tangenciabilidade ou perda de objetivo). Entretanto, não está claro se esses tipos refletem perturbações em mecanismos fundamentalmente diferentes ou manifestações diferentes de uma perturbação subjacente comum, como a incapacidade de representar um "plano de fala" para conduzir um discurso coerente. Uma perturbação de tal mecanismo seria condizente com um prejuízo do controle de outras funções cognitivas na esquizofrenia, como déficits na memória de trabalho, podendo ser paralela a esse prejuízo.

* N. de. T. "Se você dá sentido para o que é absurdo, bem, divirta-se. Eu estou tentando fazer centavos do que faz sentido. Não estou fazendo mais centavos. Tenho que fazer dólares".

cluiu que os genes contribuem significativamente para a doença. Três importantes estratégias têm sido usadas para quantificar a contribuição da hereditariedade para o risco da esquizofrenia e compreender como o risco genético é transmitido.

Em uma estratégia, compara-se o índice de concordância para esquizofrenia em gêmeos monozigóticos, cujas sequências de DNA são 100% idênticas, com o de gêmeos dizigóticos, cujas sequências de DNA são em média 50% idênticas. Supondo-se que o ambiente familiar é mais ou menos idêntico para ambos os gêmeos, se os genes desempenham um papel importante, os índices de concordância devem ser mais altos entre gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos. De fato, gêmeos monozigóticos possuem um índice de concordância de cerca de 50% para esquizofrenia, enquanto, para gêmeos dizigóticos, esse índice é de cerca de 15% (ligeiramente mais alto do que para irmãos comuns, que também têm em média 50% de identidade genética).

Embora esses índices sugiram um papel importante da genética na esquizofrenia, também demonstram que os genes não são completamente determinantes. Do contrário, o índice de concordância para gêmeos monozigóticos seria de 100%, como ocorre, por exemplo, na doença de Huntington. Portanto, outros fatores que não a sequência herdada de DNA, como novas mutações, modificações epigenéticas no DNA, fatores ambientais e ao acaso durante o desenvolvimento encefálico, desempenham um papel na conversão de vulnerabilidade genética herdada em doença.

Para separar fatores genéticos e influências ambientais mais claramente, Seymour Kety, David Rosenthal e Paul Wender examinaram crianças adotadas ao nascimento ou logo depois, na Dinamarca, um país onde são mantidos registros familiares e de saúde muito acurados. Eles verificaram que a taxa de esquizofrenia na família biológica de um adotado era bem mais preditiva de esquizofrenia do que o índice na família adotiva. Kety e colaboradores também observaram que alguns familiares de sangue de adotados esquizofrênicos exibiam sintomas de esquizofrenia, como isolamento social, desconfiança, crenças excêntricas e pensamento mágico, embora não sendo esquizofrenia plena. Esses sintomas são parte do que hoje é chamado de transtorno de personalidade esquizotípica. Kety e colaboradores não tinham o entendimento atual sobre memória de trabalho, porém teria sido interessante saber se sua amostra também exibia as anormalidades cognitivas hoje documentadas em alguns parentes de pessoas com esquizofrenia. Em geral, os sintomas esquizoides são considerados uma forma leve, não psicótica da doença.

Mais recentemente, verificou-se que gêmeos monozigóticos não afetados e até mesmo irmãos de pacientes com esquizofrenia exibem algumas anormalidades neuroanatômicas semelhantes àquelas observadas em indivíduos com a doença. Em um estudo de imagem por ressonância magnética (RM), gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia tinham déficits semelhantes no córtex pré-frontal dorsolateral e no giro temporal superior.

Estudos de Irving Gottesman de genealogias de pacientes dinamarqueses com esquizofrenia também reforçam a importância dos genes. Gottesman observou as correlações entre o risco de esquizofrenia em parentes e a porcentagem do material genético total que cada parente compartilhava com o paciente. Ele verificou um risco de

esquizofrenia maior ao longo da vida entre parentes de primeiro grau* (pais, irmãos e filhos), que compartilham 50% das sequências de DNA, do que entre familiares de segundo grau (tios, sobrinhos e netos), que compartilham 25% de suas sequências de DNA com o paciente. Até mesmo familiares de terceiro grau, que compartilham apenas 12,5% das sequências de DNA dos pacientes, tinham maior risco para esquizofrenia comparado ao risco de 1% da população em geral para essa doença (Figura 62-1).

Com o advento, na última década, das modernas tecnologias genômicas, houve progresso na identificação das variações nas sequências de DNA que contribuem para o risco de esquizofrenia. Assim como em muitos transtornos, o risco de esquizofrenia provou ser geneticamente heterogêneo, não existindo um gene único que seja necessário ou suficiente. Duas formas de variação genética estão associadas à esquizofrenia: variações em uma única base nucleotídica e variações maiores, como deleções, duplicações ou translocações cromossômicas. Na maioria dos casos, a esquizofrenia parece resultar da ação de um grande número de genes, juntamente com fatores de risco ambientais. Em um pequeno número de casos, o risco de esquizofrenia é marcadamente elevado por anormalidades cromossômicas, como uma microdeleção no cromossomo 22q11.2.

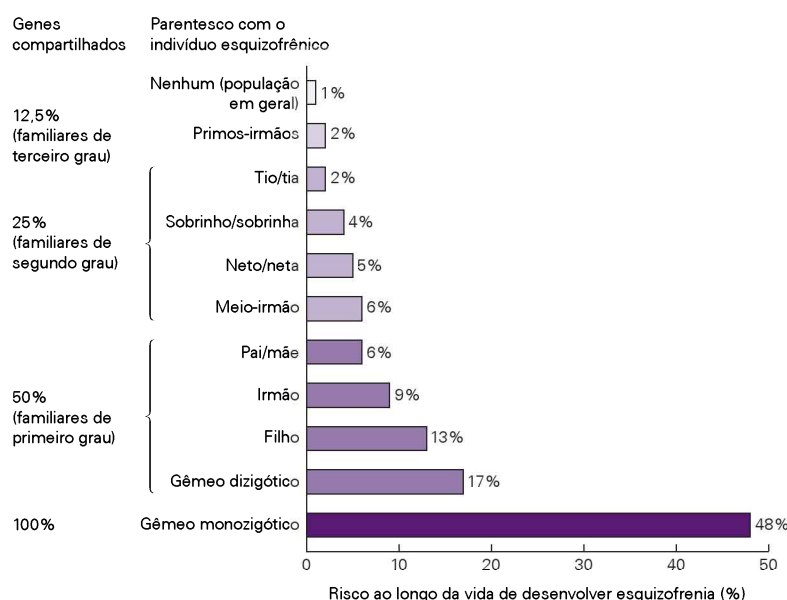
Como em qualquer doença em que há influência genética, compreender como certas sequências em *loci* particulares no genoma conferem risco deve fornecer importantes pistas para a fisiopatologia e, portanto, para o desenvolvimento de terapias. Também por ser resultado de processos anormais do desenvolvimento encefálico, seria de grande valia conhecer o momento em que os genes que predispõem à esquizofrenia são expressos no encéfalo durante o desenvolvimento e na vida adulta, dado que apontaria diferentes caminhos para a investigação, sinalizando os momentos mais apropriados para a intervenção terapêutica.

A complexidade genética da esquizofrenia é ilustrada a partir do achado de uma translocação cromossômica muito estudada, descoberta em uma numerosa família escocesa. Essa translocação entre os cromossomos 1 e 11 inativa um gene que veio a ser chamado de *Disc*-1 (*Disrupted in Schizophrenia*-1), com uma função provavelmente importante no desenvolvimento do encéfalo. Dentro dessa família, ao longo de várias gerações, indivíduos que herdaram a translocação exibiam alguma doença mental grave, mas não necessariamente esquizofrenia. Alguns apresentavam transtorno bipolar, e outros, depressão maior. Portanto, a existência de um *Disc*-1 truncado deve interagir com outros genes e com fatores não genéticos para determinar o fenótipo definitivo.

As tentativas para identificar componentes objetivos mensuráveis de esquizofrenia e de outros transtornos psiquiátricos têm sido concentradas nos chamados fenótipos intermediários ou endofenótipos. Fenótipos intermediários podem representar anormalidades mensuráveis na estrutura encefálica – anormalidades cognitivas (como déficits na memória de trabalho), medidas por seus correlatos neurais nas neuroimagens funcionais – ou podem representar alterações neuroquímicas mensuráveis. Ao serem identificados com êxito, fenótipos intermediários poderão simplificar a busca por genes de risco, auxiliando a identificação de populações mais homogêneas que aquelas identificadas apenas por sintomas e entrevistas clínicas.

A procura por fatores de risco ambientais e que podem ser modificados também se revelou difícil, porque alguns fatores correlacionados com a doença podem ser consequência em vez de causa de esquizofrenia, e outros podem representar riscos reais, ainda não descobertos. Por exemplo, uma associação consistente tem sido observada entre esquizofrenia e nível socioeconômico mais baixo. Entretanto, as evidências sugerem que a esquizofrenia *per se* prejudica o desempenho social e ocupacional, causando

* N. de R.T. Neste texto, o autor classifica graus de parentesco em função do compartilhamento de material genético entre os indivíduos (ver Figura 62-1). Observar que sistemas legais de diferentes países podem utilizar uma classificação diferente daquela aqui apresentada para graus de parentesco.

Figura 62-1 Risco de esquizofrenia ao longo da vida em função do parentesco genético com uma pessoa esquizofrênica. Observa-se que o risco é maior com o aumento do parentesco genético, mas varia dentro de categorias de parentesco, refletindo efeitos epigenéticos ou novas mutações. (Reproduzida, com permissão, de Gottesman, 1991.)

um declínio socioeconômico, e não a noção alternativa, de que os estressores associados à pobreza contribuem para a doença. Outros fatores de risco ambientais, incluindo a estação do ano em que o indivíduo nasceu, nascimento em zona urbana, exposição materna a doença viral, idade paterna e complicações perinatais, foram identificados em estudos populacionais. Um desafio significativo é compreender os aspectos relativos ao nascimento em zona urbana que podem contribuir para o risco de esquizofrenia.

Anormalidades neuroanatômicas podem ser um fator causador da esquizofrenia

A esquizofrenia caracteriza-se por certas alterações na anatomia encefálica observadas com imagem por ressonância magnética estrutural e funcional (fMRI). Em muitos estudos, foi visto um afinamento de áreas específicas do córtex cerebral pré-frontal, temporal e parietal (Figura 62-2). O afinamento é mais pronunciado no córtex pré-frontal dorsolateral, a região cerebral mais importante para a memória de trabalho.

O afinamento no lobo temporal é atribuído a uma perda de substância cinzenta no giro temporal superior, no polo temporal, na amígdala (reduções da amígdala podem ser limitadas ao sexo masculino) e no hipocampo – regiões envolvidas na integração da cognição e na emoção. A perda da substância cinzenta é contrabalançada por um aumento no volume dos ventrículos cerebrais (Figura 62-3).

Anormalidades estruturais no cérebro, como a perda da substância cinzenta cortical, têm sido correlacionadas a anormalidades funcionais, tanto em testes de desempenho cognitivo quanto em estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou fMRI. O comprometimento de funções ligadas ao córtex pré-frontal tem sido particularmente bem documentado. Por exemplo, pacientes com esquizofrenia apresentam déficits na memória de trabalho e no controle cognitivo, características que foram correlacionadas, em estudos com neuroimagem funcional, à falta de atividade no córtex pré-frontal dorsolateral.

A perda da substância cinzenta no córtex cerebral parece resultar da perda de contatos sinápticos e não da perda de células

A perda de volume observada nas regiões corticais frontais e temporais não é resultado da morte de células (perda de corpo celular), mas, sim, da redução de processos dendríticos, axonais e sinápticos (neurópilo). Como consequência, a densidade das células no córtex cerebral aumenta. Mais células por unidade de volume e menos substância cinzenta total contribuem para o alargamento dos espaços ventriculares.

Assim como os córtices pré-frontal e temporal, o tálamo também parece menor em pacientes com esquizofrenia comparado ao de indivíduos não afetados. Porém, as contagens celulares em tecido *post-mortem* sugerem que, diferentemente do córtex cerebral, pode haver perda de corpos celulares no núcleo medial dorsal do tálamo. Pelo fato de as células do núcleo medial dorsal enviarem seus axônios para o córtex pré-frontal dorsolateral, a perda desses terminais axonais pode, por sua vez, contribuir para a redução dos dendritos corticais e seus espinhos dendríticos que geralmente recebem essas conexões talamocorticais.

Figura 62-2 Perda da substância cinzenta na esquizofrenia. A perda da substância cinzenta é bem documentada na esquizofrenia. Familiares de primeiro grau não afetados também apresentam alguma perda de substância cinzenta cortical. Um estudo com pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos discordantes para esquizofrenia e gêmeos saudáveis como controle mostrou que há uma deficiência significativa de substância cinzenta naqueles com risco genético para esquizofrenia. Entretanto, entre os membros afetados dos pares gêmeos, há deficiências adicionais específicas da doença nas áreas de associação pré-frontal dorsolateral, temporal superior e parietal superior, refletindo a influência de fatores não genéticos (p. ex., fatores de desenvolvimento ou ambientais). Essa perda de substância cinzenta específica da doença correlaciona-se mais com a gravidade dos sintomas e o grau de disfunção cognitiva que com a duração da doença ou com o tratamento farmacológico. As imagens aqui mostram déficits regionais de substância cinzenta em gêmeos monozigóticos em comparação com seus cogêmeos saudáveis (n = 10 pares), observados a partir das perspectivas direita, esquerda e oblíquo-direita. As diferenças dos gêmeos são ilustradas pela escala em cores falsas sobreposta em mapas da superfície cortical, com **cor-de-rosa** e **vermelho** indicando a maior significância estatística. (Reproduzida, com permissão, de Cannon et al., 2002.)

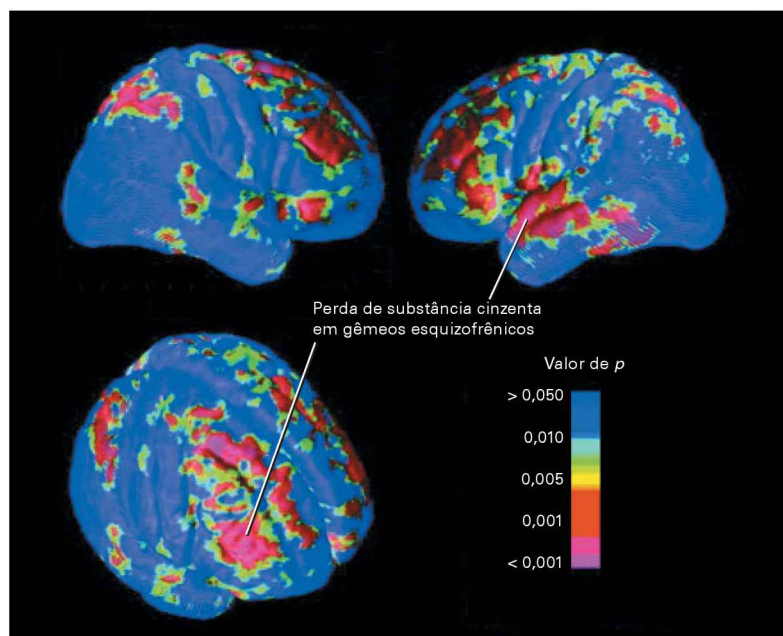
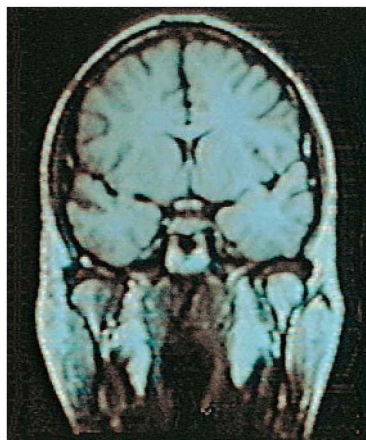



Figura 62-3 Alargamento de ventrículos laterais na esquizofrenia. Esta RM compara gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia. O irmão afetado do par de gêmeos possui ventrículos alargados característicos da esquizofrenia. Por haver uma grande variação nos volumes ventriculares normais na população, um gêmeo monozigótico não afetado serve como um controle particularmente adequado. Como na Figura 62-2, esta comparação também ilustra o papel de fatores não genéticos na esquizofrenia, pois gêmeos monozigóticos possuem genomas idênticos.

Gêmeo não afetado

Gêmeo esquizofrênico

Neurônios piramidais, o tipo mais comum de neurônio excitatório no neocórtex, recebem, em seus espinhos dendríticos, as aferências excitatórias provenientes do tálamo. Portanto, a redução de dendritos e espinhos dendríticos (Figura 62-4) provavelmente signifique uma perda de contatos sinápticos no córtex pré-frontal dorsolateral, o que pode explicar o prejuízo na memória de trabalho e na função executiva, característico da esquizofrenia (Figura 62-5).

Anormalidades no desenvolvimento cerebral durante a adolescência podem contribuir para a esquizofrenia

Pelo fato de a esquizofrenia, em geral, ser inicialmente observada no final da adolescência ou em torno dos 20 anos, os sintomas podem ser desencadeados por anormalidades nos estágios finais do desenvolvimento encefálico. O início da idade adulta é um período importante do desenvolvimento, quando o encéfalo amadurece em resposta a uma variedade de influências. Essas influências variam dos esteroides gonadais na adolescência até experiências estressantes da vida, como a separação dos pais e irmãos, a época da entrada na universidade ou no serviço militar, ou o momento de tornar-se independente, tendo que assumir responsabilidades de adulto, como emprego e relacionamentos sexuais.

Durante esse período, eventos significativos na vida do indivíduo são acompanhados de poda sináptica como parte da manutenção seletiva das conexões sinápticas usadas efetivamente durante o desenvolvimento normal do encéfalo. Essa poda pode ser particularmente importante no córtex pré-frontal. Além disso, ela coincide com mudanças cruciais na neurotransmissão dopaminérgica nessa área

Controle

Sujeitos esquizofrênicos

10 μm

Figura 62-4 Diminuição da densidade de espinhos dendríticos na esquizofrenia. As fotomicrografias de Brightfield ilustram os dendritos basilares e os espinhos dos neurônios piramidais impregnados pela técnica de Golgi, na camada III do córtex pré-frontal dorsolateral, em um indivíduo controle normal e em dois indivíduos com esquizofrenia. Observa-se a perda de espinhos dendríticos nos indivíduos esquizofrênicos. (Reproduzida, com permissão, de Glantz e Lewis, 2000.)

Atividade encefálica de indivíduos esquizofrênicos realizando uma tarefa de memória de trabalho

A Córtex pré-frontal posterior inferior

Atividade normal

B Córtex pré-frontal dorsolateral

Atividade diminuída

Atividade diminuída
Atividade normal
CPFDL
CPFPI

Controles saudáveis
Sujeitos esquizofrênicos

Mudança de sinal na fMRI (%)
Intervalo
Curto
Longo

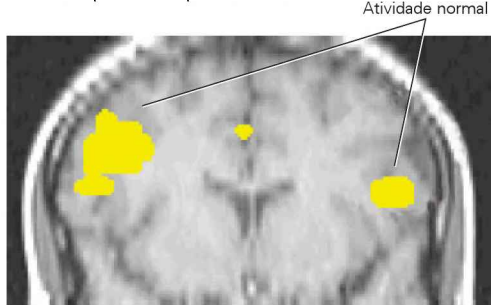
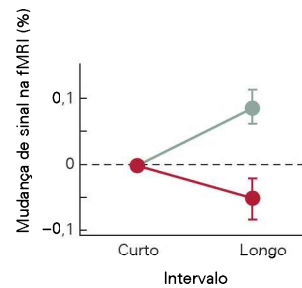
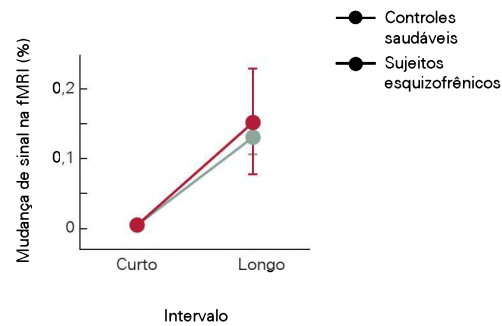
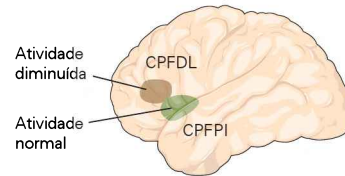
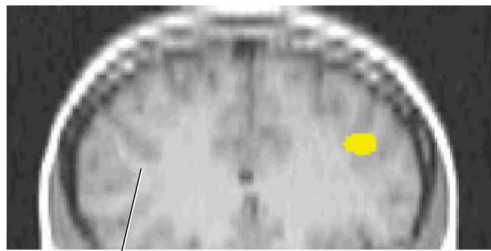



Figura 62-5 Déficits na função do córtex pré-frontal na esquizofrenia. RM funcional (fMRI) foi usada para examinar a atividade no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia (pacientes com o primeiro episódio e que nunca haviam utilizado fármacos antipsicóticos) e controles saudáveis durante a realização de uma tarefa de memória de trabalho. Uma sequência de letras era mostrada aos sujeitos, instruídos a responder a uma letra em particular (a letra de "sondagem") somente se ela seguisse imediatamente outra letra especificada (a letra de "pista contextual"). A demanda sobre a memória de trabalho aumentava quanto maior o intervalo entre as letras de sondagem e de pista contextual. Supõe-se que um maior intervalo requeira maior ativação dos circuitos corticais pré-frontais. (Reproduzida, com permissão, de Barch et al., 2001.)

A. Tanto nos pacientes esquizofrênicos quanto nos controles, a atividade da área 44/46 de Brodmann é maior com o aumento da demanda sobre a memória de trabalho, sugerindo que essas regiões do córtex pré-frontal posterior inferior (CPFPI) mantenham sua função intacta na esquizofrenia. O gráfico mostra a mudança de sinal nas condições de "intervalo longo" e de "intervalo curto" em controles saudáveis e pacientes com esquizofrenia, na atividade do lado direito do córtex pré-frontal por fMRI. Efeitos similares foram observados para a atividade do lado esquerdo.

B. Há menor atividade na área 46/49 de Brodmann, uma região do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), em pacientes com esquizofrenia em relação a controles saudáveis. Diferentemente das áreas do córtex pré-frontal apresentadas na parte A, a área 46/49 de Brodmann não é ativada normalmente em indivíduos com esquizofrenia. O gráfico mostra que, diferentemente do CPFPI, o CPFDL em indivíduos esquizofrênicos não é ativado na condição "intervalo longo" em comparação com "intervalo curto", condizente com o déficit na função da memória de trabalho típico desse transtorno. O prejuízo seletivo de uma região do córtex pré-frontal, ao lado de outras regiões aparentemente funcionais, sugere que o comprometimento seja causado por um processo fisiopatológico regionalmente específico, em vez de difuso e inespecífico.

cerebral durante o final da adolescência. A sincronização desses processos é consistente com o envolvimento tanto do córtex pré-frontal como do sistema dopaminérgico na patogênese da esquizofrenia (Figura 62-5).

Embora a perda lenta e gradual da substância cinzenta no córtex pré-frontal e temporal seja observada após o diagnóstico, na ocasião do primeiro diagnóstico geralmente já são verificadas alterações corticais e alargamento ventricular, sugerindo que os processos patogênicos subjacentes à esquizofrenia estão ativos muito antes de os sintomas psicóticos surgirem.

Comparações entre gêmeos monozigóticos de meia-idade e mais velhos, discordantes para esquizofrenia (em que o gêmeo não afetado serve como controle), mostram que a gravidade da deficiência de substância cinzenta no córtex pré-frontal se correlaciona com a gravidade dos sintomas e não com a duração da doença. Obviamente, tais estudos não podem informar se a deficiência estava completamente presente no início dos sintomas. Para tratar dessa questão, Judith Rapoport conduziu um estudo longitudinal com aqueles raros indivíduos cujo início da esquizofrenia tenha ocorrido na infância e verificou uma

correlação da progressão da deficiência de substância cinzenta e do alargamento ventricular com o início e a duração da doença. Nesses indivíduos, a perda normal da substância cinzenta durante a adolescência, presumivelmente relativa a processos de poda sináptica, era exagerada (Figura 62-6).

Fármacos antipsicóticos atuam nos sistemas dopaminérgicos do encéfalo

Todos os fármacos antipsicóticos usados para tratar a esquizofrenia agem nas vias dopaminérgicas do prosencéfalo. O primeiro fármaco antipsicótico eficaz, a clorpromazina, foi desenvolvido por seus efeitos sedativos e anti-histamínicos e não por seus efeitos como tratamento psiquiátrico. Foi verificado posteriormente que a clorpromazina é eficaz no tratamento da agitação de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar. Com base nesses efeitos calmantes fortes, a clorpromazina e muitos fármacos relacionados foram inicialmente descritos como tranquilizantes maiores. Em meados da década de 1960, entretanto, ficou claro que esses fármacos não agem simplesmente como tranquilizantes, mas reduzem especificamente os sintomas positivos da esquizofrenia, como as alucinações e os delírios, sendo também eficazes no tratamento de sintomas psicóticos que podem ocorrer nos transtornos do humor, como a mania e a depressão grave.

Os fármacos antipsicóticos tiveram menos impacto nos sintomas negativos da esquizofrenia e pouco ou nenhum impacto nos déficits cognitivos. Os pacientes realmente melhoravam o suficiente para receberem alta hospitalar. De fato, o uso difundido dos fármacos antipsicóticos abriu o caminho para a liberação, em larga escala, de pacientes com esquizofrenia dos hospitais psiquiátricos. Infelizmente, esses pacientes não retornavam ao nível pré-mórbido de funcionamento. O reconhecimento de que as propriedades sedativas dos primeiros antipsicóticos eram efeitos colaterais indesejáveis levou ao desenvolvimento de novos compostos antipsicóticos menos sedativos. Além disso, todos os fármacos antipsicóticos de primeira geração, com exceção da clozapina, produziam efeitos colaterais relativos ao trato extrapiramidal, semelhantes aos da doença de Parkinson, como rigidez, tremor e dificuldade para iniciar movimentos.

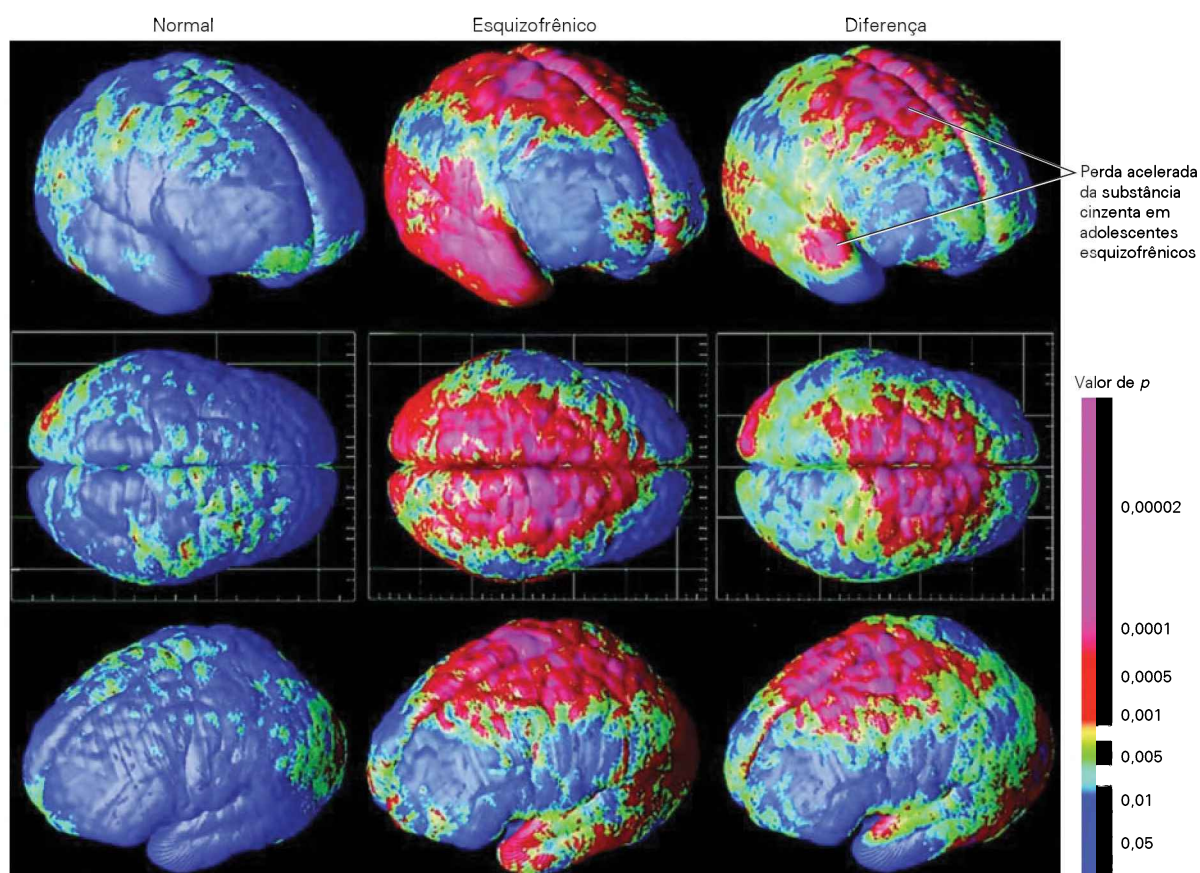



Figura 62-6 A perda normal de substância cinzenta na adolescência é acelerada em adolescentes com esquizofrenia. O volume de substância cinzenta nas áreas parietal, motora, motora suplementar e frontal superior do córtex cerebral reduz progressivamente durante a adolescência, devido a processos normais de poda sináptica. Em adolescentes esquizofrênicos, a perda da substância cinzenta é mais pronunciada em regiões amplas do córtex temporal, incluindo o giro temporal superior. A perda de substância cinzenta atribuível à esquizofrenia (coluna à direita) pode ser determinada comparando-se a taxa média de perda de substância cinzenta em adolescentes normais e esquizofrênicos. Diferenças significativas são apresentadas na escala em cores falsas sobreposta aos mapas corticais. (Reproduzida, com permissão, de Thompson et al., 2001.)

A doença de Parkinson é causada pela perda de neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo e, por isso, a ocorrência de sintomas semelhantes aos dessa doença com o uso de antipsicóticos sugeriu a Arvid Carlsson que esses fármacos diminuem a transmissão dopaminérgica. Seguindo essa ideia, Carlsson estabeleceu sua ação como bloqueadores de receptores dopaminérgicos. São conhecidas duas famílias de receptores de dopamina. A família D_1, que em humanos inclui D_1 e D_5, é acoplada a proteínas G estimuladoras que ativam a adenilato-ciclase. A família D_2, que inclui D_2, D_3 e D_4, é ligada à proteína G inibidora (G_i), que inibe a adenilato-ciclase. A família de receptores D_2 também atua por uma via independente envolvendo β-arrestina$_2$ (β-arr$_2$) e Akt, uma proteína-quinase, antigamente conhecida como proteína-quinase B. A família de receptores D_1 é expressa no estriado e é o principal tipo de receptor de dopamina no córtex cerebral e no hipocampo, enquanto a família de receptores D_2 é expressa em maior densidade no estriado, mas também no córtex cerebral, na amígdala e no hipocampo. Correlações entre estudos de ligação em receptores e a eficácia clínica na redução de sintomas psicóticos positivos indicam que a família D_2 é o principal alvo das ações terapêuticas dos fármacos antipsicóticos sobre esses sintomas (Figura 62-7).

Os fármacos antipsicóticos não apenas tratam as recaídas agudas da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, mas também seu uso contínuo reduz a hospitalização, pois aumenta notavelmente o período entre as recaídas. Infelizmente, os efeitos colaterais limitam sua utilização a longo prazo. Uma segunda geração de medicações antipsicóticas foi desenvolvida com base na observação de que a clozapina possui menor probabilidade de causar efeitos colaterais parkinsonianos do que os outros fármacos. Ela também é capaz de produzir respostas terapêuticas em alguns pacientes esquizofrênicos para os quais outros fármacos não têm efeito. (Infelizmente, a clozapina apresenta outros sérios efeitos colaterais que limitam seu uso.)

Com base nas propriedades da clozapina, alguns fármacos de segunda geração foram projetados para ter uma afinidade um pouco menor com relação aos receptores D_2 do que os fármacos de primeira geração. Alguns deles também bloqueiam os receptores 5-HT_{2A} da serotonina, uma ação que se pensava ser protetora contra os efeitos colaterais motores. Contudo, ensaios clínicos recentes de larga escala com os fármacos mais novos têm sido desapontadores, mostrando pouco benefício em relação aos antipsicóticos mais antigos. Nenhum dos fármacos mais recentes se iguala à clozapina em eficácia.

Pelo fato de os fármacos que reduzem os sintomas positivos bloquearem os receptores D_2, os pesquisadores têm perguntado qual o papel da dopamina nos sintomas da esquizofrenia. Fármacos bloqueadores de receptores D_2 reduzem os sintomas psicóticos, e outros fármacos que aumentam a dopamina em sinapses (como a anfetamina e a cocaína) são capazes de produzir sintomas psicóticos, em especial sintomas paranoicos. Assim, Carlsson sugeriu que os sistemas dopaminérgicos estejam hiperativos na esquizofrenia.

A evidência mais direta para essa ideia vem de estudos de meados dos anos de 1990, quando se verificou que o aumento produzido pela anfetamina na liberação da dopamina é maior em pacientes esquizofrênicos do que em indivíduos saudáveis. Esses estudos sugerem que alterações em processos sensíveis à anfetamina, como armazenamento de dopamina, transporte vesicular, liberação de dopamina ou recaptação de dopamina por neurônios pré-sinápticos, podem levar à hiperatividade nos sistemas dopaminérgicos subcorticais e contribuir para os sintomas positivos da esquizofrenia, aqueles que respondem a fármacos antipsicóticos.

Figura 62-7 A potência dos fármacos antipsicóticos de primeira geração no tratamento de sintomas positivos é fortemente correlacionada à sua afinidade com receptores dopaminérgicos D_2. No eixo horizontal está a dose média diária necessária para atingir níveis semelhantes de eficácia clínica. No eixo vertical está K_I, a concentração do fármaco necessária para ligar 50% dos receptores D_2 *in vitro*. Quanto mais alta a concentração do fármaco exigida, menor a afinidade do fármaco pelo receptor. As medidas nos dois eixos não são totalmente independentes entre si, pois a capacidade de um fármaco de bloquear os receptores dopaminérgicos D_2 *in vitro* com frequência é usada para ajudar a determinar as doses a serem testadas em ensaios clínicos. A clozapina, que não se enquadra na linha, possui uma eficácia significativamente maior que os demais fármacos, embora seu mecanismo de ação não seja bem compreendido. (Adaptada, com permissão, de Seeman et al., 1976.)

Embora a atividade dopaminérgica possa aumentar nas regiões subcorticais na esquizofrenia, há também evidências de que ela pode diminuir nas regiões corticais, podendo isso contribuir com os sintomas cognitivos. Em particular, acredita-se que o número de receptores D_1 no córtex pré-frontal esteja reduzido no transtorno, uma ideia interessante, já que é constatado um papel dos receptores D_1 na memória de trabalho e nas funções executivas, dependentes do córtex pré-frontal.

O glutamato, principal neurotransmissor excitatório do encéfalo, também tem implicações na esquizofrenia, embora indiretamente. A fenciclidina e a cetamina, que,

no princípio, foram desenvolvidas como agentes anestésicos, são bloqueadoras do receptor glutamatérgico NMDA e produzem sintomas psicóticos. Em indivíduos saudáveis, a cetamina também produz disfunção cognitiva que imita, ao menos até certo ponto, as alterações observadas na esquizofrenia. Isso levou vários investigadores a considerar a ideia de que a função diminuída dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA poderia desempenhar um papel na produção de alguns dos sintomas positivos e cognitivos da doença. Esses estudos indicam que sintomas positivos e cognitivos provavelmente sejam o resultado de alterações em vários sistemas transmissores que atuam tanto paralelamente quanto em combinação com a dopamina.

Visão geral

A esquizofrenia é um transtorno crônico, profundamente incapacitante, caracterizado por importantes sintomas psicóticos, bem como déficits na emoção, na motivação e na cognição. Os déficits cognitivos prejudicam a capacidade dos pacientes esquizofrênicos de controlar seu comportamento de acordo com metas razoáveis e estáveis. O resultado é que as pessoas com esquizofrenia são, na maioria das vezes, incapazes de manter trabalhos simples, até mesmo em períodos em que os fármacos antipsicóticos efetivamente controlam suas alucinações e delírios.

Antigamente considerada uma reação puramente psicológica ao ambiente familiar, está claro agora que a esquizofrenia é marcadamente influenciada por fatores de risco genéticos. De fato, é com as modernas tecnologias genéticas que os primeiros genes de risco convincentes estão sendo identificados.

Estudos *post-mortem* e com neuroimagem comprovam a perda da substância cinzenta no córtex cerebral pré-frontal e temporal. A neuroimagem funcional tem revelado a base dos sintomas cognitivos incapacitantes. Apesar desse progresso, os fármacos existentes para tratar a esquizofrenia, tão úteis quanto possam ser, ainda deixam os pacientes seriamente sintomáticos aguardando novas descobertas da neurociência.

Steven E. Hyman
Jonathan D. Cohen

Leituras selecionadas

Cohen JD, Servan-Schreiber D. 1992. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. Psychol Rev 99:45–77.

Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain 122:593–624.

Kerns JG, Berenbaum H. 2002. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. J Abnorm Psychol 111:211–224.

Lewis DA, Levitt P. 2002. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annu Rev Neurosci 25:409–432.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RJ. 2001. *Molecular Neuro-pharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill.

Referências

Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C. 1998. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 55:225–232.

Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald AW, Noll DC, Cohen JD. 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58:280–288.

Barch DM, Berenbaum H. 1996. Language production and thought disorder in schizophrenia. J Abnormal Psychiatry 105:81–88.

Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. 2009. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 49:327–47.

Cannon TD, Thompson PM, van Erp TG, Toga AW. 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 99:3228–3233.

Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD. 1997. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attentional dysfunction in schizophrenia: an 150-H20 PET study during Stroop task performance. Am J Psychiatry 154:1670–1675.

Chapman LJ, Chapman JP, Miller GA. 1964. A theory of verbal behavior in schizophrenia. In: BA Maher (ed). *Progress in Experimental Personality Research*. New York: Academic Press.

Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL. 1990. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. Brain Res Bull 25: 485–498.

Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lonnqvist J, Cannon TD. 2003. Spatial working memory as an endophenotype of schizophrenia. Biol Psychiatry 53:624–626.

Glantz LA, Lewis DA. 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 57:65–73.

Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness.* New York: Freeman.

Green MF. 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 153:321–330.

Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck, J, Marcotte, TD, Jeste DV. 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58:24–32.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45:789–796.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F. 1968. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. J Psychiatry Res 6:345–362.

Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E. 1996. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 93:9235–9240.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck PA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsaio JK. 2005. Effectiveness of anti-psychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353:1209–1223.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 30:67–76.

Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, et al. 2000. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. Hum Mol Genet 22:1415–1423.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. 1999. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. N Engl J Med 340:603–608.

Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. 2010. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 67:667–673.

Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG, Jones EG. 2000. Subnucleus--specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. Proc Natl Acad Sci U S A 97:9276–9280.

Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. 1998. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. Arch Gen Psychiatry 55:215–224.

Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolxon R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A 1999. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 56:649–654.

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin D-Y. 2011. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nat Genet 43:969–976.

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. 1976. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 261:717–719.

Silver H, Feldman P, Biolker W, Gur RC. 2003. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. Am J Psychiatry 160:1809–1816.

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. N Engl J Med 322:789–794.

Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, Toga, AW, Rapoport J. 2001. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 98:11650–11655.

van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. 2011 Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 68:871–880.

Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, et al. 2008. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science 320:539–543.

63

Transtornos do humor e de ansiedade

Os transtornos do humor mais comuns são a depressão unipolar e o transtorno bipolar

A depressão unipolar muitas vezes tem início precoce

O transtorno bipolar inclui episódios de mania

Os transtornos do humor são comuns e incapacitantes

Fatores de risco genéticos e não genéticos desempenham um papel importante nos transtornos do humor

Regiões e circuitos encefálicos específicos estão envolvidos nos transtornos do humor

A depressão e o estresse estão inter-relacionados

A depressão maior pode ser tratada efetivamente

Os fármacos antidepressivos têm como alvo sistemas neurais monoaminérgicos

A psicoterapia é efetiva no tratamento da depressão maior

A terapia eletroconvulsiva é um tratamento muito eficaz contra a depressão

O transtorno bipolar pode ser tratado com lítio e com vários fármacos inicialmente desenvolvidos como anticonvulsivantes

Os transtornos de ansiedade resultam de uma regulação anormal do medo

Os transtornos de ansiedade têm um componente genético

Os modelos animais de medo podem ajudar a esclarecer os transtornos de ansiedade em seres humanos

Técnicas de neuroimagem apontam o envolvimento dos circuitos da amígdala no medo e na ansiedade em seres humanos

Os transtornos de ansiedade podem ser tratados efetivamente com medicamentos e psicoterapia

Visão geral

Emoções são respostas transitórias a um estímulo específico no ambiente (p. ex., a presença de uma ameaça), no corpo (p. ex., dor) ou, para seres humanos, na mente (p. ex., um pensamento). Quando um estado emocional é prolongado e torna-se dominante ao longo do tempo, pode-se chamá-lo de humor. Portanto, o humor pode ser independente das circunstâncias pessoais ou ambientais imediatas.

Os transtornos do humor e de ansiedade são os mais comuns entre os transtornos mentais sérios. Os transtornos do humor geralmente envolvem depressão ou euforia. Transtornos de ansiedade envolvem a regulação anormal de uma poderosa emoção, o medo. Em ambas as condições, os sintomas principais possuem um componente emocional fundamental e são acompanhados por alterações fisiológicas, cognitivas e comportamentais.

Neste capítulo, são discutidos os transtornos do humor e de ansiedade juntos, pois ambos envolvem estados emocionais negativos e parecem abranger circuitos neurais sobrepostos, que incluem a amígdala e o córtex cingulado anterior. Há evidências também da presença de fatores de risco comuns entre alguns transtornos de ansiedade e a depressão maior. Os circuitos neurais e os fatores de risco genéticos compartilhados, bem como os efeitos negativos da ansiedade a longo prazo nas pessoas com transtornos do humor, podem explicar a constatação de que aproximadamente 60% dos pacientes com depressão maior também sofrem de um transtorno de ansiedade. Muitas vezes, transtornos de ansiedade precedem o início da depressão.

Em razão de as emoções serem respostas transitórias a estímulos que podem ser reproduzidos em laboratório, elas são mais facilmente estudadas do que o humor em estudos neurocientíficos. Avaliar objetivamente o humor é difícil, em comparação com a maior padronização dos componentes fisiológicos e comportamentais das respostas emocionais (ver Capítulo 48), e os estudos experimentais de regulação do humor têm tido sucesso limitado. Há bons modelos animais para certas emoções, como para o medo e para o prazer, e como muitos aspectos desses estados parecem ter sido conservados ao longo da evolução, esses modelos animais são relevantes para os seres humanos (ver Capítulo 48).

Modelos animais têm permitido estudos detalhados dos circuitos neurais, da fisiologia e da bioquímica dos estados emocionais. Por exemplo, estudos com modelos em roedores com medo inato (não aprendido) e medo aprendido (no qual o animal aprende a associar uma pista previamente neutra a uma ameaça) têm elucidado os "circuitos do medo", destacando a amígdala e o hipotálamo. Esses circuitos ativam o sistema nervoso simpático, alterando a frequência cardíaca e a pressão arterial, estimulam a secreção de hormônios do estresse e evocam respostas defensivas espécie-específicas, como a imobilidade ("congelamento") e a fuga, em diferentes espécies. Tais investigações básicas fornecem hipóteses que podem ser testadas para estudos do medo e da ansiedade e de seus transtornos em humanos.

Por outro lado, os estudos neurobiológicos do humor estão menos avançados. Embora muitas evidências apontem que animais possuem humor, o desenvolvimento de métodos empíricos que avaliem o que são esses humores e qual o equivalente deles nas experiências humanas ainda é um desafio. A maioria dos modelos animais de depressão não foi desenvolvida para investigar a fisiopatologia da doença humana, mas sim para testar o efeito antidepressivo dos fármacos. Muitos modelos animais têm como base o estresse crônico; apesar de o estresse crônico e o humor depressivo apresentarem muitas características em comum, eles não são idênticos.

A falta de modelos animais bem validados dos diferentes humores ou dos transtornos do humor tem tornado difícil identificar os circuitos neurais responsáveis pela regulação e pela manutenção do humor. Dessa forma, muitas pesquisas são realizadas em seres humanos com técnicas não invasivas, como a neuroimagem.

Os transtornos do humor mais comuns são a depressão unipolar e o transtorno bipolar

Cinco séculos antes da era cristã, pensava-se que os humores resultassem do equilíbrio de quatro fluidos corporais (ou humores) básicos – sangue, fleuma, bile amarela e bile preta. Acreditava-se que um excesso de bile preta causasse depressão. De fato, na Grécia antiga, o termo para depressão era *melancolia*, que significa bile preta. Embora essa explicação para a depressão pareça inconsistente atualmente, a ideia básica de que os transtornos psicológicos refletem processos físicos está correta.

Somente nas últimas três décadas, critérios relativamente precisos foram descritos para categorizar os transtornos do humor, em paralelo aos propostos para os transtornos mentais e cognitivos (ver Capítulo 61). A classificação dos transtornos do humor atualmente tem como base os sintomas, a história pregressa do transtorno (época do início, curso e evolução), o padrão de transmissão familiar e a resposta ao tratamento. Com base nesses dados, os pacientes com depressão podem ser classificados em duas grandes categorias: depressão unipolar e transtorno bipolar. A depressão unipolar é diagnosticada em pessoas que apresentam somente episódios depressivos, enquanto o transtorno bipolar é diagnosticado em pessoas com episódios depressivos alternados com episódios de mania (Tabela 63-1).

Outra classificação importante é distinguir se o transtorno é primário ou secundário. Transtornos do humor induzidos por fármacos (p. ex., fármacos usados para tratamentos contra hipertensão) ou por processos fisiopatológicos que afetam o encéfalo (p. ex., hipotireoidismo) são considerados secundários a outra condição. O início da depressão em pessoas idosas também pode ser secundário a um processo fisiopatológico, como a doença de Parkinson ou as doenças vasculares encefálicas. Embora esses casos sejam importantes, a discussão apresentada aqui tem como foco os transtornos do humor, transtornos unipolar e bipolar, que surgem como processos fisiopatológicos independentes.

A depressão unipolar muitas vezes tem início precoce

As principais características clínicas da depressão unipolar podem ser resumidas nas palavras de Hamlet: "Como me afiguram fastidiosas, fúteis e vãs as coisas deste mundo!". Quando não tratado, um episódio de depressão costuma se estender por 4 a 12 meses. O traço principal da depressão é um desânimo (disforia) presente na maior parte do dia, em quase todos os dias, frequentemente acompanhado por um sentimento intenso de angústia, incapacidade de sentir prazer (anedonia) e uma perda de interesse generalizada em relação ao mundo. Tristeza é o sentimento mais comum; contudo raiva, irritabilidade e perda de interesse pelas atividades diárias podem predominar em alguns pacientes.

A depressão maior diferencia-se da tristeza normal ou do luto por sua gravidade, onipresença, duração e associação com outros sintomas fisiológicos, comportamentais e cognitivos (Tabela 63-1). Os sintomas fisiológicos incluem distúrbios do sono (com frequência insônia, com despertar no início da manhã; ocasionalmente, pode ocorrer excesso de sonolência), alterações do apetite (mais comumente perda do apetite, podendo ocorrer também aumento do apetite), perda de peso e falta de energia. Em relação aos sintomas comportamentais, alguns pacientes com depressão exibem lentidão nos movimentos, o que também é conhecido como retardo psicomotor; já outros podem ser extremamente agitados. Os sintomas cognitivos são evidentes no conteúdo dos pensamentos (desesperança, pensamento de inutilidade, culpa, com impulsos e ideação suicidas) e nos processos cognitivos (dificuldade de concentração, pensamentos lentos e prejuízos de memória).

Nas formas mais graves da depressão, podem ocorrer sintomas psicóticos, incluindo delírios (falsas crenças inabaláveis que não podem ser explicadas considerando-se a cultura do indivíduo) e alucinações. Os sintomas psicóticos da depressão geralmente refletem o sentimento pessoal de inutilidade e inferioridade. Uma pessoa com depressão grave pode, por exemplo, acreditar que exala um odor forte porque imagina que está apodrecendo por dentro.

O desfecho mais nefasto da depressão é o suicídio. O suicídio é a oitava causa de morte nos Estados Unidos, sendo a terceira causa de morte entre jovens de 15 a 24 anos. Mais de 90% dos suicídios estão associados a transtornos mentais, sendo a depressão a principal causa.

Tabela 63-1 Sintomas dos transtornos do humor

Depressão maior

A. Humor depressivo (1) ou perda de interesse ou prazer (2)
1. Humor depressivo durante a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado tanto por um relato pessoal (p. ex., "Sinto-me triste ou vazio") quanto por relatos de outras pessoas (p. ex., "Ele parece triste")
2. Redução marcante do interesse ou prazer por todas, ou quase todas, as atividades diárias, quase todos os dias (sinalizado tanto por relatos subjetivos do indivíduo quanto por observações de outros)

B. Presença de pelo menos quatro dos seguintes sintomas, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas:
1. Perda de peso significante sem dieta, ou ganho de peso (p. ex., alteração de mais que 5% do peso corporal em um mês), ou mudança do apetite quase todos os dias
2. Insônia ou aumento da sonolência quase todos os dias
3. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observados por outros, não meramente o sentimento subjetivo de inquietação ou de estar muito lento)
4. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias
5. Sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou inapropriada (a qual pode ser delirante) quase todos os dias (não apenas autocrítica ou culpa por estar doente)
6. Habilidade reduzida para pensar ou para se concentrar, ou insegurança, quase todos os dias (tanto relatada pelo indivíduo quanto observada pelos outros)
7. Pensamento recorrente de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio

Episódio de mania

A. Um período distinto de humor persistente e anormalmente elevado, expansivo ou irritado com duração de pelo menos uma semana (ou com qualquer duração caso a hospitalização seja necessária)

B. Durante o período da alteração do humor, três (ou mais) dos sintomas seguintes são persistentes ou estão presentes em níveis elevados (ou quatro, se o quadro de humor mostrar apenas irritabilidade)
1. Ideias de grandeza e superestima
2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sentir-se descansado após apenas 3 horas de sono)
3. Mais falante que o usual ou desejo de continuar falando
4. Fuga de ideias ou experiências subjetivas com pensamentos acelerados
5. Distração (i.e., atenção facilmente desviada para estímulos externos sem importância ou irrelevantes)
6. Aumento de atividade direcionada a objetivos (tanto socialmente quanto no trabalho ou na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora
7. Excesso de envolvimento em atividades prazerosas com consequências potencialmente perigosas (p. ex., engajar-se em um surto desenfreado de compras, indiscrição sexual ou investimentos econômicos insensatos)

Adaptada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª ed.

Em uma classificação padronizada dos transtornos psiquiátricos realizada nos Estados Unidos – o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição* (DSM-IV), da American Psychiatric Association – a depressão unipolar, episódica, primária, que tem pelo menos duas semanas de duração, é classificada como depressão maior. A depressão maior em geral começa cedo na vida; aproximadamente metade dos casos acomete jovens com menos de 25 anos, mas primeiros episódios podem ser observados ao longo de toda a vida. Além disso, os pacientes que apresentaram o primeiro episódio na infância ou adolescência têm alta probabilidade de recorrência. Uma vez que o segundo episódio tenha ocorrido, um padrão de recaídas e remissões comumente se instala. Algumas pessoas não se recuperam completamente de um episódio agudo e passam a apresentar uma depressão crônica e constante, embora mais amena, podendo ser pontilhada por exacerbações agudas. Depressões crônicas mais leves, que se estendem por mais de dois anos, são chamadas de *distimias*. Embora os sintomas da distimia sejam menos graves que os observados nos episódios de depressão maior, sua longa duração torna esse transtorno muito incapacitante.

O transtorno bipolar inclui episódios de mania

O transtorno bipolar é conhecido por seu sintoma primordial, a oscilação do humor entre mania e depressão. Os episódios de mania são caracterizados por euforia ou irritabilidade, aumento significativo das atividades, redução da necessidade de dormir, impulsividade e envolvimento excessivo em vários projetos, frequentemente com pouco bom-senso e caracterizado por um otimismo extremo. Por exemplo, a pessoa acaba gastando muito além do que pode pagar. Durante o episódio de mania, a autoestima é inflada, comumente chegando a proporções delirantes, e os indivíduos podem designar-se da realeza, profetas ou mesmo divindades.

A mania afeta a cognição. No decorrer do episódio de mania, a pessoa não consegue ater-se a um tema e pode trocar rapidamente de assunto, dificultando a compreensão. A fala costuma ser rápida e difícil de ser interrompida. Sintomas psicóticos comumente ocorrem durante os episódios de mania e em geral são consistentes com o humor elevado do indivíduo. Por exemplo, pessoas com mania podem ter delírios de que possuem um poder especial. Os sintomas que caracterizam os episódios de de-

pressão no transtorno bipolar são indistinguíveis dos observados na depressão unipolar.

Pacientes que tiveram pelo menos um episódio de mania são diagnosticados com transtorno bipolar, mesmo que ainda não tenham experimentado um episódio depressivo. O início do episódio de mania tende a ser relativamente rápido, ocorrendo dentro de um período de poucos dias a poucas semanas. O transtorno bipolar em geral começa no início da vida adulta, raramente durante a infância. A maioria dos episódios não possui um precipitante claro, mas a privação de sono pode desencadear um episódio de mania, sugerindo uma relação entre os sistemas neurais que regulam os ritmos circadianos e o humor. Pessoas com transtorno bipolar apresentam episódios recorrentes de mania e depressão. Entretanto, a frequência dos períodos de mania, depressão e humor normal (eutimia) varia amplamente. Nos períodos entre os episódios de mania ou de depressão, algumas pessoas com transtorno bipolar são relativamente livres de sintomas, mas uma grande parcela apresenta sintomas residuais. Uns poucos pacientes apresentam sintomas crônicos e graves apesar do tratamento.

Os transtornos do humor são comuns e incapacitantes

Estima-se que o risco de desenvolver depressão maior ao longo da vida, nos Estados Unidos, seja de 16,2%. A cada ano, 6,6% da população sofre com depressão maior. A prevalência de depressão difere entre os países e as culturas, mas a essência dos sintomas é notavelmente similar em todo o mundo.

Na infância, a depressão maior ocorre na mesma proporção entre meninos e meninas. Após a puberdade, entretanto, a depressão acomete mais comumente o sexo feminino, independentemente da cultura. Nos Estados Unidos, a proporção entre mulheres e homens com depressão maior é de 1,7:1. A depressão é a maior causa de incapacidade em todo o mundo.

Em contraste com a alta frequência da depressão unipolar, o transtorno bipolar é menos comum, possuindo uma prevalência de 1%, relativamente pouco variável entre os países. Assim como para a depressão maior, os sintomas do transtorno bipolar são os mesmos nos diferentes países e culturas. O risco de desenvolver o transtorno bipolar é mundialmente equivalente entre homens e mulheres.

Fatores de risco genéticos e não genéticos desempenham um papel importante nos transtornos do humor

Assim como a esquizofrenia, o padrão de transmissão hereditária, tanto do transtorno bipolar quanto da depressão maior, é inconsistente com uma simples herança mendeliana (gene único) dominante, recessiva ou ligada ao sexo. Uma forma de estimar a influência dos genes no fenótipo da doença é relacionar o grau de parentesco com um indivíduo doente com o risco de desenvolver a doença. Esse aumento no risco pode ser expresso como a *razão do risco de ocorrência*, a qual fornece uma medida aproximada da influência genética em um traço da doença, porém não fornece informações sobre quantos genes podem estar envolvidos.

A razão do risco de ocorrência demonstra que os genes contribuem para o risco de desenvolver a depressão unipolar, mas exercem uma influência bem mais forte sobre o risco para o transtorno bipolar (Tabela 63-2). Assim como na esquizofrenia (ver Capítulo 62), as taxas de concordância para a doença entre pares de gêmeos monozigóticos (geneticamente idênticos) são menores que 100%. Dessa forma, os genes não são os únicos responsáveis pelos transtornos do humor, podendo interagir com fatores do desenvolvimento ou fatores ambientais para produzir a doença.

No conjunto, o risco genético para desenvolver transtornos do humor, como na esquizofrenia, é geneticamente complexo. Os estudos de ligação e associação genética sugerem a existência de múltiplas vias de risco genéticos para desenvolver transtornos do humor, não havendo um gene único com probabilidade de provar ser necessário ou suficiente.

Do ponto de vista da prevenção, é importante entender os papéis relativos de fatores de risco genéticos e ambientais, já que estes últimos podem ser modificados. Muitas evidências sugerem que eventos adversos e estressantes aumentam o risco de depressão maior. Contudo, mesmo aqui os genes podem exercer um papel duplo sobre o risco de desenvolver o transtorno, pois eles modelam o temperamento das pessoas. Primeiro, o temperamento influencia o tipo de situações em que as pessoas se colocam; segundo, os fatores genéticos podem influenciar as respostas das pessoas às experiências adversas, quando ocorrem. Assim, interações entre fatores genéticos e ambientais complicam a tarefa de isolar os fatores de risco.

Regiões e circuitos encefálicos específicos estão envolvidos nos transtornos do humor

Os estudos dos circuitos neurais envolvidos nos transtornos do humor vêm tornando-se mais confiáveis com as análises das imagens funcionais e estruturais do encéfalo humano e, em menor grau, do tecido encefálico *post-mortem*, uma vez que as pesquisas com modelos animais de humor ou de transtornos do humor não são completamente conclusivas. Dados de neuroimagens de pacientes com depressão maior e transtorno bipolar mostram alterações semelhantes nas regiões encefálicas implicadas nas emoções e na cog-

Tabela 63-2 Razão do risco de ocorrência (λ) para transtornos do humor e esquizofrenia

Transtorno	Irmãos	Gêmeos idênticos
Esquizofrenia	9	48
Transtorno bipolar	7	60
Depressão maior	2-3	16

O λ informa o risco ao longo da vida de desenvolver um transtorno, dependendo do grau de parentesco com uma pessoa que possui o transtorno, como múltiplo do risco da população em geral. Assim, para a esquizofrenia, a taxa básica de incidência na população é de 1%. Possuir um irmão com esquizofrenia aumenta em nove vezes o risco (neste caso, o risco é igual a 9%). Possuir um irmão gêmeo idêntico com esquizofrenia torna o risco relativo de desenvolver o transtorno 48 vezes maior do que na população em geral. A esquizofrenia e o transtorno bipolar são altamente influenciados pela genética, enquanto a depressão maior é moderadamente influenciada.

nição (Figura 63-1). Apesar do avanço dos estudos, essas imagens ainda não identificam alterações específicas no sistema neural que possam ser usadas como critério diagnóstico para depressão maior ou transtorno bipolar.

Uma região cerebral que vem sendo consistentemente implicada na depressão maior e no transtorno bipolar é o giro do córtex cingulado anterior. Essa estrutura, disposta paralelamente ao corpo caloso, está situada na face medial de cada hemisfério cerebral (Figura 63-1) e apresenta duas subdivisões funcionais. Acredita-se que as subdivisões rostrais e ventrais estejam envolvidas nos processos emocionais e nas funções autônomas, uma vez que estabelecem extensas conexões com o hipocampo, a amígdala, o córtex pré-frontal orbital, a ínsula anterior e o *nucleus accumbens*. A subdivisão caudal parece estar envolvida com processos cognitivos e o controle do comportamento, conectando-se com a porção dorsal do córtex pré-frontal, o córtex motor secundário e o córtex cingulado posterior.

Alterações funcionais em ambas as subdivisões do córtex cingulado anterior foram observadas em pessoas com transtorno do humor (Figura 63-2). Entretanto, as alterações funcionais durante os episódios de depressão maior e na fase depressiva do transtorno bipolar são encontradas com maior consistência na subdivisão rostral, que está relacionada com as emoções, e, especialmente, na região subgenual (a porção ventral do joelho do corpo caloso). Além disso, a redução na atividade do giro cingulado anterior subgenual após tratamento com antidepressivos está correlacionada com o sucesso no tratamento (Figura 63-3).

Estudos de neuroimagens também apontam a participação da amígdala e do hipocampo nos transtornos do humor. O papel da amígdala não é surpreendente, tendo em vista a abundância de evidências que mostram sua atuação no processamento das emoções negativas, incluindo o medo (ver Capítulo 48). O aumento da amígdala foi encontrado na depressão, e o aumento dos níveis basais da atividade na amígdala foi observado na depressão, no transtorno bipolar e nos transtornos de ansiedade. Assim como em muitos transtornos, o volume do hipocampo pode estar reduzido na depressão. Essas mudanças correlacionam-se com a duração dos primeiros episódios de depressão, e não com a idade da pessoa, o que é consistente com a ideia de que um episódio prolongado de depressão maior pode produzir atrofia hipocampal. Mesmo assim, até que estudos longitudinais sejam conduzidos, não se pode ter certeza de que um volume hipocampal menor seja um fator de risco para a depressão ou seja resultante do transtorno.

Apesar dos achados descritos anteriormente, o uso de neuroimagem para estudar a depressão ainda está nos estágios iniciais. A maioria dos estudos até o momento apresenta restrições quanto a medidas anatômicas das estruturas encefálicas ou à avaliação da atividade encefálica basal (sem sofrer estimulação) nos pacientes deprimidos comparados com os indivíduos saudáveis. Os pesquisadores atualmente estão começando a usar o *paradigma de ativação*, no qual a atividade encefálica é medida em resposta a estímulos cognitivos ou emocionais específicos.

O paradigma de ativação pode ser uma maneira poderosa de identificar o circuito encefálico associado a uma

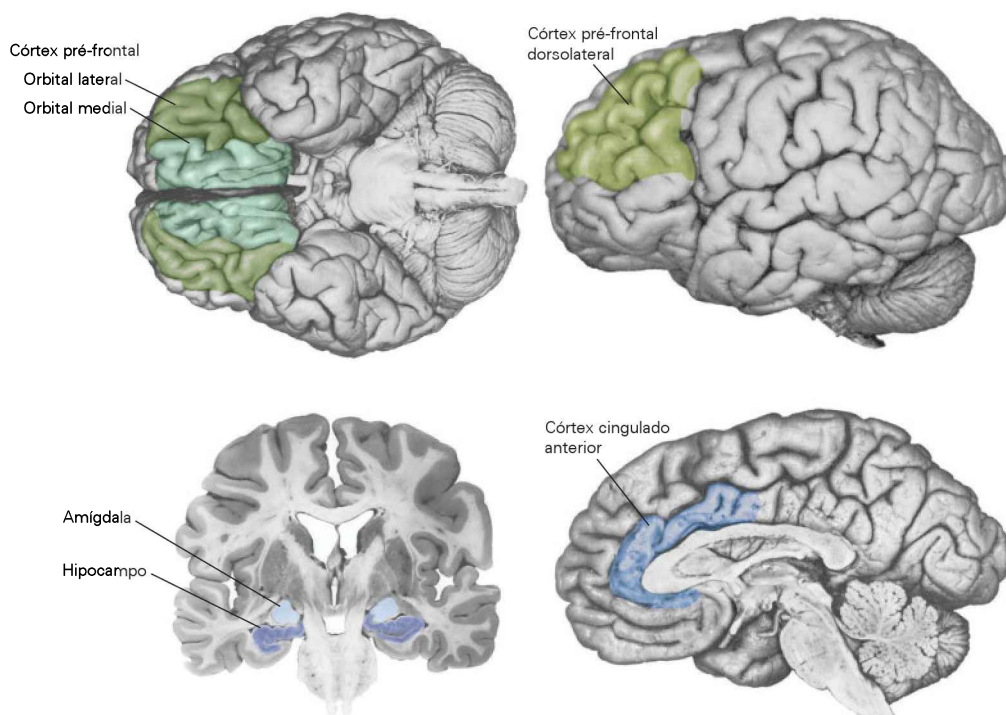



Figura 63-1 Centros encefálicos de alterações emocionais em pacientes com depressão. Cada uma destas estruturas interconectadas desempenha um papel na regulação das emoções e das respostas fisiológicas e comportamentais a um estímulo emocional. Anormalidades em uma ou mais destas regiões, ou na interconexão entre elas, estão associadas com falhas na regulação das emoções. (Reproduzida, com permissão, de Davidson, Putnam e Larson, 2000.)

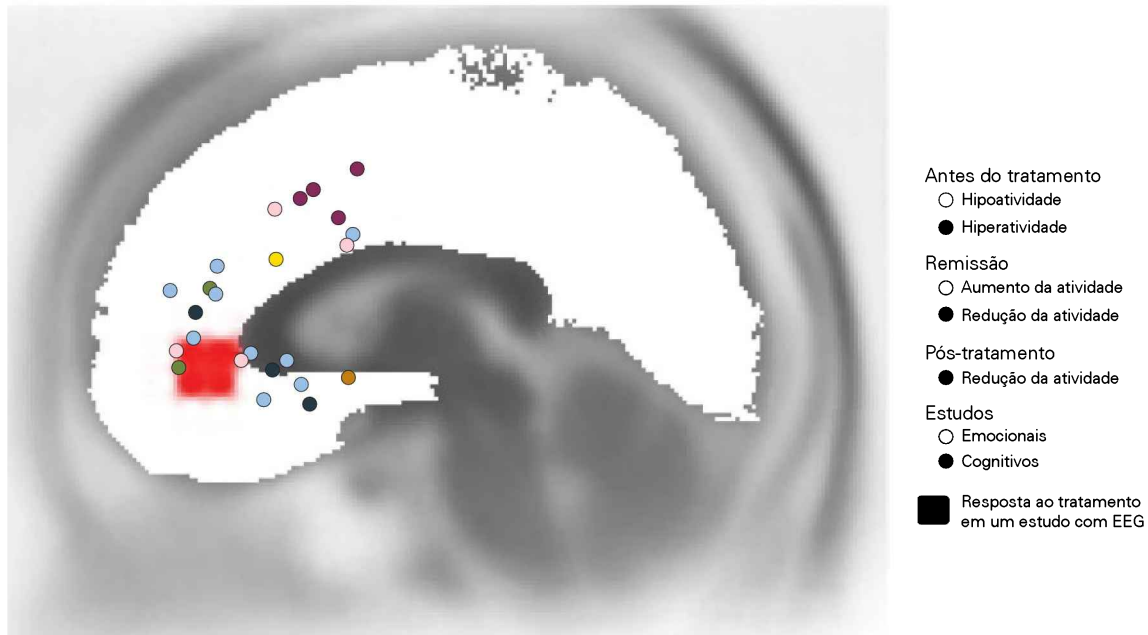



Figura 63-2 Participação do córtex cingulado anterior na depressão. A figura resume os achados de vários estudos que utilizaram imageamento encefálico. Os círculos coloridos mostram os lugares ativados ou desativados antes e após o tratamento de pacientes com depressão. Os **círculos pretos** indicam a hiperatividade antes do tratamento entre os pacientes que responderam ao tratamento; os **círculos verdes** indicam a atividade diminuída após o tratamento naqueles que responderam; os **círculos cor-de-rosa** indicam hipoatividade em indivíduos com depressão; os **círculos amarelos** indicam aumento da atividade em pacientes com remissão da depressão; o único **círculo marrom** indica atividade reduzida em pacientes com remissão da depressão. Também são mostrados estudos envolvendo testes emocionais (**círculos azuis**) e testes cognitivos (**círculos roxos**) em indivíduos sem transtornos psiquiátricos. Uma grande **área vermelha** mostra a localização da resposta ao tratamento, observada em um estudo com eletrencefalograma (EEG) na depressão. (Adaptada, com permissão, de Pizzagalli et al., 2001.)

função específica, bem como à alteração dessa função. Por exemplo, em indivíduos saudáveis, o córtex cingulado anterior é ativado pela experiência de dor, por conflito cognitivo e por erros cometidos durante testes de desempenho. Então, o córtex cingulado anterior pode verificar se um comportamento foi realizado com sucesso para a obtenção de um objetivo, e a percepção de discrepâncias entre objetivos e desfechos pode contribuir para a depressão.

A depressão e o estresse estão inter-relacionados

Em alguns casos, a depressão resulta de uma experiência estressante; por outro lado, a experiência de depressão é por si só estressante. Ainda, a depressão compartilha várias características com o estresse crônico, incluindo mudanças no apetite, no sono e na disposição. Depressão maior e estresse crônico também podem compartilhar alterações

Figura 63-3 Aumento da atividade no córtex cingulado anterior prediz responsividade ao tratamento com fármacos antidepressivos. O metabolismo regional cerebral de glicose foi avaliado por tomografia por emissão de pósitrons (PET) como um índice de atividade cerebral. Pacientes deprimidos com metabolismo elevado na porção rostral do córtex cingulado anterior apresentam melhores respostas ao tratamento com antidepressivos que pacientes sem essa ativação. Portanto, o aumento no metabolismo do córtex cingulado pode representar uma resposta adaptativa à depressão que prevê a resposta aos antidepressivos. (Reproduzida, com permissão, de Mayberg et al., 1997.)

bioquímicas, como a atividade persistente do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (Figura 63-4).

Em indivíduos deprimidos, a produção diária de cortisol, um hormônio glicocorticoide liberado durante o estresse, e a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotrophin-releasing hormone*) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, de *adrenocorticotrophic hormone*) também podem estar elevadas. Um aumento *transitório* na secreção de cortisol, como ocorre no estresse agudo, suprime o sistema imunitário (preservando a energia e atrasando o processo inflamatório que pode inibir a resposta de luta ou fuga), altera o metabolismo para um estado catabólico (disponibilizando energia para combater a causa do estresse), aumenta os níveis energéticos, aguça a cognição e pode aumentar a confiança. Entretanto, o aumento *crônico* da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode contribuir para os sintomas da depressão. Por exemplo, pessoas com síndrome de Cushing (nas quais um tumor na hipófise aumenta a secreção de ACTH, levando a um excesso de secreção de cortisol) frequentemente apresentam depressão e insônia.

Mecanismos de retroalimentação dentro do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal normalmente permitem que o cortisol (ou glicocorticoides administrados exogenamente) iniba a secreção de CRH e ACTH e, dessa forma, suprima a síntese e a secreção adicional de cortisol. Em cerca de metade das pessoas com depressão maior, esse sistema de retroalimentação está comprometido, e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal torna-se resistente à supressão, mesmo por potentes glicocorticoides sintéticos, como a dexametasona. Embora possam ser facilmente medidas, essas anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal não são suficientemente sensíveis e específicas como teste diagnóstico para a depressão. Contudo, a observação de anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal sugere que respostas alteradas ao estresse sejam um componente importante na depressão em uma grande proporção das pessoas com esse transtorno.

Uma vez que pacientes com episódios recorrentes de depressão apresentam uma redução no volume do hipocampo, como observado acima, é possível que o aumento da secreção de cortisol seja a causa. Duas teorias foram propostas para explicar como a depressão pode levar à atrofia hipocampal. Uma teoria propõe que o aumento persistente dos níveis de glicocorticoides pode causar dano aos neurônios, possivelmente tornando-os mais suscetíveis à excitotoxicidade glutamatérgica (ver Capítulo 43). A outra teoria sugere que os níveis elevados de cortisol, ou outro aspecto associado ao estresse crônico, suprimam a neurogênese (formação de novos neurônios), resultando em uma redução da produção de células e, consequentemente, em um hipocampo menor.

Em muitos animais, bem como em seres humanos, células granulares novas dentro do giro denteado do hipocampo são produzidas durante a vida adulta. Em roedores, esses neurônios novos são incorporados nos circuitos neurais. Experiências aversivas ou estressantes, bem como os glicocorticoides, inibem a proliferação desses precursores das células granulares e, portanto, suprimem a taxa normal de neurogênese no hipocampo. Por outro lado, antidepressivos, incluindo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, aumentam a taxa de neurogênese. Assim, a depressão pode levar à atrofia hipocampal pela inibição da neurogênese; por sua vez, o antidepressivo pode reverter esse quadro, por tratar a depressão (diminuindo o estresse) e possivelmente por estimular diretamente a neurogênese (por mecanismos que ainda não são bem entendidos).

As anormalidades hipocampais e hipotalâmicas podem contribuir para os sintomas de depressão e influenciar seu curso. A secreção hipotalâmica de CRH é controlada pela via excitatória da amígdala e pela via inibitória do hi-

Figura 63-4 **Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.** Os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo sintetizam e liberam o hormônio liberador de corticotrofina (**CRH**, de *corticotropin-releasing hormone*), o principal hormônio regulador dessa cascata. A secreção do CRH exibe ritmo circadiano, ao qual se sobrepõem os efeitos do estresse. As fibras excitatórias da amígdala transmitem as informações relacionadas ao estresse e ativam a biossíntese e a secreção de CRH; as fibras inibitórias vêm do hipocampo. O CRH entra no sistema porta hipofisário e estimula as células corticotróficas da adeno-hipófise. Essas células sintetizam e liberam no sistema circulatório o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que induz o córtex da suprarrenal a liberar glicocorticoides. Em seres humanos, o principal glicocorticoide é o cortisol; em roedores, é a corticosterona. Tanto o cortisol quanto os glicocorticoides sintéticos, como a dexametasona, atuam na hipófise e no hipotálamo inibindo a liberação de ACTH e CRH, respectivamente. (Adaptada, com permissão, de Nestler, Hyman e Malenka, 2009.)

pocampo. Danos hipocampais podem conduzir a um círculo vicioso, uma vez que a perda do controle inibitório da secreção do CRH pode resultar em uma maior secreção de cortisol e, consequentemente, em uma atrofia hipocampal adicional. De fato, pacientes depressivos podem apresentar prejuízos de memória, os quais podem estar relacionados à disfunção hipocampal por si só ou em conjunto com alterações nas funções executivas que envolvem o córtex pré-frontal, como falhas nos mecanismos de atenção durante o aprendizado.

A depressão maior pode ser tratada efetivamente

Três tipos de tratamento são efetivos para o transtorno de depressão maior: fármacos antidepressivos, psicoterapia cognitivo-comportamental e terapia eletroconvulsiva.

Os fármacos antidepressivos têm como alvo sistemas neurais monoaminérgicos

O tratamento mais amplamente usado para a depressão é a administração de fármacos antidepressivos que atuam nos sistemas monoaminérgicos no sistema nervoso central. As monoaminas – serotonina, noradrenalina e dopamina – são sintetizadas em pequenos núcleos de neurônios no tronco encefálico (ver Figura 46-2). Núcleos serotonérgicos e noradrenérgicos estão concentrados no tronco encefálico caudal (Figuras 63-5 e 63-6). A maior parte da dopamina é sintetizada em regiões mais rostrais, na substância negra e na área tegmentar ventral no mesencéfalo (ver Figura 46-2E). Cada núcleo monoaminérgico projeta-se amplamente para todo o cérebro; os axônios serotonérgicos e noradrenérgicos também emitem projeções descendentes para a medula espinal. Essa conectividade disseminada permite aos neurônios monoaminérgicos produzir respostas coordenadas e influenciar funções como alerta, atenção, vigília, motivação e outros estados cognitivos e emocionais, os quais envolvem múltiplas regiões encefálicas.

Serotonina, noradrenalina e dopamina são sintetizadas a partir de um aminoácido precursor, podendo tanto ser armazenadas em vesículas sinápticas para liberação (ver Capítulo 12) quanto ser metabolizadas pela enzima monoaminoxidase (MAO), a qual se encontra associada à membrana externa da mitocôndria. Após liberados na fenda sináptica, esses neurotransmissores ligam-se aos receptores ou são recaptados pelos transportadores específicos localizados na membrana pré-sináptica.

A serotonina e a noradrenalina possuem uma variedade de receptores nos terminais pré-sinápticos, bem como nos alvos celulares pós-sinápticos. Há pelo menos

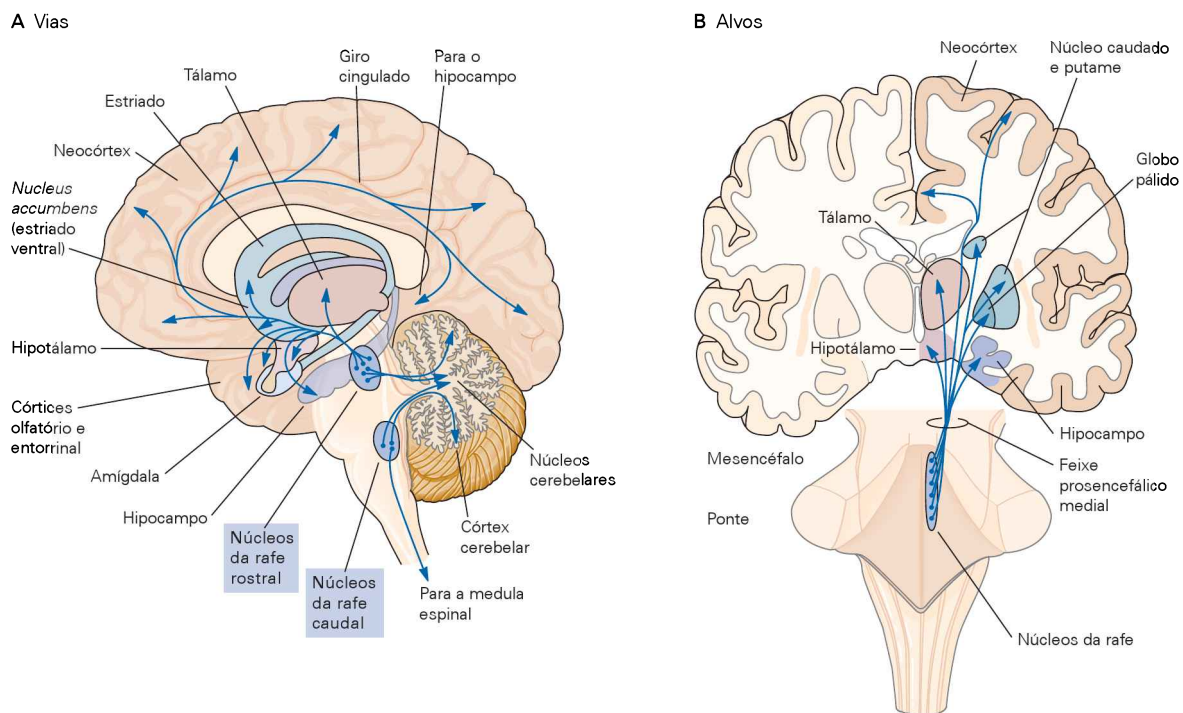



Figura 63-5 O principal sistema serotonérgico do encéfalo origina-se nos núcleos da rafe do tronco encefálico. A serotonina é sintetizada em um grupo de núcleos no tronco encefálico chamados de núcleos da rafe. Esses neurônios projetam-se para todo o neuroeixo, atingindo tanto o prosencéfalo como a medula espinal. As projeções serotonérgicas são as mais maciças e difusas do sistema monoaminérgico. Um simples neurônio serotonérgico projeta-se para centenas de neurônios. (Adaptada, com permissão, de Heimer, 1995.)

A. Uma visão sagital do encéfalo ilustrando os núcleos da rafe. No encéfalo, estes núcleos formam uma coleção bastante contínua de grupos de células próximas da linha média do tronco encefálico e estendendo-se ao longo da sua extensão. A figura faz uma distinção entre os grupos rostrais e caudais. Os núcleos da rafe rostral projetam-se para uma grande quantidade de estruturas no prosencéfalo.

B. Esta visão coronal do encéfalo ilustra algumas das principais estruturas que recebem projeções dos neurônios serotonérgicos dos núcleos da rafe.

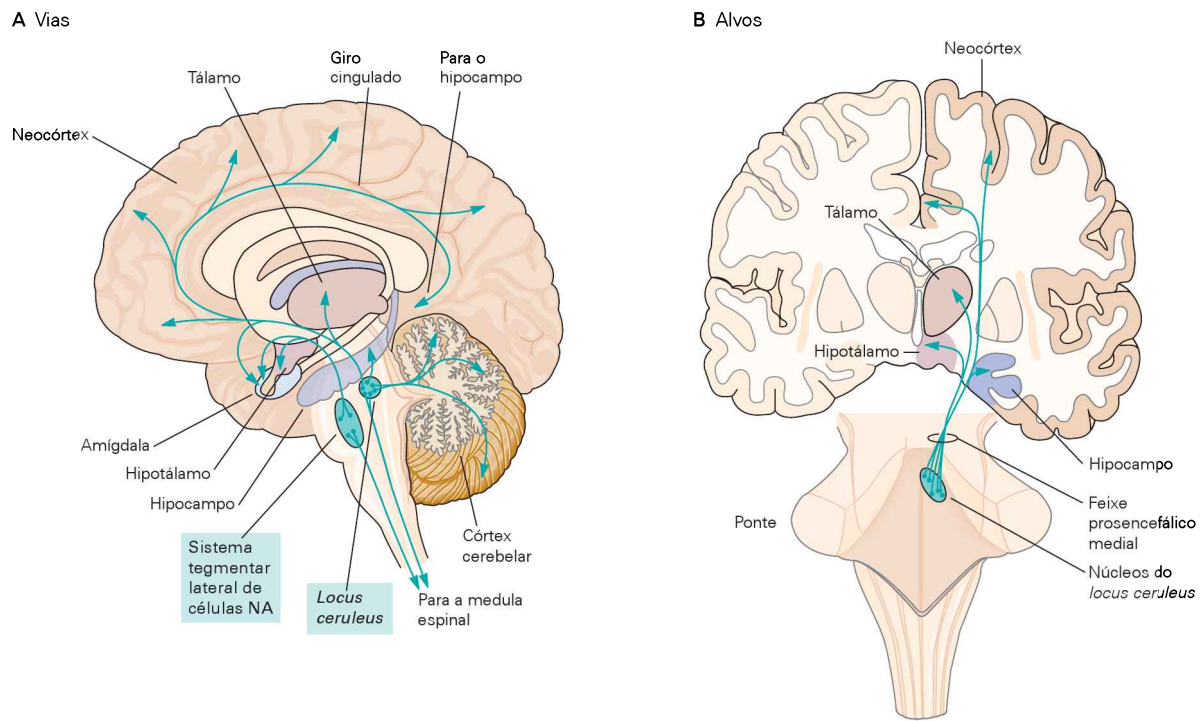



Figura 63-6 As principais projeções do sistema noradrenérgico para o prosencéfalo originam-se no *locus ceruleus*. (Adaptada, com permissão, de Heimer, 1995.)

A. A noradrenalina é sintetizada em vários núcleos no tronco encefálico, o maior deles sendo o núcleo do *locus ceruleus*, um núcleo pigmentado localizado logo abaixo do soalho do quarto ventrículo na ponte rostrolateral. A visão sagital medial demonstra o percurso das principais vias noradrenérgicas do *locus ceruleus* e do tegmento lateral do tronco encefálico. Os axônios do *locus ceruleus* projetam-se rostralmente para o prosencéfalo, o cerebelo e a medula espinal; os axônios dos núcleos noradrenérgicos no tegmento lateral do tronco encefálico projetam-se para a medula espinal, o hipotálamo, a amígdala e o prosencéfalo ventral.

B. A secção coronal mostra os principais alvos dos neurônios do *locus ceruleus*.

14 tipos distintos de receptores serotonérgicos em seres humanos, divididos em sete classes principais, denominadas 5-HT_1 até 5-HT_7 (Tabela 63-3). Os receptores de noradrenalina podem ser divididos em duas classes principais, os receptores adrenérgicos do tipo α e β, com múltiplos subtipos (Tabela 63-4). Com exceção dos receptores 5-HT_3, a serotonina, a noradrenalina e a dopamina ligam-se em receptores acoplados à proteína G que iniciam cascatas de sinalização, promovendo alterações de longo prazo nas respostas dos neurônios pós-sinápticos. Acredita-se que os fármacos antidepressivos sejam capazes de alterar a responsividade do encéfalo a diversos estímulos

Tabela 63-3 Receptores de serotonina

Receptor	Proteína G	Localização no encéfalo
5-HT_{1A}	$G_{i/o}$	Córtex cerebral, hipocampo, septo, amígdala, rafe dorsal
5-HT_{1B}	$G_{i/o}$	Substância negra, núcleos da base
5-HT_{1D}	$G_{i/o}$	Substância negra, estriado, *nucleus accumbens*, hipocampo
5-HT_{1E}	$G_{i/o}$	Córtex cerebral, rafe dorsal, hipocampo
5-HT_{1F}	$G_{i/o}$	Córtex cerebral, rafe dorsal, hipocampo
5-HT_{2A}	$G_{q/11}$	Córtex cerebral, núcleos da base
5-HT_{2B}	$G_{q/11}$	Não expresso no encéfalo
5-HT_{2C}	$G_{q/11}$	Núcleos da base, substância negra, hipocampo
5-HT_3	Canal ativado por ligante	Córtex cerebral, hipocampo, tronco encefálico, medula espinal
5-HT_4	G_s	Estriado, *nucleus accumbens*, hipocampo
5-HT_{5A}	G_s	Córtex cerebral, hipocampo, cerebelo
5-HT_{5B}	Desconhecida	Córtex cerebral, hipocampo, cerebelo
5-HT_6	G_s	Córtex cerebral, estriado, tubérculo olfatório, hipocampo
5-HT_7	G_s	Córtex cerebral, hipotálamo, tálamo

Tabela 63-4 Receptores de noradrenalina

Receptor	Proteína G	Localização no encéfalo
α_{1A}	$G_{q/11}$	Córtex cerebral, hipocampo
α_{1B}	$G_{q/11}$	Córtex cerebral, tronco encefálico
α_{1D}	$G_{q/11}$	Não expresso no encéfalo
α_{2A}	$G_{i/o}$	Córtex cerebral, mesencéfalo, tronco encefálico caudal, medula espinal
α_{2B}	$G_{i/o}$	Diencéfalo
α_{2C}	$G_{i/o}$	Córtex cerebral, núcleos da base, cerebelo, hipocampo
β_1	G_s	Córtex cerebral, núcleos cerebelares, tronco encefálico, medula espinal
β_2	G_s	Hipocampo, córtex piriforme, córtex cerebelar
β_3	$G_s/G_{i/o}$	Não expresso no encéfalo

cognitivos e emocionais por influenciarem direta ou indiretamente os receptores acoplados à proteína G, expressos em um grande número de neurônios.

Os fármacos antidepressivos mais amplamente usados pertencem a vários grupos, os quais atuam no sistema monoaminérgico de diferentes maneiras (Figura 63-7). Os *inibidores da monoaminoxidase*, como a fenelzina e a tranilcipromina, foram os primeiros antidepressivos eficazes. Eles são amplamente eficazes no controle tanto da depressão quanto da ansiedade, mas raramente são usados hoje em dia devido a seus efeitos adversos. Os inibidores da MAO podem exercer seus efeitos na depressão ao impedirem que a MAO degrade a noradrenalina, a serotonina ou a dopamina nos terminais pré-sinápticos; assim, promovem uma disponibilidade extra de neurotransmissores para armazenamento em vesículas e posterior liberação.

Duas formas da MAO, tipo A e B, estão presentes no encéfalo. A MAO do tipo A também foi encontrada no intestino e no fígado, onde cataboliza as aminas bioativas que estão presentes nos alimentos. Inibidores da MAO-A permitem que aminas bioativas provenientes de alimentos, como a tiramina, entrem na corrente sanguínea com elevadas concentrações dessas aminas, como os queijos maturados. As aminas são captadas pelos neurônios do sistema simpático por transportadores, deslocando as monoaminas endógenas. Esse processo pode promover uma liberação abundante de noradrenalina e adrenalina, resultando em uma grave elevação na pressão arterial. Portanto, os inibidores não seletivos da MAO-A e da MAO-B ou somente da MAO-A, que têm sido amplamente utilizados como antidepressivos, exigem que os pacientes evitem alimentos com altos conteúdos de monoaminas. Um inibidor seletivo da MAO-B, a selegilina, que vem sendo utilizado para tratar doença de Parkinson, recentemente teve sua efetividade comprovada no tratamento da depressão. Contudo, as doses empregadas para tratar a depressão, que são maiores que as usadas na doença de Parkinson, acabam fazendo com que esse fármaco perca sua seletividade.

Os *antidepressivos tricíclicos*, como a imipramina, a amitriptilina e a desipramina, inibem os transportadores da noradrenalina ou da serotonina, ou ambos. Esses fármacos são efetivos no tratamento da depressão e em muitos transtornos de ansiedade. Porém, eles também bloqueiam muitos receptores de outros neurotransmissores, como os receptores muscarínicos de acetilcolina, H-1 da histamina e α_1 noradrenérgico, promovendo efeitos secundários, como boca seca, sonolência, retenção de urina e hipotensão postural, os quais limitam seu uso. Outros fármacos mais recentes, como a venlafaxina e a duloxetina, também bloqueiam a recaptação de noradrenalina e serotonina, porém não apresentam estrutura química semelhante a dos tricíclicos e, até o momento, não foram observadas interações indesejadas com os outros receptores.

Os *inibidores seletivos da recaptação de serotonina*, como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina, são amplamente usados. Como seu nome sugere, eles inibem seletivamente a recaptação de serotonina. Eles também são efetivos no tratamento da depressão maior, de muitos transtornos de ansiedade e, em doses maiores, do transtorno obsessivo--compulsivo.

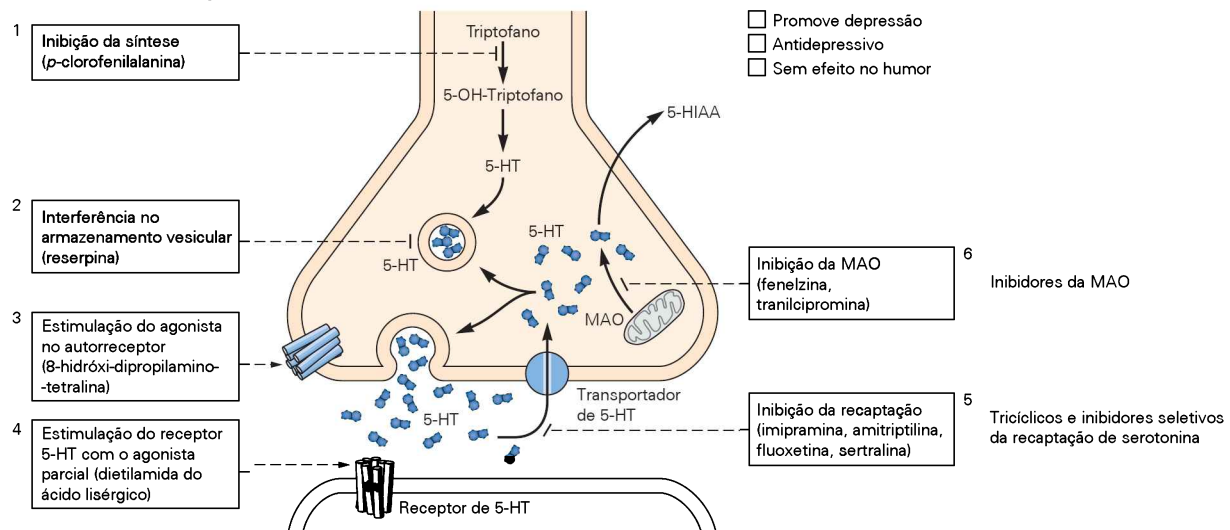
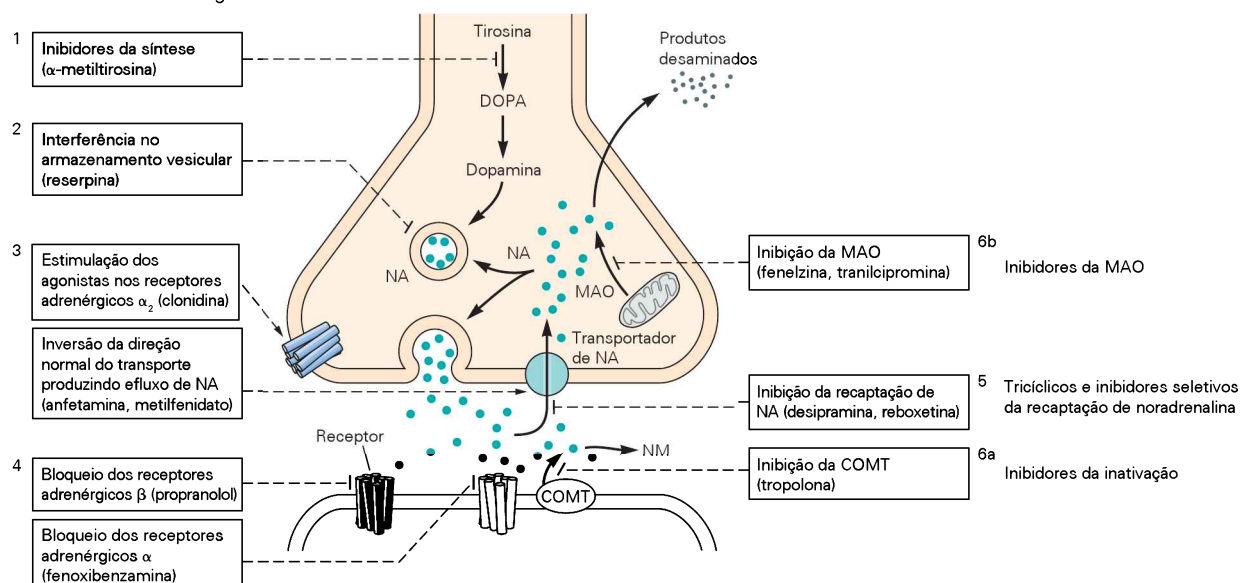
Além da participação no tratamento farmacológico dos transtornos do humor, os neurotransmissores monoaminérgicos também possuem um papel na patogênese desses transtornos. Contudo, muito da evidência para tal relação veio das ações dos próprios antidepressivos. Uma vez que o tratamento efetivo pode exercer seus efeitos benéficos indiretamente, o papel das monoaminas na patogênese dos transtornos ainda é desconhecido.

O interesse nas monoaminas começou na década de 1950, quando foi observado que a reserpina proveniente do arbusto da Rauwolfia, ao ser usada para tratar hipertensão, induzia depressão em cerca de 15% das pessoas que recebiam o tratamento. A reserpina inibe a captação de noradrenalina, serotonina e dopamina pelas vesículas dos neurônios pré-sinápticos, o que provoca depleção desses neurotransmissores no encéfalo. Como resultado, os neurotransmissores permanecem no citoplasma, onde são degradados pela MAO. Em uma descoberta serendípica (acidental), a iproniazida, um fármaco desenvolvido inicialmente para tratar tuberculose, apresentou propriedades antidepressivas. Devido a seus efeitos adversos, a iproniazida não é mais usada, contudo serviu como protótipo para os inibidores da MAO.

Dessa forma, a depressão pode ser induzida pela reserpina, a qual depleta as monoaminas, e pode ser amenizada pelos inibidores da MAO, os quais protegem as monoaminas da degradação. Nesse contexto, surgiu a ideia de que a depressão esteja relacionada com a redução na disponibilidade das monoaminas. Além disso, foi descoberto que os antidepressivos tricíclicos prolongam a ação da noradrenalina e da serotonina liberadas nas sinapses, pois bloqueiam a captação desses neurotransmissores. Essas observações

levaram à hipótese de que a depressão advenha de uma deficiência da transmissão sináptica monoaminérgica e que a efetividade clínica dos antidepressivos resulte do aumento da disponibilidade de monoaminas nas sinapses.

O principal ponto fraco dessa hipótese surgiu das observações mostrando que a ação inibitória dos antidepressivos sobre a captação de monoaminas, ou sobre a MAO, é rápida e ocorre já durante a primeira dose do medicamento. Entretanto, várias semanas de tratamento são necessárias para que a redução dos sintomas clínicos da depressão seja observada. A tentativa de explicar esse atraso promoveu diversas ideias. O aumento da transmissão sináptica serotonérgica e noradrenérgica estimula um grande número de receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos e ativa vias de sinalização a jusante, algumas das quais induzem a expressão de genes e, por fim, a síntese de proteínas. Uma hipótese geral é que, ao longo das semanas, novas proteínas sintetizadas alterem a responsividade dos neurônios ou a remodelação das conexões sinápticas de modo que os sintomas depressivos comecem a diminuir. Entretanto, essa hipótese ainda não apresenta evidências suficientes que possam sugerir quais genes ou proteínas são os responsáveis por esses efeitos, bem como em que célula ou circuitos eles estão exercendo suas ações. Um mecanismo descoberto recentemente pelo qual os antidepressivos regulam a expressão de genes mostra que esses fármacos podem modificar covalentemente histonas e, como consequência, a conformação da cromatina. Esse tipo de mecanismo pode também contribuir para que as ações dos antidepressivos persistam mesmo após o tratamento ser finalizado.

Outra hipótese tem como base a observação, descrita anteriormente, de que fármacos antidepressivos aumentam a taxa de neurogênese no giro denteado da formação

hipocampal. Segundo essa hipótese, o atraso nas respostas dos antidepressivos é devido ao lento desenvolvimento de novos neurônios e sua incorporação dentro dos circuitos. Alguns experimentos sugerem que a inibição da neurogênese bloqueie a ação dos antidepressivos em alguns modelos animais de estresse. Já outros experimentos indicam que, mesmo que a neurogênese hipocampal desempenhe um papel na ação dos antidepressivos, ela não é absolutamente necessária.

O início lento dos efeitos dos fármacos antidepressivos não é apenas um enigma científico, sendo também um problema clínico sério. Enquanto aguardam a melhora de seus sintomas, os pacientes podem sentir-se frustrados, e uma pequena minoria pode apresentar um aumento de pensamentos ou atos suicidas. A busca por fármacos com ação antidepressiva rápida revelou recentemente que uma única dose intravenosa de cetamina, um bloqueador dos receptores de glutamato do tipo NMDA, produz um

Figura 63-7 (Página ao lado) Ação dos fármacos antidepressivos nas sinapses serotonérgicas e noradrenérgicas. A figura mostra as porções pré e pós-sinápticas das sinapses serotonérgicas e noradrenérgicas. A serotonina e a noradrenalina são sintetizadas a partir de aminoácidos precursores por cascatas enzimáticas. Os neurotransmissores são armazenados em vesículas sinápticas; neurotransmissores livres no citoplasma são metabolizados pela monoaminoxidase, uma enzima que está associada às mitocôndrias encontradas nos terminais pré-sinápticos. Quando liberadas, a serotonina e a noradrenalina interagem com vários tipos de receptores pré e pós-sinápticos (ver Tabelas 63-3 e 63-4). Cada neurotransmissor é retirado da fenda sináptica por um transportador específico. Os transportadores de serotonina e noradrenalina e a enzima monoaminoxidase são alvos de fármacos antidepressivos.

A. Importantes sítios de ação de fármacos nas sinapses serotonérgicas. Nem todas as ações descritas são mostradas na figura.

1. *Síntese enzimática. A p*-clorofenilalanina inibe a triptofano-hidroxilase, enzima limitante da velocidade de síntese, a qual inicia a cascata que converte o triptofano em 5-OH-triptofano, o precursor da 5-hidroxitriptamina (**5-HT**, serotonina).

2. *Armazenamento.* Reserpina e tetrabenazina interferem no transporte de serotonina e catecolaminas para as vesículas sinápticas pelo bloqueio do transportador vesicular de monoaminas, $VMAT_2$. A serotonina citoplasmática é degradada (ver A.6. a seguir), e os neurotransmissores nos neurônios são depletados. A reserpina foi usada como um fármaco anti-hipertensivo, porém normalmente induzia depressão como efeito adverso.

3. *Receptores pré-sinápticos.* Os agonistas dos receptores pré-sinápticos promovem retroalimentação negativa na síntese ou na liberação dos neurotransmissores. O agonista 8-hidróxi-dipropilamino-tetralina (8-OH-DPAT) liga-se aos receptores $5\text{-}HT_{1A}$. Os fármacos triptanos para o tratamento da enxaqueca (p. ex., sumatriptano) são agonistas dos receptores $5\text{-}HT_{1D}$.

4. *Receptores pós-sinápticos.* A droga alucinogênica dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um agonista parcial dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$ dos neurônios serotonérgicos pós-sinápticos. Fármacos antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona e a olanzapina, são antagonistas dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$ e, adicionalmente, bloqueiam os receptores D_2 da dopamina. O composto antiemético ondansetrona é um antagonista dos receptores $5\text{-}HT_3$, o único receptor de monoaminas que é um canal iônico ativado por ligantes. Seu sítio de ação encontra-se no bulbo.

5. *Recaptação.* Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina, são bloqueadores seletivos dos transportadores de serotonina. Os fármacos tricíclicos possuem ação mista; alguns, como a clomipramina, são relativamente seletivos para os transportadores de serotonina. Os bloqueadores da captação aumentam a concentração sináptica de serotonina. A anfetamina entra em neurônios monoaminérgicos através dos transportadores de recaptação das monoaminas e interage com os transportadores vesiculares, nas vesículas sinápticas, ativando a liberação dos neurotransmissores para o citoplasma. O neurotransmissor é então bombeado para fora do neurônio, para as sinapses, pela atividade reversa dos transportadores de captação.

6. *Degradação.* A fenelzina e a tranilcipromina, ambas efetivas no tratamento da depressão e do transtorno de pânico, inibem a monoaminoxidase A e B (MAO-A e MAO-B). A moclobemida, efetiva contra a depressão, é um fármaco seletivo para a MAO-A. A selegilina, usada no tratamento da doença de Parkinson, é seletiva em baixas doses para a MAO-B (5-HIAA, ácido 5-hidroxindolacético).

B. Importantes sítios de ação de fármacos nas sinapses noradrenérgicas.

1. *Síntese enzimática.* O inibidor competitivo α-metiltirosina bloqueia a reação catalisada pela enzima tirosina-hidroxilase, que converte tirosina em DOPA. Um derivado do ditiocarbamato, FLA 63 (não mostrado), inibe a reação que converte DOPA em dopamina.

2. *Armazenamento.* Reserpina e tetrabenazina interferem no transporte de noradrenalina, dopamina e serotonina para a vesícula sináptica pelo bloqueio do transportador vesicular de monoaminas, $VMAT_2$. O neurotransmissor citoplasmático é degradado (ver A.6. a seguir) e, assim, os neurotransmissores nos neurônios são depletados.

3. *Receptores pré-sinápticos.* Os agonistas dos receptores pré-sinápticos promovem retroalimentação negativa na síntese ou na liberação dos neurotransmissores. A clonidina é um agonista dos receptores adrenérgicos α_2, os quais inibem a liberação de noradrenalina (**NA**). Esse fármaco é ansiolítico, possui efeito sedativo e também é usado no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Ioimbina é um antagonista dos receptores adrenérgicos α_2 e induz ansiedade.

4. *Receptores pós-sinápticos.* Propranolol é um antagonista dos receptores adrenérgicos β_2 que bloqueia muitos efeitos do sistema nervoso simpático. Esse fármaco é usado para tratar alguns tipos de doenças cardiovasculares, mas geralmente é usado para reduzir a ansiedade durante situações de exposição ao público. A fenoxibenzamina é um agonista dos receptores adrenérgicos α.

5. *Recaptação.* Certos antidepressivos tricíclicos, como a desipramina, e novos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, como a reboxetina, são bloqueadores seletivos dos transportadores de noradrenalina, aumentando, assim, a noradrenalina sináptica. A anfetamina entra nos neurônios monoaminérgicos através dos transportadores de recaptação das monoaminas e interage com os transportadores vesiculares, nas vesículas sinápticas, ativando a liberação dos neurotransmissores para o citoplasma. O neurotransmissor é então bombeado para fora do neurônio, para as sinapses, pela atividade reversa dos transportadores de captação.

6. *Degradação.* Nos neurônios pós-sinápticos, a tropolona inibe a enzima catecol-*O*-metiltransferase (**COMT**), a qual inativa a noradrenalina (**6a**). Normetanefrina (**NM**) é formada pela ação da COMT sobre a noradrenalina. Nos neurônios pré-sinápticos, a degradação da noradrenalina pela MAO é bloqueada pelos inibidores da MAO fenelzina e tranilcipromina (**6b**), como descrito na Figura 63-5.

efeito antidepressivo em horas e que esse efeito persiste por uma semana. A cetamina foi desenvolvida como um anestésico dissociativo, um fármaco que distancia a pessoa da experiência de seu corpo e produz outras alterações cognitivas. Entretanto, em adultos, ela também pode promover sintomas do tipo psicótico e de euforia, sendo por isso utilizada como droga de abuso por muitos. Um fármaco com todo esse perfil de ação parece não ser muito adequado para tratar depressão, porém as pesquisas têm fornecido novos achados promissores, chamando a atenção dos pesquisadores para a sinalização iniciada pelos receptores NMDA.

De maneira geral, evidências do envolvimento direto das monoaminas na patogênese da depressão permanecem insuficientes. Um grande número de estudos genéticos que tentam relacionar os polimorfismos em genes que influenciam funções serotonérgicas ainda é inconclusivo.

A psicoterapia é efetiva no tratamento da depressão maior

Os tratamentos não farmacológicos também são efetivos no tratamento da depressão maior. Psicoterapias de curta duração com foco em sintomas têm sido desenvolvidas para a depressão e analisadas em testes clínicos. A psicoterapia usada para combater a depressão mais estudada é a terapia cognitivo-comportamental, que é efetiva no tratamento da depressão maior leve e moderada e para o transtorno de distimia. Essa terapia concentra-se na identificação e na correção das interpretações negativas e distorcidas de eventos e pensamentos negativos automáticos, as quais podem iniciar ou perpetuar o humor depressivo (ver Quadro 61-1).

Um desafio importante é entender o que acontece no encéfalo durante as respostas especializadas de aprendizado, como as que ocorrem durante a terapia cognitivo-comportamental. Por exemplo, certas terapias podem alterar a atividade de estruturas cerebrais que se acredita estarem envolvidas com emoções negativas, como a amígdala e o córtex cingulado. O uso de técnicas de neuroimagem para demonstrar tais mudanças pode ao final ajudar a identificar aqueles pacientes que sejam particularmente responsivos à terapia cognitiva e traçar seus progressos terapêuticos, e pode mesmo ser útil no treinamento e fornecendo um suporte biológico para a terapia.

A terapia eletroconvulsiva é um tratamento muito eficaz contra a depressão

Embora ainda evoque imagens negativas no imaginário popular, a terapia eletroconvulsiva (ECT, de *electroconvulsive therapy*) administrada com anestésicos modernos é clinicamente segura e perdura como a intervenção mais eficiente no tratamento agudo de casos graves de depressão maior. Ela também é eficaz em ambas as fases, maníaca e depressiva, do transtorno bipolar. A ECT é usada quando o paciente com depressão maior não responde ao uso de medicação ou quando está muito debilitado para ingerir os medicamentos.

Geralmente, 6 a 8 sessões são administradas, na maioria das vezes em um ambulatório, com os eletrodos instalados unilateralmente. Localizações bilaterais podem ser utilizadas caso eletrodos unilaterais não sejam efetivos. O paciente é anestesiado, e a estimulação elétrica é aplicada nos níveis mais baixos necessários para produzir um registro encefalográfico semelhante a uma convulsão generalizada. O principal efeito adverso do tratamento é um prejuízo de memória temporário, com alguns casos de amnésia retrógrada. A amnésia é minimizada pelo uso de eletrodos unilaterais e níveis baixos de estimulação elétrica. Acredita-se que a ECT aumente a disponibilidade de aminas biogênicas no encéfalo, mas o mecanismo de ação ainda é desconhecido.

Motivados pelo desejo de melhorar o efeito terapêutico da ECT e reduzir seus efeitos colaterais, novos métodos com base em estimulação encefálica em áreas mais restritas vêm sendo explorados. Eles incluem a estimulação profunda do encéfalo (DBS, de *deep brain stimulation*), que envolve a implantação de eletrodos, e a estimulação magnética transcraniana (TMS, de *transcranial magnetic stimulation*).

O transtorno bipolar pode ser tratado com lítio e com vários fármacos inicialmente desenvolvidos como anticonvulsivantes

A descoberta de John Cade, em 1949, de que o lítio é efetivo no tratamento da mania iniciou a era moderna da psicofarmacologia. Em pacientes com transtorno bipolar, o lítio não somente trata os episódios agudos de mania, mas também previne os ciclos recorrentes de mania e depressão. Assim, esse foi o primeiro fármaco "estabilizante de humor". Alguns fármacos desenvolvidos para tratar epilepsia, como o ácido valproico, apresentaram posteriormente bons resultados no tratamento da mania e na prevenção da recorrência dos quadros de mania e depressão.

O mecanismo pelo qual o lítio estabiliza o humor é desconhecido. As duas ideias mais promissoras são fundamentadas na capacidade do lítio de bloquear as enzimas envolvidas em vias de sinalização intracelular. Muitos receptores de diferentes neurotransmissores ativam indiretamente a fosfolipase C pela atividade da proteína G_Q (p. ex., receptores noradrenérgicos α_1, receptores serotonérgicos 5-HT_2 e vários receptores muscarínicos da acetilcolina). A fosfolipase C hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), liberando dois segundos mensageiros (Figura 63-8). O PIP_2 normalmente é sintetizado a partir do inositol livre. Neurônios do sistema nervoso central não podem obter inositol livre do plasma, por causa da barreira hematencefálica. Sendo assim, os neurônios devem reciclar o inositol, o que requer a geração de fosfatos de inositol pela hidrólise do fosfatidilinositol, ou sintetizá-lo a partir da glicose-6-fosfato, um intermediário da glicólise.

O lítio inibe várias fosfatases de inositol, inclusive a inositol-monofosfato-fosfatase, a qual é crítica para a síntese dos segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) (Figura 63-8). Como resultado, o lítio parece limitar a capacidade dos neurônios de sintetizar precursores de segundos mensageiros e, dessa forma, diminui a capacidade dos neurônios de disparar em frequências elevadas. Alternativamente, o esgotamento do inositol pode alterar a expressão de genes que, por sua vez, modificam propriedades de resposta de neurônios críticos.

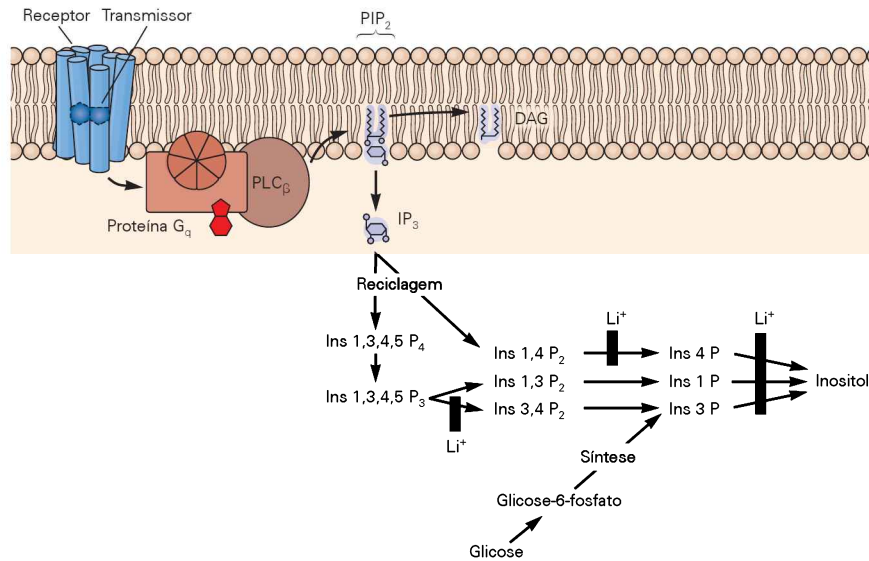



Figura 63-8 Ação do lítio na via do fosfatidilinositol. Os receptores de vários neurotransmissores estão acoplados à proteína G_q (ver Tabelas 63-3 e 63-4) e ativam a fosfolipase C_β, a qual hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (**PIP_2**) para produzir dois segundos mensageiros, o diacilglicerol (**DAG**) e o inositol 1,4,5-trifosfato (**IP_3**). O IP_3 libera Ca^{2+} dos estoques intracelulares e subsequentemente é metabolizado em diferentes produtos para não participar mais da transdução de sinal dos neurônios, como o inositol-1,3,4,5-tetrafosfato (**Ins 1,3,4,5 P_4**). Todos os metabólitos resultam em diversos inositol-monofosfatos, os quais são metabolizados pela inositol-monofosfato-fosfatase, uma enzima que é inibida por doses terapêuticas de lítio (Li^+). A síntese de novo do inositol a partir da glicose-6-fosfato também pode passar por um inositol-monofosfato intermediário. Dessa forma, na presença do lítio, os monofosfatos derivados da reciclagem do segundo mensageiro ou provenientes da síntese de novo não podem ser desfosforilados para produzir inositol livre. Isso pode inibir a capacidade da célula de regenerar o PIP_2 e, assim, a cascata de segundo mensageiro. (Reproduzida, com permissão, de Nestler, Hyman e Malenka, 2009.)

A segunda ideia de como o lítio estabiliza o humor surgiu da observação de que o lítio inibe a glicogênio-sintase-quinase tipo 3 (GSK3), uma importante enzima na via de sinalização de Wnt (Figura 63-9). A via de sinalização de Wnt desempenha uma notável função no encéfalo durante o desenvolvimento (ver Capítulo 53). De que modo a inibição dessa via poderia promover o tratamento da mania ainda não foi determinado.

O ácido valproico é um anticonvulsivante que também estabiliza o humor. Ele parece facilitar a ação do GABA (ácido γ-aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório do encéfalo, possivelmente por aumentar a liberação desse neurotransmissor. O mecanismo pelo qual esse anticonvulsivante poderia tratar o transtorno bipolar ou, ainda, se esse mecanismo é semelhante ao do lítio são questões interessantes, mas ainda sem resposta.

Seja qual for o mecanismo molecular do lítio ou dos anticonvulsivantes, parece provável que os estabilizadores de humor atenuem a dinâmica dos sistemas que regulam o humor. O humor é regulado pelo ambiente externo, bem como por fatores internos, nos quais estão incluídos os níveis hormonais, os moduladores imunológicos e o controle dos ritmos circadianos (p. ex., os sistemas serotonérgicos e noradrenérgicos mostram variações ao longo do dia relacionadas ao ciclo sono-vigília). A junção desses sistemas é complexa e envolve interações dinâmicas que ainda são pouco compreendidas. O conhecimento dessas interações pode permitir uma visão sobre os mecanismos envolvidos na patologia do transtorno bipolar.

Os transtornos de ansiedade resultam de uma regulação anormal do medo

O medo é uma complexa resposta psicológica, comportamental, cognitiva e, em seres humanos, subjetiva que ocorre mediante um estímulo ameaçador. Ele envolve uma resposta adaptativa a uma ameaça real e normalmente é transitório. A ansiedade é uma resposta de longa duração aos indícios de perigo que podem ser sinalizados tanto por circunstâncias imediatas, que apresentam sinais bem definidos de perigo, quanto por indicações vagas de eventos mal definidos, nos quais se acredita que possam haver consequências que prejudiquem o indivíduo.

A ansiedade pode ser altamente adaptativa; o alerta, a vigilância e a preparação física aumentam a possibilidade de sobrevivência em situações perigosas. Entretanto, devido à falta de sinais claros de segurança em muitas situações, a ansiedade pode persistir. Quando ela perdura além do risco real, ou quando evoca uma resposta exacerbada mediante uma possível ameaça, pode gerar angústia e torna-se incapacitante. A ansiedade é um sintoma central em vários transtornos psiquiátricos. Nos Estados Unidos, 28,5% da população sofrem com um ou mais transtornos de ansiedade ao longo da vida.

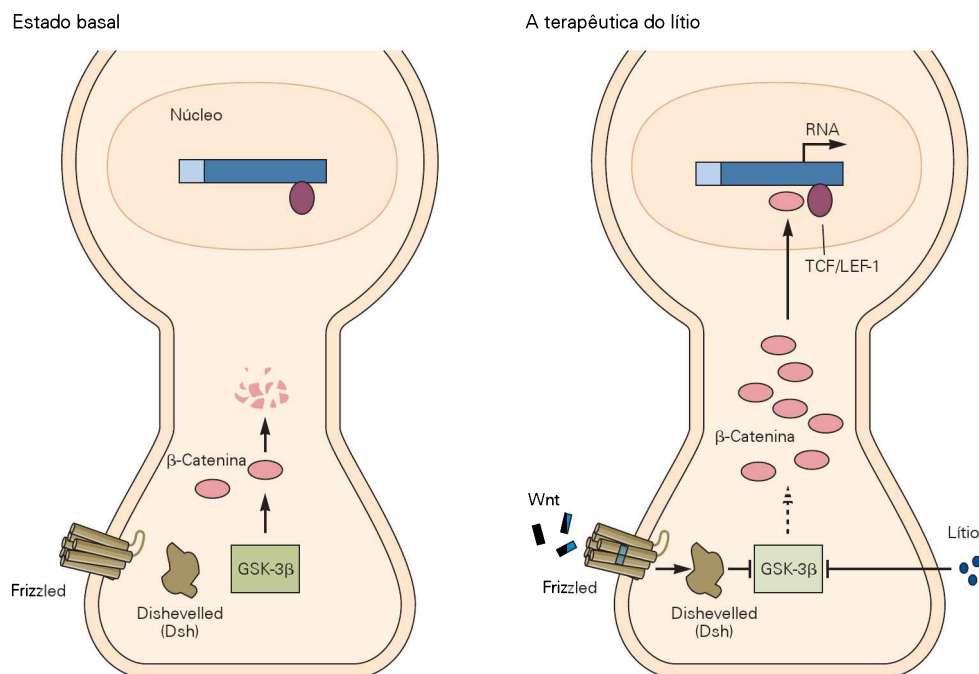



Figura 63-9 O lítio afeta a via de sinalização de Wnt. As proteínas secretórias Wnt estão envolvidas nos processos de proliferação e diferenciação celulares. Inicialmente, essa proteína foi descoberta como uma molécula crítica para o desenvolvimento das asas da *Drosophila*, tendo sido identificada também no encéfalo de mamíferos. Wnt liga-se aos receptores da família de Frizzled, iniciando uma cascata de sinalização para o núcleo que envolve a proteína citoplasmática Dishevelled (**Dsh**) e a glicogênio-sintase-quinase-3β (**GSK-3β**). A fosforilação pela GSK-3β causa a degradação de outra proteína, a β-catenina (painel à esquerda). A GSK-3β é inibida quando a Wnt se liga a Frizzled ou quando o lítio está presente em concentrações terapêuticas, o que estabiliza a β-catenina (painel à direita). Quando os níveis de β-catenina estão elevados, essa proteína se transloca para o núcleo da célula, onde ativa a expressão de genes por um complexo de transcrição TCF/LEF-1. Não se sabe quais genes podem ser induzidos por essa via para estabilizar o humor. Curiosamente, camundongos nocaute para Dsh exibem alterações nos comportamentos social e de limpeza. (Reproduzida, com permissão, de Nestler, Hyman e Malenka, 2009.)

Os transtornos de ansiedade são distinguíveis um do outro por meio da natureza, da intensidade e do curso temporal dos sintomas, do padrão de transmissão familiar, dos fatores precipitantes, do papel das pistas externas para disparar episódios e do conjunto dos sintomas associados. Em algumas situações, a ansiedade não é motivada por um único estímulo, mas por um acúmulo de situações. Os transtornos de ansiedade categorizados atualmente são o transtorno do pânico, o transtorno do estresse pós-traumático, o transtorno generalizado de ansiedade, o transtorno de ansiedade social (também chamado de fobia social), as fobias simples e o transtorno obsessivo-compulsivo.

Transtorno do pânico. O sintoma principal do transtorno do pânico é um ataque inesperado de pânico, que consiste em um período distinto de medo intenso acompanhado por sintomas somáticos como palpitação, dificuldade de respirar, sudorese, parestesia, tontura e um medo muito forte de perder o controle ou de morrer (Tabela 63-5). O transtorno do pânico é diagnosticado quando os ataques de pânico são recorrentes e geram uma ansiedade antecipatória sobre futuros ataques. As pessoas com transtorno do pânico podem restringir progressivamente suas vidas, pois passam a evitar situações ou lugares nos quais o ataque ocorre, ou ainda de onde não possam escapar caso um ataque ocorra. É comum que pacientes evitem multidões, pontes e elevadores; alguns indivíduos eventualmente deixam de sair de casa. A fobia de estar em espaços abertos ou no meio de uma multidão é chamada de *agorafobia*.

Transtorno do estresse pós-traumático. O transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) segue uma experiência grave de perigo ou dano. Primeiramente identificado em

Tabela 63-5 Sintomas de um ataque de pânico

Um período limitado de medo intenso ou desconforto com quatro (ou mais) dos seguintes sintomas, que surgem abruptamente e alcançam um pico dentro 10 minutos:
Palpitação, aceleração na frequência cardíaca
Sudorese
Tremores ou agitação
Sensação de falta de ar ou sufocamento
Sensação de asfixia
Dor no peito ou desconforto
Náusea ou desconforto abdominal
Sensação de tontura, instabilidade ou desmaio
Sensação de irrealidade ou despersonificação (sensação de estar fora do corpo)
Medo de perder o controle ou de enlouquecer
Medo de morrer
Parestesias (sensação de entorpecimento ou formigamento)
Calafrios ou ondas de calor

soldados durante a primeira guerra mundial após um trauma em combate, também ocorre em civis após traumas, como um assalto violento ou um acidente sério. O TEPT é caracterizado por distanciamento emocional em relação a estímulos comuns. Geralmente, os indivíduos revivem o evento traumático de forma persistente; essas memórias podem ser evocadas por sons, imagens ou odores ligados às circunstâncias em que ocorreu o trauma. Por exemplo, veteranos da guerra do Vietnã com TEPT podem apresentar sintomas intensos ao escutar o som de um helicóptero que sobrevoa a cidade (relembrando o uso frequente de helicópteros nessa guerra). Esse transtorno também é caracterizado por distúrbios do sono, que podem incluir pesadelos, e por um estado de hipervigilância, com respostas de sobressalto exageradas.

Transtorno generalizado de ansiedade. Esse transtorno, com meses de duração, é caracterizado por preocupação e vigilância crônica que não são justificadas pelas circunstâncias. Essa preocupação é acompanhada por alterações fisiológicas, como acentuada ativação do sistema nervoso simpático (evidenciada por aumento da frequência cardíaca) e tensão muscular.

Transtorno de ansiedade social. Nesse transtorno, é característico o medo persistente de situações sociais ou de eventos nos quais o desempenho do indivíduo é avaliado por outros. Os pacientes apresentam um medo intenso de agir de modo que leve a uma humilhação pública. O medo do palco é uma forma de ansiedade social limitada a situações especiais, como falar para um público. Ansiedade social generalizada, como seu nome indica, envolve respostas adversas diante de muitas situações sociais e, portanto, pode tornar-se incapacitante.

Fobia simples. Consiste em medo intenso e excessivo diante de um estímulo específico, como cobras, aranhas ou altura.

Transtorno obsessivo-compulsivo. O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é caracterizado por obsessão (pensamentos intrusivos e não desejados) e compulsão (realização de rituais comportamentais com o objetivo de neutralizar os pensamentos ou as emoções negativas provenientes da obsessão). A pessoa experimenta as obsessões como algo estranho e indesejado. Os níveis de ansiedade encontram-se elevados quando o indivíduo tenta resistir aos impulsos de realizar os rituais compulsivos. Padrões típicos de comportamento incluem lavar repetidamente as mãos para anular o risco de contaminação (algumas vezes durante horas por dia, até provocar lesões na pele) ou checar várias vezes a porta para verificar se está trancada.

Embora a classificação atual dos transtornos psiquiátricos inclua o TOC nos transtornos de ansiedade, estudos familiares e de imagem sugerem que esse transtorno possa compartilhar fatores de risco e alterações no circuito que envolve o estriado com o transtorno de Tourette. O transtorno de Tourette é caracterizado por tiques motores (movimentos rápidos e involuntários), bem como tiques vocais (grunhidos, ruídos e obscenidades), sendo frequentemente acompanhado por sintomas obsessivo-compulsivos. Evidências adicionais de problemas primários em circuitos estriatais e não na amígdala (implicada em transtornos de ansiedade) vêm do estudo da coreia de Sydenham. A coreia de Sydenham é um transtorno do movimento que pode resultar da febre reumática aguda. Curiosamente, muitos pacientes com coreia de Sydenham apresentam sintomas transitórios semelhantes aos do TOC. A coreia de Sydenham resulta da produção de anticorpos contra uma infecção estreptocócica, que se ligam a neurônios no estriado. O TOC pode ser tratado com doses altas de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e psicoterapia, com o objetivo de reduzir os pensamentos intrusivos e os rituais compulsivos.

Os transtornos de ansiedade têm um componente genético

Transtorno do pânico, ansiedade generalizada, fobias e TOC podem aparecer em muitos membros da mesma família. Parentes em primeiro grau de indivíduos com transtorno do pânico possuem um risco maior de apresentar esse transtorno que a população em geral ou que familiares de indivíduos-controle.

Estudos com gêmeos concluíram que o transtorno do pânico, a ansiedade generalizada e, provavelmente, as fobias são definidos em grande parte pelos genes. Estudos com gêmeos também sugerem uma sobreposição de fatores de risco genéticos entre depressão e ansiedade generalizada, o que ajuda a explicar os achados que mostram que esses transtornos frequentemente ocorrem juntos.

Os genes no TEPT parecem atuar de duas formas importantes. Eles influenciam (1) o risco de desenvolver o transtorno após a exposição a eventos traumáticos e (2) a probabilidade de exposição a situações perigosas.

Os modelos animais de medo podem ajudar a esclarecer os transtornos de ansiedade em seres humanos

Em razão de muitas respostas defensivas a estímulos ameaçadores estarem conservadas entre os mamíferos, modelos animais são potencialmente relevantes para os transtornos em seres humanos. Além disso, estímulos que promovem medo e ansiedade podem ser reproduzidos em laboratório, tornando os modelos animais propícios para os estudos. Estudos com animais têm focalizado duas classes de medo: o medo não aprendido (inato) e o medo aprendido.

Estudos animais de medo inato investigam a tendência natural dos ratos ou camundongos de evitarem espaços abertos ou outras situações que venham a expô-los aos predadores (Figura 63-10). Estudos do medo aprendido ou medo condicionado utilizam a capacidade dos roedores e outros animais de formarem associações fortes entre uma pista previamente neutra e um estímulo relacionado com perigo. Como descrito no Capítulo 48, estudos utilizando esses modelos animais vêm traçando um circuito de medo com base na atividade da amígdala, que medeia comportamentos defensivos e respostas fisiológicas ao perigo. Os achados com esses modelos animais têm sido usados para o desenvolvimento de estudos não invasivos em seres humanos com transtorno de ansiedade, bem como para testar novos fármacos ansiolíticos ou estudar mutações genéticas que influenciem as respostas de medo.

O crescente conhecimento sobre os circuitos do medo tem gerado hipóteses testáveis sobre a fisiopatologia dos transtornos de ansiedade como o estresse pós-traumático.

Labirinto em cruz elevado

% tempo nos braços abertos

Controle

Fármaco ansiolítico (Diazepam)

Fármaco ansiogênico (β-CCB)

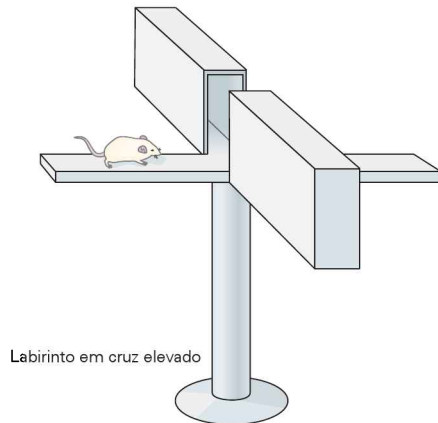
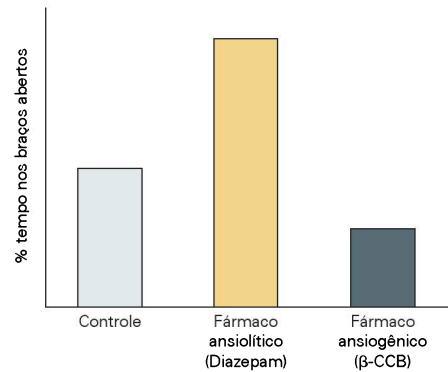



Figura 63-10 O efeito de fármacos sobre a ansiedade é testado no labirinto em cruz elevado. O aparato consiste em dois braços abertos e dois braços fechados dispostos na forma de uma cruz. Um camundongo é colocado na intersecção desses braços, e o tempo dispendido em cada braço (aberto e fechado) é avaliado. Os roedores normalmente preferem os braços fechados. Quando recebem benzodiazepínicos, como o diazepam, que reduzem a ansiedade em seres humanos, os roedores passam mais tempo nos braços abertos. O tratamento com β-carbolina (β-CCB), um agonista inverso de benzodiazepínico, o qual induz a ansiedade em seres humanos, reduz o tempo dos roedores nos braços abertos. (Reproduzida, com permissão, de Nestler, Hyman e Malenka, 2009.)

Por exemplo, o condicionamento do medo normalmente ocorre em seres humanos e em geral é adaptativo. Por meio de pistas aprendidas que remetem ao perigo e de respostas eficientes a elas, o indivíduo pode minimizar prejuízos futuros. A alteração central no estresse pós-traumático parece estar relacionada com o excesso de condicionamento do medo, no qual pistas sutis são capazes de evocar respostas de medo. Essas respostas de medo desreguladas alteram outras respostas cognitivas, emocionais e fisiológicas. Por mecanismos ainda não totalmente compreendidos, essas alterações podem modificar os níveis basais de alerta, levando a respostas de sobressalto exageradas e distúrbios no sono. Outros aspectos do TEPT, como o distanciamento emocional, são mais difíceis de modelar em experimentos animais.

O ataque inesperado de pânico – a marca do transtorno de pânico – pode representar um "alarme falso" que ativa os circuitos do medo na ausência da ameaça. Se tal atividade alterada surge dos circuitos do medo ou de outro lugar no sistema nervoso, ainda não se sabe. O ataque de pânico pode ser produzido em pessoas suscetíveis pelo aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) no sangue ou pela administração de cafeína ou outras substâncias que aumentam a descarga simpática. Embora essas observações sugiram um limiar menor para a ativação dos circuitos do medo em pessoas com transtornos de pânico, ainda não se compreende o mecanismo neuropsicológico envolvido com o disparo do ataque de pânico espontâneo.

O ataque de pânico pode ser uma fonte de medo condicionado. Inicialmente, os ataques de pânico são espontâneos, sem relação óbvia com o contexto imediato ou com estímulos ambientais. Entretanto, as pistas ambientais experimentadas em conjunto com os ataques de pânico podem se tornar um estímulo associado ao medo. Posteriormente, essas pistas podem disparar graves ansiedade antecipatória ou mesmo um ataque de pânico.

Na fobia simples e na ansiedade social, o circuito do medo pode ser ativado por estímulos que normalmente sinalizam perigo muito pequeno, como o risco de passar vergonha. A experiência pode conduzir o indivíduo a evitar tais pistas. Uma pessoa com fobia de avião pode limitar-se a viajar somente por transporte terrestre, assim como uma pessoa com medo de falar em público pode alterar seus planos de carreira para evitar essa situação.

Técnicas de neuroimagem apontam o envolvimento dos circuitos da amígdala no medo e na ansiedade em seres humanos

Os achados sobre os circuitos neurais envolvidos no medo e na ansiedade, geralmente obtidos a partir de modelos animais, têm orientado os estudos com neuroimagem em seres humanos. Em indivíduos saudáveis, a amígdala é ativada em resposta a estímulos que realmente induzem medo, como uma face que retrata medo, bem como durante medo condicionado.

Estudos com imagens por ressonância magnética funcional mostraram que a apresentação de faces que retratam medo para voluntários saudáveis ativa a sub-região dorsal da amígdala. Nessa região, encontra-se o principal núcleo de saída das eferências da amígdala, o núcleo central. Quando as mesmas faces foram mostradas brevemente a esses indivíduos seguidas de imagens de faces neutras, eles não relataram consciência de ter visto as faces de medo, mas ainda exibiam sinais fisiológicos de medo (ativação do sistema nervoso simpático). Esse teste ativa a sub-região basolateral da amígdala (a qual possui aferências vindas do tálamo e do córtex cerebral) nos indivíduos saudáveis, assim como em pessoas com transtornos de ansiedade (Figura 63-11).

Neuroimagens funcionais também têm revelado grande atividade na amígdala em transtornos de ansiedade específicos, incluindo transtorno de ansiedade social e estresse pós-traumático. Nos indivíduos com transtorno de

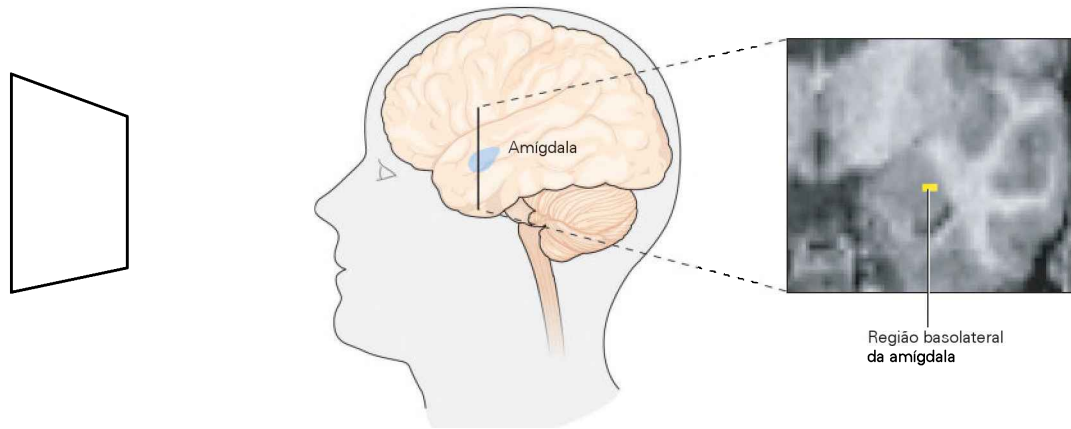



Figura 63-11 Atividade da amígdala em resposta à apresentação de estímulos aversivos. Um indivíduo é submetido a um exame de imagem por ressonância magnética enquanto observa imagens projetadas. Quando uma face de medo é apresentada rapidamente antes de imagens neutras (um protocolo chamado *marcaramento retroativo*), o indivíduo não relata a consciência da presença dessa imagem. Nessas condições, a região basolateral da amígdala prevê diferenças individuais no traço de ansiedade em indivíduos saudáveis, de modo similar ao encontrado em pacientes com transtorno de ansiedade. (Reproduzida, com permissão, de Etkin et al., 2004.)

ansiedade social, esse aumento da atividade é induzido pelas imagens de faces de medo; já nos indivíduos com TEPT, o aumento é induzido pelas narrativas que remetem a seus traumas.

Imagens estruturais também podem ser utilizadas para o estudo dos transtornos de ansiedade. O achado estrutural mais frequentemente replicável é a diminuição do volume hipocampal em indivíduos com depressão ou com estresse pós-traumático. Entretanto, até que estudos longitudinais sejam realizados, não está claro se a redução do hipocampo é um fator de risco para o TEPT ou se é resultado do transtorno.

Os transtornos de ansiedade podem ser tratados efetivamente com medicamentos e psicoterapia

Terapias cognitivo-comportamentais utilizadas no tratamento de transtornos de ansiedade específicos têm demonstrado tanta eficácia quanto o uso de medicamentos. Por exemplo, pessoas com ansiedade associada a pistas, seja uma fobia simples, uma fobia de evitação resultante do transtorno do pânico ou ansiedade social, são treinadas para enfrentar os estímulos fóbicos com suporte adequado e estabelecer uma nova estratégia cognitiva para lidar com o medo. Muitos pacientes necessitam de uma combinação de terapia cognitivo-comportamental e uso de medicamentos.

Entre os medicamentos utilizados para os vários transtornos de ansiedade, aqueles que inicialmente foram produzidos como antidepressivos têm mostrado alta eficiência e são fármacos de escolha. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são os mais utilizados, pois são facilmente tolerados. Fobia simples é mais bem tratada com terapia cognitivo-comportamental do que com medicamentos. A resposta dos pacientes com TOC ao tratamento é diferente daquela dos pacientes com outros transtornos de ansiedade, nos quais os circuitos de medo com base na atividade aumentada da amígdala parecem ser a alteração primária. Os pacientes com TOC respondem somente a doses altas de inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Os medicamentos geralmente são combinados com a terapia cognitivo-comportamental, que é planejada para inibir os comportamentos compulsivos.

Os benzodiazepínicos, outra classe de fármaco, ocasionalmente são usados para a ansiedade generalizada, enquanto doses maiores são usadas para o transtorno de pânico. Entretanto, alguns benzodiazepínicos podem causar sedação, sendo de fato também usados como hipnóticos, e prejudicar as funções cognitivas. Além disso, os benzodiazepínicos podem causar dependência (muitas vezes piorando o quadro, o que é conhecido como ansiedade rebote) e insônia, quando o tratamento é descontinuado. Em alguns indivíduos, eles podem levar à dependência (ver Capítulo 49). Uma vantagem dos benzodiazepínicos é que eles agem rapidamente com uma simples dose, ao contrário dos antidepressivos, que necessitam de semanas para se tornarem efetivos. De maneira geral, eles constituem tratamento de segunda escolha aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou outros antidepressivos, e são usados temporariamente até os antidepressivos mostrarem seus efeitos.

Os benzodiazepínicos promovem seus efeitos terapêuticos pelo aumento da atividade inibitória do GABA nos receptores $GABA_A$. Esse receptor é ionotrópico e seletivo para os íons Cl^-. Ele é formado por cinco subunidades, organizadas como aduelas de um barril, formando um poro aquoso central (Figura 63-12). A ligação alostérica dos benzodiazepínicos modifica o complexo receptor, aumentando a afinidade do GABA em seus sítios de ligação. Como resultado, o GABA aumenta a frequência de abertura dos canais de cloreto, aumentando o efeito hiperpolarizante do GABA nos neurônios. Os barbitúricos são fármacos sedativos que também se ligam ao complexo do receptor $GABA_A$ em um sítio próximo ao canal de Cl^-. Os barbitúricos aumentam a afinidade do GABA pelo receptor e o tempo

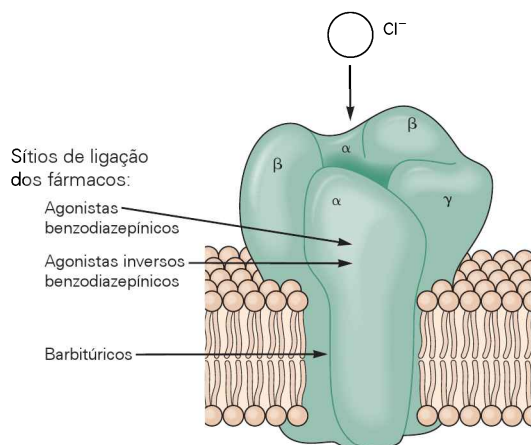



Figura 63-12 O complexo do receptor $GABA_A$. O receptor $GABA_A$ (ácido γ-aminobutírico A) é um pentâmero que forma um canal de Cl^-. Além do neurotransmissor GABA, diversas substâncias importantes ligam-se ao receptor, incluindo benzodiazepínicos e barbitúricos, em sítios fisicamente separados.

de abertura dos canais. Quando comparados com os benzodiazepínicos, os barbitúricos apresentam um risco maior de promover uma depressão excessiva no sistema nervoso central.

Visão geral

Os transtornos de humor e de ansiedade têm sido muito mal interpretados, a ponto de muitos indivíduos afetados serem estigmatizados. Pelo fato de os transtornos de humor e de ansiedade terem maior impacto nos níveis de incapacidade do que nos de mortalidade (apesar do risco de suicídio), eles muitas vezes não recebem atenção apropriada dos sistemas de saúde.

Esse quadro inadequado está começando a mudar. Isso porque pesquisas epidemiológicas que avaliam os impactos econômicos das doenças mostram um enorme prejuízo proveniente dos transtornos do humor e de ansiedade, os quais tendem a iniciar precocemente e interferir tanto na capacidade de aprendizado de indivíduos jovens quanto na capacidade de trabalhar de indivíduos adultos. O aumento na compreensão das bases científicas desses transtornos também tem feito diferença nesse quadro.

Ainda que haja um longo caminho a percorrer para o entendimento das bases neurais desses transtornos, ou ainda quais fatores de risco genéticos, relacionados ao desenvolvimento e ambientais estão associados a eles, não há dúvida de que os transtornos do humor e de ansiedade sejam transtornos reais do encéfalo. Nesse contexto, interessantes hipóteses acerca de quais circuitos neurais são subjacentes aos transtornos de ansiedade estão sendo testadas. Além disso, os estudos com neuroimagens podem contribuir para a compreensão dos transtornos de humor.

Os tratamentos disponíveis para os transtornos crônicos de humor e de ansiedade não são curativos. Entretanto, existem muitos medicamentos, além da terapia cognitivo-comportamental, que podem aliviar os sintomas, a ponto de promover a remissão deles em muitos pacientes. Os estudos dos transtornos do humor e de ansiedade apresentam diversos desafios para as neurociências, porém desafios com recompensas muito significativas para a saúde humana.

Steven E. Hyman
Jonathan D. Cohen

Leituras selecionadas

American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. 2002. Depression: perspectives from affective neuroscience. Annu Rev Psychol 53:545–574.

Delgado MR, Nearling Kl, LeDoux JE, Phelps EA. 2008. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. Neuron 59:829–838.

Gordon JA, Hen R. 2004. Genetic approaches to the study of anxiety. Annu Rev Neurosci 27:193–222.

Yehuda R. 2002. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med 346:108–114.

Referências

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. 2000. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. JAMA 283:2529–2536.

Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. 2009. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 49:327–347.

Berndt ER, Koran LM, Finkelstein SN, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Miller IM, Thase ME, Trapp GA, Keller MB. 2000. Lost human capital from early-onset chronic depression. Am J Psych 157:940–947.

Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. 2001. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. Psychol Rev 108:4–32.

David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, et al. 2009. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. Neuron 62:479–493.

Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. 2000. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation–a possible prelude to violence. Science 289:591–594.

Dohrenwend BR, Turner JB, Turse NA, Adams BG, Koenen KC, Marshall R. 2006. The psychological risks of Vietnam for U.S. veterans: a revisit with new data and methods. Science 313:979–982.

Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. 2004. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. Neuron 44:1043–1055.

Frank E, Thase ME. 1999. Natural history and preventative treatment of recurrent mood disorders. Annu Rev Med 50:453–468.

Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Forn C, Jager M, Scupin I, Reiser M, Holler HJ, Meisenzahl EM. 2008. Depression-related variation in brain morphology over 3 years. Effects of stress? Arch Gen Psychiatry 65:1156–1165.

Gross C, Hen R. 2004. The developmental origins of anxiety. Nat Rev Neurosci 5:545–552.

Heimer L. 1995. *The Human Brain and Spinal Cord,* 2nd ed. New York, Berlin: Springer-Verlag.

Hu H, Real E, Takamiya K, Kang MG, LeDoux J, Huganir RL, Malinow R. 2007. Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. Cell 131:160–173.

Hyman SE, Nestler EJ. 1996. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. Am J Psychiatry 153:151–162.

International Schizophrenia Consortium: Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P, et al. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature 460:748–762.

Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T. 2011. The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV axis I and all axis II disorders. Am J Psychiatry 168:29–39.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Wlters EE, Wang PS. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey replication (NCS-R). JAMA 289:3095–3105.

Krishnan V, Nestler EJ. 2008.The molecular neurobiology of depression. Nature 455:894–902.

Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. Science 329:959–964.

Low K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. 2000. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. Science 6:131–134.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45:651–660.

Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. 1997. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 8:1057–1061.

Mineka S, Watson D, Clark LA. 1998. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. Annu Rev Psych 49:377–412.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RJ. 2009. *Molecular Neuro-pharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Nock MK. 2010. Self-injury. Annu Rev Clin Psychol 6:339–363.

Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. 2001. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. Am J Psychiatry 158:405–415.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. 1999. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 19:5034–5043.

Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Weddig MM, McMullin K, Martis, B, Macklin ML, et al. 2005. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 62:273–281.

Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, Ripke S, et al. 2010. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. Mol Psychiatry 2 November 2010; doi: 10.1038/mp.2010.109.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 63:856–864.

64

Autismo e outros transtornos do desenvolvimento neural que afetam a cognição

DURANTE O SÉCULO PASSADO, O TERMO "RETARDO MENTAL" foi amplamente utilizado para rotular alterações cognitivas associadas a anormalidades encefálicas, oriundas do período pré-natal ou por volta do período pós-natal. Dessas alterações, era possível reconhecer precocemente alguns subgrupos, os quais apresentavam características físicas facilmente identificáveis, como a síndrome de Down. Mais recentemente, tem-se conseguido caracterizar síndromes que resultam de anormalidades genéticas, mas que não expressam características físicas evidentes, como a síndrome do X frágil.

Em todos esses transtornos existem prejuízos mentais que persistem por toda a vida, comprometendo o desenvolvimento e o aprendizado, daí os termos "transtorno do desenvolvimento" e "deficiência de aprendizado". De um modo geral, mesmo que todas as funções mentais pareçam estar comprometidas, algumas tendem a ser mais afetadas do que outras. Essa vulnerabilidade distinta fornece pistas interessantes sobre as diferentes origens e o curso temporal de funções mentais específicas no desenvolvimento normal.

Este capítulo está centrado no autismo, citando brevemente a síndrome de Down, a síndrome do X frágil e outros distúrbios do neurodesenvolvimento com base genética conhecida. O autismo é especialmente interessante porque compromete funções encefálicas que são altamente sofisticadas em seres humanos: consciência social e comunicação. Ele também reúne características de vários transtornos psiquiátricos: existe uma grande variabilidade na gravidade dos sintomas, uma notável heterogeneidade nas comorbidades e nenhuma indicação clara sobre a neuropatologia. É provável que o autismo, em última análise, seja considerado como uma classe de transtornos com diferentes etiologias, que incluem fatores genéticos e ambientais, bem como a possível interação entre ambos.

O autismo apresenta padrões de comportamento característicos

É provável que o autismo sempre tenha estado presente, mas apenas foi identificado e nomeado* em 1943 por Leo Kanner, seguido por Hans Asperger em 1944. Então, onde estavam as pessoas com autismo no passado? Documentos históricos raros sugerem que algumas dessas pessoas teriam sido vistas como excêntricas ou misticamente inspiradas, embora a maior parte provavelmente tenha sido considerada como portadora de deficiência mental.

---

* N. de R.T. Na realidade, as primeiras observações relacionadas com transtornos do espectro do autismo foram descritas e publicadas em 1938 pelo pediatra austríaco Hans Asperger (1906-1980), seguido pelo psiquiatra austríaco Leo Kanner (1894-1981) em 1943. No ano seguinte, houve nova publicação de Hans Asperger.

Atualmente, o autismo é considerado como um espectro de transtornos envolvendo três características comuns observadas durante o diagnóstico, as quais demonstram grande variabilidade entre indivíduos: prejuízo na interação social, prejuízo na comunicação verbal e não verbal, e interesses restritos ou circunscritos com comportamentos estereotipados. O rótulo de "síndrome de Asperger" costuma ser utilizado para indivíduos que apresentam as características típicas do autismo, mas que possuem alta capacidade verbal e não demonstram qualquer atraso na aquisição da linguagem.

O autismo e os transtornos relacionados afetam cerca de 1% da população, uma frequência bem mais elevada do que se acreditava anteriormente. Ainda não está claro se isso reflete uma melhor compreensão e reconhecimento da gama de transtornos que realmente pertence a essa categoria ou se isso representa um aumento real na incidência. Tem sido amplamente descartada a possibilidade de que esse aumento ocorra devido à imunização (vacinação) ou a algum fator ambiental isolado. Alguns estudos indicam que o esperma de pais mais velhos é um fator de risco e pode contribuir para o aumento na incidência de autismo, como ocorre para a esquizofrenia. O risco também aumenta com a idade da mãe. Como será visto a seguir, até 10% das crianças com autismo apresentam um defeito genético que resulta da variação do número de cópias de determinado gene, uma mutação que surge em linhagens de células germinativas.

A classificação atual baseia-se nos três critérios diagnósticos descritos anteriormente, os quais são muito mais abrangentes do que os utilizados nas primeiras descrições do transtorno. A frequência em meninos é maior do que em meninas, chegando a 4:1 e podendo atingir 8:1 nos casos de autismo sem deficiência intelectual. Embora o autismo possa ocorrer em pessoas com QI elevado, mais da metade dos indivíduos com essa condição sofre de deficiências intelectuais (definido como um QI abaixo de 70). Por definição, o autismo deve ser detectável antes de a criança atingir os 3 anos de idade. Ele ocorre em todos os países, culturas e grupos socioeconômicos.

Embora seja um transtorno que claramente afeta o encéfalo, não existem marcadores biológicos e, por conseguinte, o diagnóstico tem como base critérios comportamentais. Uma vez que o comportamento é altamente variável durante o desenvolvimento e depende de uma série de fatores, incluindo idade, ambiente, contexto social e disponibilidade e duração de medidas terapêuticas, não há um comportamento único que possa definir o diagnóstico.

Alguns pais de crianças com autismo percebem que algo não está normal com seus filhos desde a mais tenra idade. Outros relatam que, no início, seus bebês se desenvolviam normalmente e que, durante o segundo ano de vida, regrediram em seu desenvolvimento. Um estudo prospectivo de irmãos com risco genético de desenvolver autismo mostra que, aos 6 meses de idade, os bebês com risco genético e que mais tarde foram diagnosticados com autismo não diferiam daqueles com desenvolvimento típico em medidas de interação social, como olhar para faces, sorriso social e vocalizações para outras pessoas. Entretanto, em comparação com uma criança com desenvolvimento típico, as diferenças emergem gradualmente e tornam-se significativas por volta de um ano de idade. Um dos primeiros sinais detectados ao final do primeiro ano é que o bebê não se vira quando chamado pelo nome. Outros sinais incluem a falta de preferência por pessoas em comparação com objetos, o uso repetitivo de objetos, girando-os por exemplo, e a exploração visual incomum.

Ao redor dos 18 meses de idade, vários outros sinais tornam-se evidentes. A maioria das crianças com autismo não direciona automaticamente sua atenção para a pessoa ou o objeto que é o foco de outras pessoas. Essas crianças com frequência não conseguem apontar ou realizar gestos no sentido de direcionar a atenção de outras pessoas. Elas também não conseguem se envolver com jogos de faz-de-conta. Mais tarde, ficam evidentes os sinais de atraso no desenvolvimento da linguagem ou desenvolvimento anormal da linguagem, como repetição em eco da fala de outras pessoas (ecolalia) e uso de expressões idiossincráticas. Ao redor dos 3 anos, os casos típicos de autismo podem ser diagnosticados de forma mais segura com base nessa diversidade de prejuízos na comunicação e na interação social, incluindo rigidez comportamental, gestos repetitivos e interesses restritos. Nos casos em que não há deficiência intelectual nem atraso na linguagem (síndrome de Asperger), o diagnóstico em geral só é realizado na idade escolar.

Assim como outros transtornos do desenvolvimento, o autismo ocorre ao longo de toda a vida. Entretanto, ele não é progressivo. Ao contrário, programas de ensino especial e suporte profissional promovem, muitas vezes, uma melhora marcante no comportamento com a idade. A compreensão e o uso da linguagem por pessoas com autismo são bastante variáveis. Mesmo em indivíduos com alta capacidade, a linguagem permanece literal, com perda de habilidades na conversação, evidenciadas pela dificuldade de retomada da palavra durante um diálogo, bem como pouca compreensão da ironia. A maioria das pessoas com autismo segue tendo dificuldades em diferentes contextos sociais, o que prejudica sua capacidade de fazer amigos e manter relacionamentos duradouros.

A preferência por rotina e por padrões de comportamento restritos permanece ao longo da vida, embora a natureza das obsessões e os interesses possam sofrer profundas alterações. Durante a primeira infância, uma criança pode voltar sua atenção para pedaços de metal brilhantes; na infância mais tardia, ela pode colecionar lâmpadas, e na vida adulta pode construir de maneira obsessiva um novo dicionário. A hipersensibilidade ao toque, ao gosto, ao som ou à visão costuma ser mencionada em narrativas pessoais e parece desempenhar um papel no comportamento restrito, criando fortes preferências ou aversões. Infelizmente, ainda não existem informações neurobiológicas para essas alterações de função sensorial. As pessoas com autismo costumam ser suscetíveis a uma variedade de comorbidades psiquiátricas associadas, em especial ansiedade e depressão. Ainda assim, é possível melhorar a adaptação quando o ambiente é estável e altamente estruturado.

Há um forte componente genético no autismo

Dados convincentes de que o autismo tem um forte componente genético são provenientes de estudos com pares de gêmeos monozigóticos, os quais têm genes idênticos.

Esses estudos mostram 60 a 91% de concordância no autismo. Essa ampla faixa justifica-se pelo fato de que alguns estudos consideraram apenas as formas mais graves, enquanto outros consideraram a totalidade do espectro. Já estudos com gêmeos dizigóticos estimam 10 a 30% de concordância quando todo o espectro autista foi considerado. Se uma mulher tem um filho com autismo, o risco de que um segundo filho possa ter autismo aumenta cerca de 20 vezes. Aproximadamente 20% dos irmãos de crianças com autismo também podem ter autismo. O risco aumenta se o segundo filho for do sexo masculino ou se os dois filhos anteriores apresentarem transtornos do espectro autista.

Esses estudos em famílias indicam que o autismo em geral não é resultado de mutações em um único gene, mas sim a variação de muitos genes, dando origem a um padrão complexo de herança. Assim como em outras doenças poligênicas, é provável que os genes responsáveis não sejam os mesmos em todos os indivíduos, mas que diferentes combinações possam ser extraídas a partir de um conjunto maior de genes que determinem uma predisposição. Essa heterogeneidade torna difícil a identificação de genes específicos.

Apesar das dificuldades, regiões genômicas têm sido implicadas em vários cromossomos. De especial interesse são mutações em dois genes no cromossomo X em dois pares de irmãos com autismo ou síndrome de Asperger. Esses genes codificam neuroliginas, proteínas de adesão celular pós-sinápticas importantes na formação da sinapse. Essas observações são interessantes porque tratam de genes ligados ao cromossomo X e podem explicar a predominância do autismo no sexo masculino. A descoberta da neuroligina foi reforçada recentemente por um estudo em camundongos com mutações similares às mutações humanas. Esses camundongos apresentam prejuízo na interação social e, como um correlato neural, aumento da transmissão sináptica inibitória.

Em adição às mutações convencionais em genes específicos, a variação do número de cópias de genes surgiu como um mecanismo genético potencialmente importante no autismo. Essa variação no número de cópias refere-se a deleções genômicas e a duplicações de porções de um cromossomo envolvendo até cem genes consecutivos. Essas deleções e duplicações têm sido valorizadas como uma importante fonte de variabilidade genética em seres humanos. Embora a variação do número de cópias quase sempre seja hereditária, estudos recentes sugerem que 10% dos pacientes com autismo é portador de um número de cópias que nenhum dos pais possui (uma nova mutação, portanto). Essas mutações não são causadas por mutações convencionais comuns de genes específicos, e sim por mutações esporádicas da estrutura genômica na linha de células germinativas que dão origem a espermatozoides e óvulos. Assim, a variação do número de cópias pode desempenhar um papel importante em casos de autismo (e em outras doenças) e talvez possa explicar as dificuldades encontradas na identificação de genes mais suscetíveis no autismo.

Mesmo que a herdabilidade ou a proporção da variância fenotípica decorrente de fatores genéticos seja muito alta para o autismo, os fatores ambientais também desempenham um papel importante, embora fatores ambientais específicos não tenham sido identificados de forma conclusiva. As infecções por vírus (como rubéola, sarampo, gripe, herpes e citomegalovírus) podem contribuir para a etiologia do autismo e talvez representem pistas ambientais. Recentemente, tem-se dado importante atenção à possibilidade de que um defeito genético possa alterar características do desenvolvimento encefálico por alterações no sistema imunológico. Há evidências substanciais de que mediadores das funções do sistema imunitário, como citocinas e quimiocinas, também possam desempenhar um papel importante no desenvolvimento encefálico, incluindo a sinaptogênese. Tendo em conta a complexidade do autismo e suas diversas formas, é provável que múltiplas etiologias sejam descobertas, algumas puramente genéticas, outras que dependam de fatores genéticos associados a fatores ambientais de risco, e algumas somente de causa ambiental.

O autismo apresenta anormalidades neurológicas características

Considerando-se que o autismo seja um transtorno do neurodesenvolvimento, que partes do sistema nervoso seriam as mais gravemente afetadas? As pesquisas nessa área ainda estão em seu início, e ainda não se tem uma visão global da neuropatologia do autismo. De fato, para um transtorno com uma influência tão profunda sobre a vida de um indivíduo, o encéfalo, pelo menos em um nível superficial, parece relativamente normal. No entanto, análises quantitativas mais detalhadas começaram a demonstrar alterações consistentes no tamanho e no curso temporal do desenvolvimento de determinadas regiões encefálicas.

Os primeiros estudos utilizando imagem por ressonância magnética (RM) em pacientes com autismo foram realizados em meados da década de 1980, enfocando o cerebelo, e indicaram hipoplasia do verme do cerebelo como uma característica presente no autismo. Entretanto, esses achados não foram replicados por estudos posteriores. Outras regiões encefálicas foram encontradas alteradas no autismo, incluindo o córtex cerebral (embora a parte que sofra alteração no córtex varie de estudo para estudo), as estruturas do lobo temporal medial, como a amígdala e o hipocampo, e o corpo caloso (Figura 64-1).

A ideia de que o desenvolvimento cortical pode estar alterado em casos de autismo surgiu de observações clínicas relatando o fato de que, antes do segundo ano de idade, o perímetro cefálico de crianças com autismo em geral é maior do que o observado em crianças com desenvolvimento típico. Cerca de 20% dos indivíduos com autismo têm uma cabeça excepcionalmente maior que o normal (macrocefalia). Esses dados sugerem que o aumento da cabeça e, por conseguinte, o maior tamanho encefálico, podem ser uma característica comum, embora não universal, do autismo. No entanto, há evidências cada vez maiores mostrando que um curso temporal anormal do desenvolvimento do encéfalo (e não o resultado desse desenvolvimento propriamente dito) é critério diagnóstico de autismo.

Vários grupos de pesquisa têm reunido evidências instigantes, mostrando crescimento precoce do encéfalo, em particular do lobo frontal, durante os primeiros anos de vida das crianças com autismo. A maioria dos estudos mostra que, no momento do nascimento, o encéfalo das crianças com autismo é de tamanho normal ou talvez ligei-

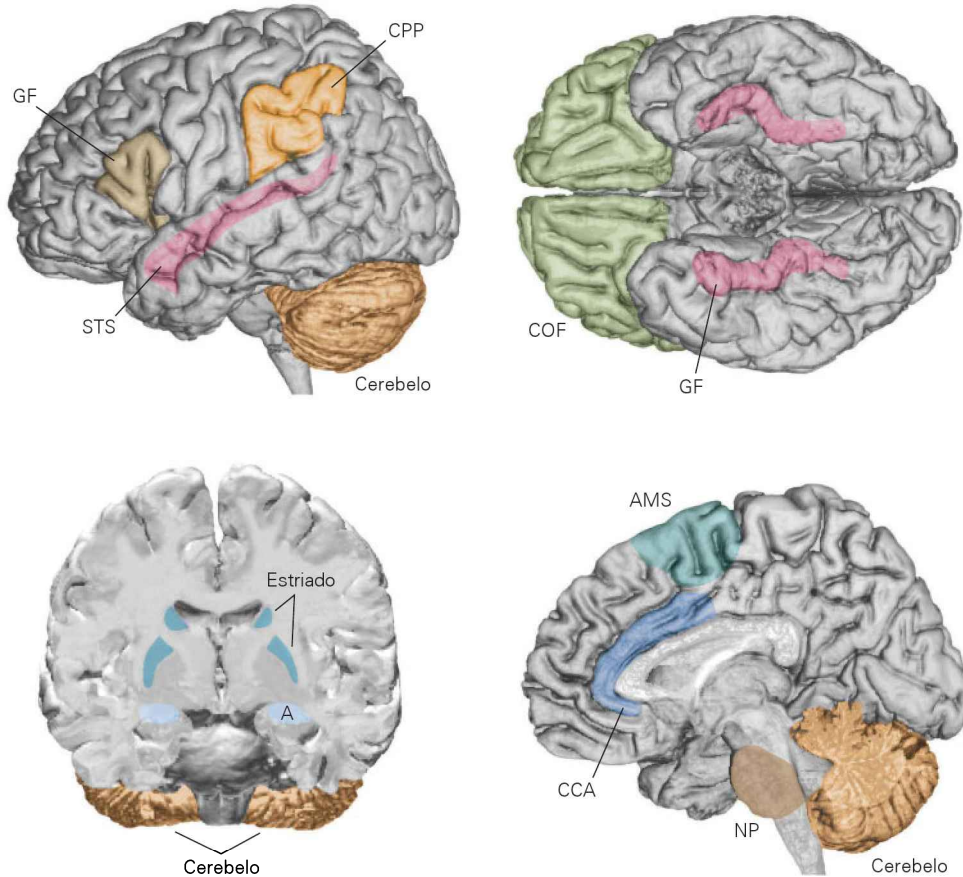



Figura 64-1 Áreas encefálicas relacionadas com as três principais características do autismo: prejuízo na interação social, deficiência na linguagem e na comunicação e interesses gravemente restritos, com comportamentos repetitivos e estereotipados. As áreas implicadas em prejuízos sociais incluem o córtex orbitofrontal (**COF**), o córtex cingulado anterior (**CCA**) e a amígdala (**A**). O córtex cerebral limítrofe ao sulco temporal superior (**STS**) tem sido correlacionado com a mediação da percepção de um ser vivo em movimento e com a fixação do olhar. O processamento da face envolve uma região do córtex temporal inferior dentro do giro fusiforme (**GF**). A compreensão e a expressão da linguagem envolvem diferentes regiões, incluindo a região frontal inferior, o corpo estriado e áreas subcorticais, como os núcleos pontinos (**NP**). O estriado também tem sido correlacionado com a mediação de comportamentos repetitivos. Uma série de estudos *post mortem* e usando imagens tem indicado que o cerebelo também pode estar envolvido na patologia do autismo. (**AMS** = área motora suplementar; **CPP** = córtex parietal posterior.)

ramente menor do que o de crianças com desenvolvimento típico, e isso se repete na vida adulta. Claramente, o desenvolvimento do encéfalo passa por um processo altamente orquestrado; se uma região ou mais apresentar desenvolvimento fora de sequência, os padrões encefálicos de conectividade e função podem sofrer sérias perturbações.

Além do córtex cerebral, outras regiões do encéfalo também apresentam desenvolvimento anormal. Talvez a mais surpreendente seja a amígdala, uma região do lobo temporal que está envolvida na detecção de perigo no ambiente e na modulação de algumas formas de interação social (ver Capítulo 48). É interessante notar que, em meninos com desenvolvimento típico, a amígdala em geral desenvolve-se no decorrer de um período excepcionalmente longo, aumentando de tamanho em cerca de 40% entre as idades de 8 e 18 anos. As demais áreas encefálicas na verdade diminuem de tamanho em cerca de 10% durante esse mesmo período, devido ao refinamento da conectividade e das funções neurais. Para os meninos com autismo, a amígdala atinge tamanho adulto aos 8 anos. Assim, o refinamento da conectividade neural que ocorre normalmente em períodos da pré-adolescência e adolescência pode não ocorrer em meninos com autismo.

Muitos estudos têm ido além de simplesmente avaliar o volume do encéfalo ou de regiões encefálicas e têm discriminado analiticamente uma região em compartimentos que representam substância cinzenta e substância branca. As alterações no volume da substância branca podem realmente ser empregadas como indicativo mais sensível para a patologia do autismo do que as diferenças encontradas na substância cinzenta. De fato, alguns pesquisadores têm proposto que o aumento no volume do encéfalo relatado em crianças com autismo pode ser decorrente, em grande parte, dos aumentos desproporcionais no volume da substância branca. Alguns estudos têm encontrado um maior volume de substância branca em meninos com autismo entre 2 e 3 anos de idade, em comparação com os controles. O interessante é que essa diferença não foi encontrada na adolescência; o que representa mais uma evidência da existência de anormalidade em fases iniciais do desenvolvimento.

Dessa forma, os estudos ilustram que o autismo é um transtorno que afeta diferentes regiões encefálicas. Assim, a quantidade e o tipo de comprometimento encefálico em determinado indivíduo podem depender de a etiologia ser mais genética ou ambiental. Por fim, a patologia do autismo pode não ser aparente no tamanho e na forma do encéfalo maduro, mas sim no curso temporal do desenvolvimento da estrutura e da conectividade do encéfalo.

O cenário da neuropatologia do autismo em um nível microscópico também não está claro. Isso se deve, em parte, à pouca quantidade de encéfalos disponíveis para análise. Até o momento, menos de 200 encéfalos foram submetidos a uma análise microscópica, e apenas uma pequena fração desses foi analisada quantitativamente. Outro problema é a ocorrência de epilepsia como uma comorbidade. Cerca de 30% dos indivíduos com autismo também apresentam crises convulsivas, as quais podem promover danos na amígdala e em outras regiões encefálicas implicadas no autismo.

Um achado consistente foi o menor número de células de Purkinje encontrado no cerebelo de pacientes com autismo. Lacunas em matrizes regulares de células de Purkinje são perceptíveis com o uso de colorações que marcam corpos celulares. Entretanto, ainda não está claro se essa redução no número de células ocorre por causa do autismo, da epilepsia ou da ocorrência conjunta dos dois fatores. Também não está claro se a diminuição no número de células de Purkinje é característica do autismo ou se é um efeito mais geral presente em distúrbios do neurodesenvolvimento. Alterações cerebelares têm sido encontradas em casos de deficiência intelectual idiopática, síndrome de Williams e em muitos outros transtornos da infância. Alguns casos de alterações nos núcleos do tronco encefálico que estabelecem conexões com o cerebelo, como o complexo olivar, também têm sido relatados.

Alterações microscópicas também têm sido observadas no córtex cerebral de pacientes com autismo, incluindo defeitos na migração de células para o córtex, como as ectopias, representadas por conjuntos de células presentes na substância branca que não conseguiram chegar ao córtex cerebral. Também tem sido proposto que a organização colunar cortical de indivíduos com autismo se apresenta anormal. Esses achados intrigantes necessitam de confirmação por meio de estudos mais amplos envolvendo estratégias quantitativas. Por último, um estudo *post-mortem* encontrou um número menor de neurônios na amígdala de adultos com autismo. Como esse estudo foi realizado com indivíduos que não tinham epilepsia como comorbidade, a alteração da amígdala parece ser um componente real da neuropatologia do autismo. Isso levanta a possibilidade de que o autismo possa ter um componente neurodegenerativo em sua patologia.

Há distintas anormalidades cognitivas no autismo

A comunicação social está prejudicada: a hipótese da cegueira mental

Uma teoria cognitiva da comunicação social, denominada *teoria da mente*, postula que os seres humanos têm uma habilidade particularmente bem desenvolvida para inferir estados mentais de outros indivíduos, de uma maneira intuitiva e totalmente automática. Ao se observar um jovem agir de modo sorrateiro tentando abrir a porta de um carro sem uma chave, de imediato compreende-se que ele acredita que pode arrombar o carro sem ser visto, e prevê-se que ele irá fugir tão logo perceba que está sendo observado. Assim um indivíduo explica e prevê o comportamento de outros por inferir a respeito dos estados mentais (desejos, intenções, crenças, conhecimentos). Essa habilidade da mente parece ter uma base biológica identificável e depender de um mecanismo encefálico particular. Além disso, postula-se que esse mecanismo de mentalização esteja alterado no autismo, com efeitos profundos no desenvolvimento social.

Atualmente, aceita-se que certas percepções sociais típicas dos seres humanos dependam da capacidade espontânea de mentalização. A mentalização espontânea permite ao indivíduo compreender que diferentes pessoas têm diferentes pensamentos e que os pensamentos representam as funções internas da mente, as quais são diferentes da realidade externa. De um ponto de vista evolutivo, a capacidade de mentalizar é extremamente vantajosa. Ela permite prever o que outras pessoas farão, "interpretando" suas mentes. Isso ajuda a ludibriar e driblar, mas também a ensinar e persuadir, facilitando, assim, o aprendizado social e cultural.

A perda da capacidade de mentalização, também conhecida como "cegueira mental", foi inicialmente avaliada em casos de autismo por meio de um jogo simples com duas bonecas, denominado teste de Sally-Anne. As crianças com autismo, diferentemente daquelas com síndrome de Down e de uma criança com desenvolvimento típico de 4 anos de idade, não podem prever onde uma das bonecas irá olhar primeiro ao procurar por um objeto que foi movido enquanto ela estava fora da sala. Elas não são capazes de prever que a boneca iria "pensar" que o objeto permaneceria onde ela o tinha deixado (Figura 64-2). Muitas crianças com autismo por fim aprendem a desempenhar essa tarefa, mas, em média, com cerca de 5 anos de defasagem. A capacidade de mentalização adquirida tão lentamente permanece difícil e propensa a erros até mesmo na idade adulta.

Ao mesmo tempo, as crianças com autismo apresentam excelente compreensão de causas e eventos físicos. Por exemplo, uma criança que é incapaz de enganar um personagem (mentindo a ele que determinada caixa está trancada) é perfeitamente capaz de chavear a caixa para impedir o suposto ladrão de roubar seu conteúdo.

Variações nos testes de Sally-Anne e de outras tarefas de mentalização têm sido utilizadas com crianças e adultos com autismo e síndrome de Asperger desde meados da década de 1980 (Figura 64-3). Em relação às pessoas com autismo de baixa funcionalidade, as pessoas com síndrome de Asperger se saem muito melhor em testes de mentalização, apesar de demonstrarem algumas dificuldades sutis. Embora resolvam muitos desses testes por mentalização em que aplicam bastante esforço, demonstram uma falta de mentalização automática. Isso pode ser avaliado pelo teste de antecipação do olhar*. Entretanto, há alguns indícios de que bebês que apresentam desenvolvimento típico

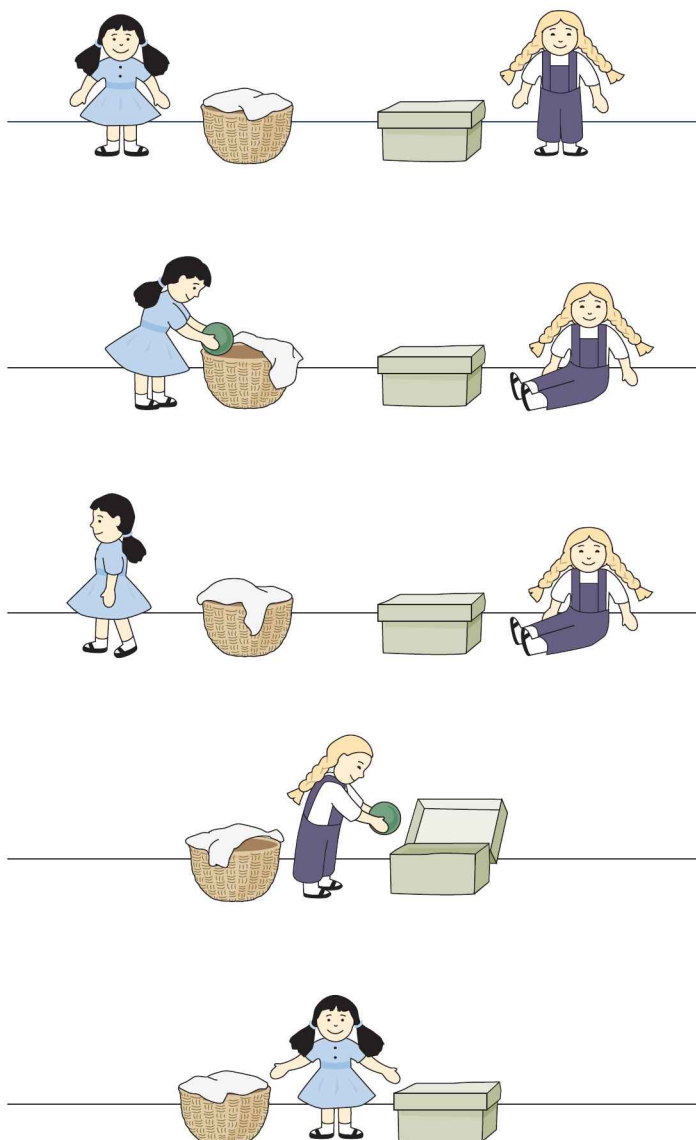
* N. de R.T. Avalia-se para onde as crianças olham quando antecipam o retorno de um personagem ou um objeto em uma história.

mostrem mentalização espontânea aos 7 meses de idade, e há um amplo consenso de que essa capacidade automática se torne bem estabelecida a partir do segundo ano de vida.

Estudos de neuroimagem funcional têm avaliado o encéfalo de indivíduos saudáveis enquanto eles estão envolvidos em tarefas que exigem pensar acerca de estados mentais. Uma ampla gama de testes usando estímulos visuais e verbais tem sido utilizada nesses estudos. Os resultados indicam que a mentalização está associada com a ativação de uma rede de regiões encefálicas específicas.

Um estudo empregando tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi feito com adultos saudáveis enquanto assistiam animações mudas contendo formas geométricas. Em algumas animações, os triângulos movem-se em cenários com roteiros desenvolvidos para evocar mentalização (p. ex., um triângulo enganando outro). Em outras animações, os triângulos movem-se aleatoriamente e não evocam mentalização. A comparação das análises realizadas durante a visualização dos dois tipos de animação revela uma rede específica de quatro centros encefálicos envolvidos na mentalização (Figura 64-4). Confirmando os resultados obtidos por PET nos estudos anteriores, análises mais recentes feitas por RM funcional utilizando o mesmo tipo de animação mostram que também no autismo essa rede apresenta menor ativação e conectividade mais fraca entre seus componentes.

Um dos componentes dessa rede, o córtex pré-frontal medial, é uma região que parece estar envolvida no monitoramento do próprio pensamento. Um segundo componente é a região temporoparietal do lobo temporal superior, a qual está envolvida na fixação do olhar e no movimento biológico. Pacientes com lesões nessa área do hemisfério esquerdo não são capazes de realizar com sucesso o teste de Sally-Anne. A terceira região envolve a amígdala, que está relacionada com a avaliação de informações sociais e não sociais decorrentes de indicações de perigo provenientes do meio. A quarta região envolve regiões temporais inferiores, envolvidas na percepção de faces. Todos esses elementos têm sido correlacionados com anormalidades encefálicas de indivíduos com autismo.

Figura 64-2 Teste de Sally-Anne. Esse primeiro teste da "teoria da mente" começa com a representação de um roteiro usando duas bonecas. A boneca Sally tem um cesto, e a boneca Anne tem uma caixa. Sally coloca uma bola no cesto e sai da sala para dar uma volta. Enquanto ela está fora, de forma travessa, Anne retira a bola do cesto e a coloca em sua caixa. Agora Sally volta para a sala e quer brincar com a bola. Onde será que ela vai procurar a bola, no cesto ou na caixa? A resposta, em se tratando da maioria das crianças de 4 anos com desenvolvimento típico, é obviamente no cesto, mas não para crianças com autismo da mesma faixa etária ou até mesmo com mais idade. (Adaptada, com permissão, de Axel Scheffler.)

A Mentalização necessária

B Mentalização não necessária

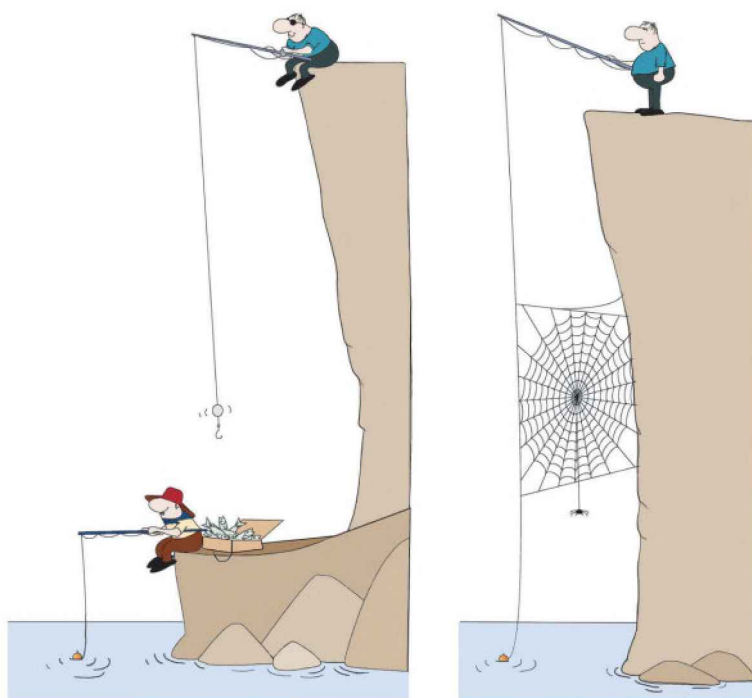
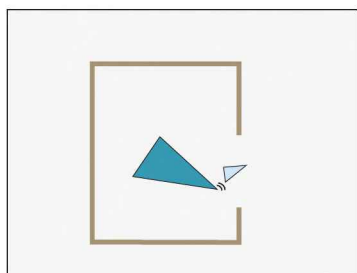
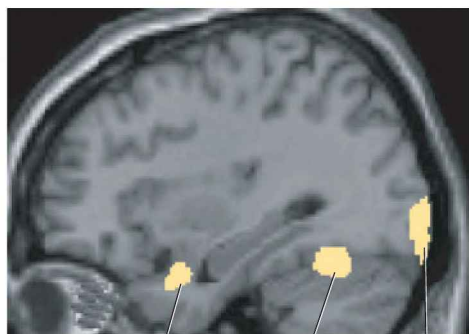
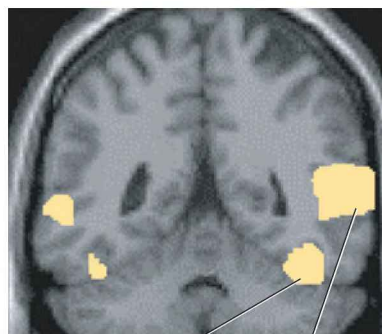



Figura 64-3 Exemplos de cartuns empregados em estudos de "mentalização" usando técnicas de imagens. Os participantes foram convidados a avaliar o significado de cada imagem (silenciosamente) e em seguida explicá-las. Em um estudo com imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), adultos normais visualizaram atentamente as imagens que exigiam imaginação, e aquelas que não exigiam. Um conjunto característico de regiões encefálicas foi ativado em cada tema (ver Figura 64-4). (Reproduzida, com permissão, de Gallagher et al., 2000.)

Lâmina de uma animação que determina mentalização

Córtex pré-frontal medial

Amígdala

Temporal basal

Extraestriatal

Temporal basal

Sulco temporal superior – Junção parietal temporal

Figura 64-4 Sistema de mentalização encefálico. Nesse teste, voluntários saudáveis observaram um roteiro animado contendo triângulos que se moviam de forma que os espectadores poderiam atribuir estados mentais a eles. No desenho ilustrado, o triângulo maior é visto como incentivando o pequeno para sair do retângulo. Eles também assistiram um roteiro animado contendo triângulos que se moviam de forma mais ou menos aleatória e que, assim, não originava mentalização. As áreas ressaltadas nas imagens mostram diferenças de ativação nos esquadrinhamentos utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) quando as duas condições foram comparadas. (Reproduzida, com permissão, de Castelli et al., 2002.)

Outros fatores sociais envolvidos no autismo

A hipótese da cegueira mental atribui todos os prejuízos de comunicação social a uma incapacidade de imaginar os estados mentais de outras pessoas, e tem sido usada para exemplificar como determinado prejuízo cognitivo, que explica uma variedade de sintomas comportamentais, pode surgir a partir de uma anormalidade anatômica ou neurofisiológica em redes encefálicas específicas.

A ausência de atenção preferencial aos estímulos sociais e a atenção recíproca são amplamente reconhecidas como sinais precoces do autismo. No entanto, esses sinais podem representar problemas distintos, independentes da mentalização, dado que a reciprocidade na atenção costuma aparecer no final do primeiro ano, quando os sinais de mentalização ainda são escassos. Os pesquisadores têm considerado a possibilidade de que um mecanismo neural específico seja a base da atenção a estímulos sociais, como rostos, vozes e movimentos biológicos*. Desde o nascimento, bebês com desenvolvimento típico preferem prestar atenção em seres em movimento em vez de outros estímulos. A ausência desse tipo de preferência poderia levar a uma incapacidade de compreender e interagir com outros. Em favor dessa hipótese, os pesquisadores descobriram que o olhar das pessoas com autismo é marcadamente anormal ao observarem cenas sociais. Um estudo verificou que indivíduos com autismo fixam sua atenção na boca das pessoas em vez da preferência normal pelos olhos (Figura 64-5).

Experimentos com imagens têm comparado atividade encefálica em indivíduos com autismo e em indivíduos com desenvolvimento típico, enquanto eles observam pessoas, seus movimentos, rostos e vozes. As evidências obtidas com esses estudos fortalecem a ideia de que pessoas com autismo apresentam percepção atípica relacionada com movimento dos olhos, expressões faciais, gestos corporais e ações. Essas evidências envolvem a região do sulco temporal superior, uma região encefálica conhecida por apresentar papel importante na percepção da intenção das ações. Além disso, sistemas encefálicos de atenção frontal e parietal, os quais facilitam a orientação ao estímulo social, parecem exercer menos controle descendente no autismo.

* N. de R.T. Exemplos de movimentos biológicos: movimentos dos olhos, da boca, das mãos e do corpo.

Pessoas com autismo apresentam menor flexibilidade comportamental

O comportamento repetitivo e inflexível no autismo pode refletir alterações nas funções executivas do lobo frontal, uma ampla variedade de processos cognitivos superiores, incluindo a capacidade de liberar-se de determinada tarefa a fim de inibir respostas inadequadas, planejar e gerenciar sequências de ações enquanto realizando tarefas, mantendo várias demandas de tarefas na memória de trabalho, monitorando o desempenho e desviando a atenção de uma tarefa para outra.

Até mesmo indivíduos com autismo que apresentam QI normal ou superior têm problemas no planejamento, na organização e na flexibilidade de mudanças entre comportamentos. Ambos os pacientes, de alta e de baixa funcionalidade, demonstram perplexidade ao serem desafiados a sugerir diferentes usos para um objeto, como um lenço (usado para bloquear um espirro, envolver objetos soltos, etc.). O pensamento flexível também é precário em pacientes com danos no lobo frontal. No autismo, a falta de flexibilidade no pensamento parece estar relacionada com a falta de flexibilidade comportamental na vida cotidiana.

Dificuldades nas funções executivas são características de outros problemas do neurodesenvolvimento: transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, fenilcetonúria, síndrome de Tourette, dislexia e dispraxia. Por exemplo, o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade é caracterizado por falhas no controle inibitório, enquanto o autismo se caracteriza por apresentar menor flexibilidade e planejamento com redução de investimento na sociedade em que o indivíduo está inserido. Entretanto, ainda faltam estudos para determinar como diferem os mecanismos neurais subjacentes a cada uma dessas dificuldades.

Figura 64-5 Indivíduos com transtorno do espectro do autismo não costumam olhar nos olhos. Os padrões de movimentos oculares em indivíduos com autismo foram avaliados enquanto assistiam cenas do filme "Quem tem medo de Virginia Wolf?". Ao olharem para rostos humanos, eles tendem a olhar para a boca em vez dos olhos, e em cenas de intensa interação entre as pessoas, tendem a olhar para lugares irrelevantes em vez de olharem para o rosto dos atores. (Reproduzida, com permissão, de Klin et al., 2002.)

Expectador com desenvolvimento típico
Expectador com autismo

Algumas pessoas com autismo apresentam habilidades especiais

Uma das características mais fascinantes do autismo é a existência das chamadas "ilhotas de habilidades especiais", ocorrendo em pelo menos 10% dos casos, podendo ser na música, na arte, no cálculo ou na memória. A frequência de uma memória muito boa, armazenada pela repetição, para fatos relacionados a interesses especiais é ainda maior. Cerca de um terço dos indivíduos com autismo apresenta afinação perfeita, mesmo quando não está musicalmente treinado. Ainda não se sabe quais redes encefálicas dão origem a esses fenômenos.

Uma das explicações para a existência dessas ilhotas de habilidades especiais é o processamento de informações preferencialmente voltado para pequenos detalhes em detrimento de ver a imagem como um todo (teoria da "fraca coerência central"). Uma ideia semelhante é a de que regiões encefálicas envolvidas na percepção são altamente funcionais (teoria do "alto funcionamento perceptivo"); outra ideia é a de que existe uma preferência para processar detalhes, indicando "sistematização", como a memorização de um calendário. Embora resultados obtidos a partir de testes neuropsicológicos corroborem essas duas explicações, ainda são necessários mais estudos para poder confirmar essas hipóteses. O desenho ilustrado na Figura 64-6, feito por um artista talentoso com autismo de alto funcionamento, mostra paisagens maravilhosamente detalhadas de uma cidade, bem como padrões numéricos e datas.

Alguns distúrbios do desenvolvimento apresentam uma base genética conhecida

Acredita-se que 10 a 15% dos indivíduos com autismo apresentam outras doenças genéticas conhecidas. Muitas dessas doenças são distúrbios do desenvolvimento levando a outros fenótipos de comprometimento intelectual ou deficiência de aprendizado, podendo sobrepor-se ao autismo.

O comprometimento intelectual costuma ser definido como inteligência mensurável substancialmente abaixo da média da população, associado a limitações significativas no funcionamento adaptativo antes dos 18 anos. O funcionamento adaptativo é definido por quão bem uma pessoa lida, em determinada idade, com as demandas da vida, incluindo habilidades interpessoais, sociais e de comunicação, além de cuidar de si próprio.

A inteligência normalmente é definida pelo quociente intelectual (QI), determinado por testes padronizados, como as escalas de Wechsler ou de Stanford-Binet. Esses testes, em relação à população geral, produzem uma gama de pontos que definem uma curva de distribuição normal (em forma de sino), com uma média de 100 pontos. Por definição, um QI abaixo de 2 desvios-padrão (abaixo de 70

Figura 64-6 **Impressionante obra de arte de George Widener.** O artista é altamente conceituado e admirado. A atenção ao detalhe desse desenho lembra os desenhos de outros artistas, também autistas *savant* (sábios). Os intrincados detalhes topográficos simetricamente dispostos de uma cidade, com rios, pontes e altos edifícios, estão associados a sequências de calendários minuciosamente projetados e aparentemente obscuros. O funcionamento do calendário e a habilidade para localizar o dia da semana em qualquer data têm sido muitas vezes descritos como uma habilidade de autistas *savant*. O observador desse desenho pode participar de um mundo muito particular de espaço e de tempo, de números e de padrões. (Reproduzida, com permissão, da Henry Boxer Gallery, Londres. www.outsiderart.co.uk.)

pontos) é considerado dentro do intervalo das deficiências intelectuais. Além de um QI abaixo de 70, uma pessoa com deficiência intelectual também demonstra prejuízo no funcionamento adaptativo, o qual, assim como o QI, é medido por testes padronizados.

Síndrome do X frágil

A síndrome do X frágil é uma forma comum de deficiência intelectual ligada ao cromossomo X. Os pacientes com essa síndrome apresentam muitas semelhanças com o autismo, incluindo fazerem pouco contato visual, não gostarem de ser tocados e apresentarem comportamentos repetitivos. Sua prevalência é de cerca de 1:4.000 meninos e 1:8.000 meninas. As estimativas da comorbidade do autismo com a síndrome do X frágil podem variar amplamente. Em alguns estudos iniciais, até 25% dos meninos com autismo foram diagnosticados de modo equivocado como tendo a síndrome do X frágil. Com a descoberta do gene do X frágil, os testes de diagnóstico com base na anormalidade genética se tornaram disponíveis, reduzindo essa porcentagem para cerca de 3%. No entanto, entre as crianças com a síndrome do X frágil, quase 30% preenchem critérios-padrão para o autismo.

A mutação na síndrome do X frágil é notável. O gene *FMR1* no cromossomo X apresenta expansão do trinucleotídeo CGG. Em indivíduos normais, esse trinucleotídeo é repetido em cerca de 30 cópias. Em pacientes com síndrome do X frágil, o número de repetições é acima de 200, sendo mais comum cerca de 800 cópias. Como visto nos Capítulos 3 e 43, essa expansão de repetições de trinucleotídeo tem sido reconhecida em outros genes que levam a doenças neurológicas, como doença de Huntington. Quando o número de repetições CGG ultrapassa 200, o gene *FMR1* torna-se altamente metilado, interrompendo a expressão gênica. Dessa forma, cessa a expressão da proteína da deficência mental do X frágil (FMRP, de *fragile X mental retardation protein*).

Essa falta de FMRP funcional é considerada responsável pela síndrome do X frágil. A FMRP é uma proteína seletiva, ligante de RNA, a qual silencia o RNA mensageiro (mRNA), bloqueando a tradução até que a síntese proteica seja necessária. Ela é encontrada na base dos espinhos dendríticos, em conjunto com ribossomos, regulando a síntese local de proteínas dendríticas necessária tanto para a sinaptogênese quanto para certas formas de alterações sinápticas de longa duração associadas com aprendizado e memória (ver Capítulos 66 e 67). De modo interessante, uma forma de mudança sináptica de longa duração que requer síntese proteica local, a depressão de longa duração da transmissão sináptica excitatória, está na realidade aumentada no modelo de síndrome do X frágil desenvolvido em camundongos, no qual o gene que codifica a FMRP foi suprimido. A perda da FMRP pode reforçar a depressão de longa duração, permitindo aumento excessivo da tradução de ARNm importantes para a plasticidade sináptica.

De fato, camundongos sem FMRP não requerem uma nova síntese de proteínas para a indução da depressão sináptica de longa duração. Uma implicação interessante desses resultados é que antagonistas químicos do receptor de glutamato metabotrópico do tipo 5, mGluR5, cuja ativação é necessária para essa forma de depressão de longa duração, podem diminuir o excesso de tradução de proteínas e, assim, talvez tenham um benefício terapêutico.

Síndrome de Rett

A síndrome de Rett, também originada de um único gene alterado, por vezes é confundida com autismo, costuma ser devastadora e afeta principalmente meninas. As crianças portadoras dessa síndrome parecem normais desde o nascimento até 6 a 18 meses de idade, quando regridem, perdendo capacidades de fala e habilidades manuais que tinham adquirido. A síndrome de Rett é progressiva, e os primeiros sintomas são seguidos por movimentos repetitivos das mãos, perda de controle motor e retardo intelectual. As meninas com síndrome de Rett podem viver até a idade adulta, mas sem recuperar a fala ou a habilidade de usar as mãos. A prevalência é de cerca de 1 em cada 15 mil meninas. Essa síndrome é uma doença de herança dominante ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene *MeCP2*, que normalmente codifica um fator de transcrição que se liga às bases de citosina metilada no DNA, regulando, assim, a expressão gênica e o remodelamento da cromatina. Embora a perda de *MeCP2* altere a expressão de uma ampla variedade de genes, um importante aspecto que contribui para o fenótipo da síndrome de Rett pode ser o resultado da diminuição da expressão do gene que codifica o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, de *brain-derived neurotrophic factor*). Em camundongos, a expressão reduzida desse fator neurotrófico leva a um fenótipo muito parecido com o modelo da síndrome de Rett em camundongos, e sua expressão aumentada pode melhorar consideravelmente o fenótipo em camundongos mutantes para *MeCP2*.

Poderia ser pensado que a anormalidade global na expressão gênica levaria a um fenótipo ainda mais grave do que o da síndrome de Rett. O que acontece é que uma cópia do gene *MeCP2* é essencial para a sobrevivência. Meninos, que têm um único cromossomo X e, portanto, uma única cópia do gene *MeCP2*, morrem de encefalopatia antes ou logo após o nascimento se tiverem uma forma mutante do gene *MeCP2*. Embora meninas tenham dois cromossomos X, em cada célula apenas um está ativo. Como a escolha de qual cromossomo X estará ativo é aleatória, meninas com mutação no gene *MeCP2* em um dos cromossomos X são mosaicos: algumas de suas células expressam a proteína normal enquanto outras expressam a forma anômala. As células com a proteína normal compensam e, portanto, o fenótipo desenvolve-se na síndrome de Rett em vez de uma doença letal.

Síndrome de Down

A síndrome de Down é a causa mais comum de defeitos de nascimento nos Estados Unidos e uma das principais causas de deficiência intelectual. A cada ano, cerca de 100 mil nascidos no mundo apresentam a síndrome – cerca de 1 em cada 1.000 nascidos vivos. Cerca de 7% das crianças com síndrome de Down também têm autismo.

Além de manifestar um conjunto definido de características físicas e faciais, hipotonia e defeitos cardíacos congênitos, a síndrome de Down está associada a prejuízos

cognitivos e a início precoce da doença de Alzheimer. Entre os prejuízos cognitivos incluem-se a deficiência na memória espacial e dificuldade para converter memória de curta duração em memória de longa duração. Esses defeitos na memória são consistentes com o fato de que, em indivíduos com síndrome de Down, o hipocampo é menor do que no desenvolvimento típico. Os déficits também são o oposto da excepcional memória de curto e de longo prazo de muitos indivíduos com autismo.

Quais são os genes específicos que contribuem para os sintomas cognitivos da síndrome de Down? Essa síndrome resulta da presença de uma cópia extra do cromossomo 21 (trissomia do 21). Cerca de 88% desses cromossomos extras são de origem materna, 9% são de origem paterna, e 3% ocorrem na mitose após a fecundação. Estudos de casos raros de trissomia parcial do 21 indicam que não é necessário expressar toda a cópia extra do cromossomo para que a manifestação da síndrome completa.

Uma parte considerável do fenótipo da síndrome de Down resulta da duplicação de uma região de 2 Mb, no segmento 21q22.2, que contém 50 a 70 genes, chamada de *região crítica de Down*. A avaliação de 27 transcritos que cobrem 80% da região revela vários genes de interesse potencial para o prejuízo cognitivo. Eles incluem um gene para dois canais de K^+ retificadores de influxo de corrente (*KCNJ6*, canal de K^+ retificador de influxo de corrente *Homo sapiens*, subfamília J, membro 6, também conhecido como Kir3.2 ou GIRK2) que são expressos ao longo do desenvolvimento e no sistema nervoso central adulto; o gene para o receptor de glutamato mGluR5 (*GRM5*), do tipo cainato, que regula uma forma de plasticidade envolvida na síndrome do X frágil; o gene *SIM2* (*single-minded 2*), e o gene para uma proteína-quinase de funcionamento duplo chamada de quinase *minibrain* (*Mnbk, de minibrain kinase*).

Síndromes de Prader-Willi e de Angelman e outros distúrbios

Poucos erros envolvendo um cromossomo inteiro são compatíveis com a vida. Entre os autossomos, além da síndrome de Down, ocorre somente a trissomia do 18 e a do 13, ambas levando a grave deficiência intelectual e ocorrendo com considerável frequência, com prevalência de 1:3.000 e 1:20.000 nascidos vivos, respectivamente. Vários erros numéricos podem ocorrer nos cromossomos sexuais, mas não costumam provocar atraso significativo no desenvolvimento cognitivo.

A única exceção é síndrome de Turner, que ocorre em pacientes do sexo feminino com falta de um cromossomo X. As meninas que carregam apenas o cromossomo X materno apresentam maior prevalência de dificuldades na interação social, como no autismo, do que as meninas que carregam o cromossomo X paterno. Isso sugere um *imprinting* (impressão) genômico, no qual cópias maternas e paternas de um gene são diferencialmente expressas. Para os genes "imprintados" (*imprinted*), que representam apenas uma pequena fração (< 1%) do genoma, apenas uma cópia do gene é expressa. Em contrapartida, ambos os alelos paterno e materno são expressos para os demais genes. Com genes paternos "imprintados", só o alelo materno é expresso. O oposto ocorre para genes maternos "imprintados"; somente o alelo paterno herdado é ativo. Por exemplo, com um gene materno nessa condição, ambos os alelos do pai podem ser expressos em seus filhos, enquanto os alelos da mãe são silenciados. Entretanto, essa marca (*imprint*) é reversível e é apagada nas células germinativas. Assim, os mesmos alelos maternos que são silenciados na prole da mãe podem ser ativos quando transmitidos por seu filho a seus descendentes.

As síndromes de Prader-Willi e de Angelman, dois distúrbios relacionados com deficiências intelectuais e possíveis correlações com o autismo, são exemplos clássicos de *imprinting* genômics. Essas duas síndromes em geral são causadas por uma deleção específica da mesma região do cromossomo 15 (Figura 64-7). No entanto, os indivíduos com síndrome de Prader-Willi herdam o cromossomo 15 defeituoso de seu pai, ao passo que os indivíduos com síndrome de Angelman herdam o gene defeituoso de sua mãe (ver Capítulo 3). Apesar de envolverem a mesma mutação genética, as duas síndromes apresentam diferentes sintomas. A síndrome de Prader-Willi está associada com deficiência intelectual leve, hipogonadismo e anormalidade no hipotálamo, com consequente incapacidade de saciar a fome, levando à obesidade mórbida. Em contrapartida, a síndrome de Angelman é caracterizada por profundas deficiências intelectuais e um comportamento inadequadamente feliz, com frequentes gargalhadas e sorrisos.

Como a mesma deleção gênica pode produzir diferentes alterações físicas e comportamentais? A resposta encontra-se no padrão diferenciado do *imprinting* dos alelos paternos e maternos de certos genes nessa região do cromossomo 15. Se o cromossomo paterno contém a deleção, como ocorre na síndrome de Prader-Willi, apenas os alelos maternos estão presentes. Assim, os alelos maternos que normalmente estão silenciados pelo *imprinting* genômico não serão expressos nos descendentes. Da mesma forma, se o cromossomo materno contém a deleção, como a que ocorre na síndrome de Angelman, os genes que costumam ser silenciados pelo *imprinting* genômico paterno não serão expressos nos descendentes. Como diferentes conjuntos de genes sofrem *imprinting* em indivíduos do sexo masculino e feminino, os indivíduos com as síndromes de Prader-Willi e de Angelman apresentam defeitos de expressão de grupos distintos de genes. Portanto, apesar de terem deleções semelhantes do cromossomo 15, indivíduos com essas síndromes apresentam fenótipos completamente diferentes.

Embora a síndrome de Prader-Willi provavelmente envolva a perda de mais de um gene no cromossomo 15, a causa da síndrome de Angelman foi reduzida a um único gene que codifica a enzima ubiquitina E3-ligase. Genes que tenham sofrido *imprinting* no cromossomo 15 também podem predispor ao surgimento do autismo, conforme estudos de associação de genes com recombinação limitada, que evidenciam escore positivo na porção proximal do braço longo desse cromossomo. De fato, um número significativo de indivíduos com autismo, talvez cerca de 1%, apresenta duplicações maternas de uma região na porção proximal do cromossomo 15, imediatamente adjacente às regiões das síndromes de Prader-Willi e de Angelman.

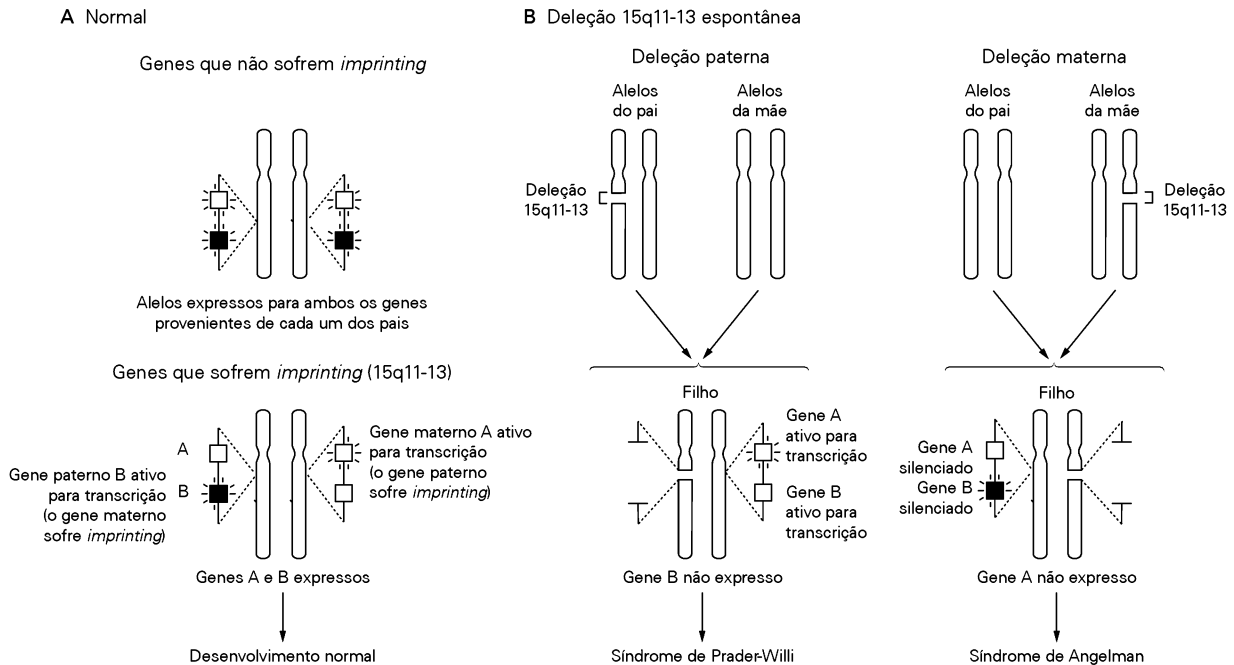



Figura 64-7 ***Imprinting*** **nas síndromes de Prader-Willi e de Angelman.** Cerca de 70% dos pacientes com essas síndromes herdam o cromossomo 15 de um dos pais com deleções espontâneas (não herdadas) do intervalo q11-13. Esse intervalo contém genes que sofreram *imprinting* genômico, com alelos que são expressos ou não, dependendo de o cromossomo ter sido herdado do pai ou da mãe. Se o cromossomo com a deleção for do pai, desenvolve-se a síndrome de Prader-Willi, pois genes que sofrem *imprinting* materno no intervalo correspondente do cromossomo materno intacto (p. ex., gene B) não são expressos. Se o cromossomo com a deleção for da mãe, o gene da ubiquitina-ligase (*UBE3A*) não será expresso na prole devido à inativação normal desse gene no cromossomo paterno; a perda da expressão desse gene leva à síndrome de Angelman.

Outras deleções cromossômicas que produzem alterações cognitivas não envolvem genes com *imprinting*. Tais deleções apenas reduzem níveis normais do produto proteico do gene em cerca de 50% devido à perda de um dos dois alelos. A metade da quantidade normal de algumas proteínas é insuficiente para manter a função celular normal (conhecida como *haploinsuficiência*), resultando em um fenótipo comportamental peculiar. Essas deleções com frequência envolvem diversos graus de deficiências intelectuais e às vezes produzem notáveis fenótipos neuropsiquiátricos.

Pode-se citar como exemplo a síndrome de Smith-Magenis, que resulta da deleção de uma única banda no braço curto do cromossomo 17. Ela é caracterizada por incapacidade intelectual de grau leve a moderado e por marcada hipersonolência. Os pacientes com essa síndrome apresentam comportamentos incomuns de automutilação, os quais eles parecem incapazes de controlar, como onicotilomania (automutilação de unhas dos dedos e dos artelhos) e poliembolocoilamania (inserção de objetos estranhos em orifícios do corpo). Eles também repetem dois tipos de comportamentos estereotipados, apertando espasmodicamente a parte superior do corpo ("autoabraço") e simulando comportamentos de lamber os dedos e virar páginas ("lamber e virar"). O que é mais notável é que, embora a maioria dos pacientes com síndrome de Smith-Magenis apresente uma deleção de 4 Mb, quatro pacientes foram identificados recentemente com uma mutação em apenas um dos genes nesse intervalo, *RAI1*, que é expresso em neurônios. Uma vez que a função do *RAI1* seja compreendida, será interessante considerar como a haploinsuficiência promove os comportamentos bizarros da síndrome de Smith-Magenis.

A síndrome de Williams também é uma deleção de um segmento, mas no braço longo do cromossomo 7. Embora nenhum gene específico entre os 25 a 30 genes dentro da deleção seja individualmente responsável, o fenótipo é, no entanto, muito interessante. Os pacientes com síndrome de Williams apresentam dissociações específicas de função cognitiva, podendo ter deficiências graves na construção de relações visuoespaciais e ainda ter boa capacidade linguística e se sair bem em testes de reconhecimento facial. No entanto, os processos cognitivos subjacentes a esses desempenhos diferem dos utilizados por crianças com desenvolvimento típico. É interessante que pacientes com síndrome de Williams, independentemente dos antecedentes familiares e da etnia, compartilham traços de personalidade um pouco semelhantes marcados por empatia e muita amabilidade e sociabilidade, tornando essa síndrome, de muitas maneiras, o oposto do estereótipo do autismo.

Provavelmente centenas de genes possam levar a deficiências intelectuais quando mutados. Muitos deles codificam proteínas cujas funções são centrais para o desenvolvimento e a função encefálicos. Por exemplo, uma forma de lisencefalia ("encéfalo liso"), a perda de circunvoluções e giros no córtex cerebral, resulta da mutação ou da deleção do gene *LIS1*, o qual codifica uma proteína que normalmente participa da regulação das cadeias pesadas da dineína citoplasmática, essenciais para o transporte axonal

(ver Capítulos 4 e 53). Deficiência intelectual também resulta de mutações de pelo menos três genes com produtos que interagem com Rho GTPases, levando a perturbações na sinalização a partir da superfície celular para o citoesqueleto de actina, que presumivelmente altera o crescimento de neuritos. Mutações em Rab GTPases, proteínas que participam da fusão vesicular, também podem originar deficiências intelectuais graves.

Outros defeitos em genes têm impacto bem mais sutil sobre o sistema nervoso e o comportamento. Por exemplo, o pesquisador Anthony Monaco e colaboradores estudaram uma família, KE, na qual um grave distúrbio de fala e linguagem é transmitido como herança autossômica dominante devido a uma mutação no gene *FOXP2*, que codifica um fator de transcrição. Mutação em *FOXP2* causa falhas na seleção e no sequenciamento dos movimentos orofaciais finos necessários para a articulação, resultando em deficiências no processamento da linguagem e nas habilidades gramaticais. Mutações em *FOXP2* também têm sido encontradas em indivíduos não aparentados, mas que apresentam prejuízos semelhantes de linguagem. O que é interessante é que as taxas de substituição de nucleotídeos no gene *FOXP2* entre as espécies, uma medida da mudança evolutiva, são aceleradas em primatas, sugerindo que esse gene tenha sido alvo de seleção natural, possivelmente desempenhando um papel significativo na evolução da linguagem nos seres humanos.

Visão geral

O estudo de distúrbios do neurodesenvolvimento pela neurociência cognitiva ilustra claramente o poder da síntese da psicologia cognitiva e das neurociências e de fato move essa convergência em novas direções. No estudo do autismo, por exemplo, a hipótese da cegueira mental tem mostrado como a teoria cognitiva pode direcionar a pesquisa para as bases neurais de um transtorno do desenvolvimento e como os estudos biológicos podem abrir uma nova janela: a biologia das interações sociais.

Para a completa compreensão das bases neurobiológicas de muitos distúrbios do neurodesenvolvimento que levam à deficiência intelectual, será necessário que ocorra uma convergência entre neurociências, outras disciplinas médicas e genômica funcional. Será crucial que ocorra uma abordagem de baixo para cima, progredindo desde a identificação de genes responsáveis por transtornos cognitivos ou comportamentais até o entendimento de seus efeitos sobre o desenvolvimento encefálico. Ao mesmo tempo, uma abordagem de cima para baixo é necessária para a identificação do perfil cognitivo de cada transtorno e a definição dos circuitos neurais críticos envolvidos, utilizando ferramentas como imagem encefálica funcional e estrutural.

O autismo é um exemplo de transtorno geneticamente complexo, com um amplo espectro de manifestações, e as grandes diferenças entre casos individuais muitas vezes são comentadas. Ainda assim, a neurociência cognitiva tem apresentado avanços na difícil tarefa de fenotipar pacientes e tem contribuído para identificar regiões encefálicas relevantes, bem como as conexões anormais entre elas. Esse conhecimento deverá ser útil na identificação de fatores de risco genéticos e ambientais que predispõem ao autismo. Outros distúrbios do desenvolvimento envolvendo dificuldades de aprendizado, em especial aqueles com padrões de herança mais claros do que o autismo, são mais adequados para uma abordagem de baixo para cima, a qual inicia com a identificação gênica. Independentemente da abordagem, os mecanismos subjacentes que levam ao comprometimento cognitivo e comportamental em seres humanos são mais suscetíveis de serem contemplados pela investigação que combina psicologia cognitiva, neurociências e genética molecular.

Uta Frith
Francesca G. Happé
David G. Amaral
Stephen T. Warren

Leituras selecionadas

Amaral D, Geschwind D, Dawson G (eds). 2011. *Autism Spectrum Disorders.* Oxford: Oxford University Press.

Baron-Cohen S, Tager-Flusberg H, Cohen DJ. 2000. *Understanding Other Minds: Perspectives from Autism,* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press.

Frith U. 2008. *Autism: A Very Short Introduction.* Oxford: Oxford University Press.

Happé F, Frith U (eds). 2010. *Autism and Talent.* Oxford: Oxford University Press. (First published as a special issue of Philosophical Transactions of the Royal Society, Series B, Vol. 364, 2009).

Referências

Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. 2008. Neuroanatomy of autism. Trends Neurosci 31:137–145.

Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K, Drew A, Charman T. 1996. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. Br J Psychiatry 168:158–163.

Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. 1985. Does the autistic child have a 'theory of mind'? Cognition 21:37–46.

Bauman ML. 1999. Autism: clinical features and neurobiological observations. In: H Tager-Flusberg (ed). *Neurodevelopmental Disorders. (Developmental Cognitive Neuroscience),* pp. 383–399. Cambridge, MA: MIT Press.

Bear MF, Huber KM, Warren ST. 2004. The mGluR theory of fragile X syndrome. Trends Neurosci 27:370–377.

Cassidy SB, Morris CA. 2002. Behavioral phenotypes in genetic syndromes: genetic clues to human behavior. In: LA Barness (ed). *Advances in Pediatrics,* Vol. 49, pp. 59–86. Philadelphia, PA: Mosby.

Castelli F, Happé F, Frith CD, Frith U. 2002. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain 125:1839–1849.

Chelly J, Mandel J-L. 2001. Monogenic causes of X-linked mental retardation. Nat Rev Genet 2:669–680.

Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. 2007. Mapping early brain development in autism. Neuron 56:399–413.

Dawson G, Toth K, Abbott R, Osterling J, Munson J, Estes A, Liaw J. 2004. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. Dev Psychol 40:271–283.

Folstein SE, Rosen-Sheidley B. 2001. Genetics of autism: complex etiology for a heterogeneous disorder. Nat Rev Genet 2:943–955.

Fombonne E. 2009. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr Res 65:591–598.

Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith, CD. 2000. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI

study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. Neuropsychologia 38:11–21.
Geschwind DH. 2011. Genetics of autism spectrum disorders. Trends Cogn Sci 15:409–416.
Happe F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, Dolan R, Frackowiak R, Frith C. 1996. "Theory of mind" in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport 8:197–201.
Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. 2005. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. Arch Gen Psychiatry 62:1366–1376.
Hill E. 2004. Executive dysfunction in autism. Trends Cogn Sci 8:26–32.
Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, et al. 2003. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. Nat Genet 34:27–29.
Jin P, Alisch RS, Warren ST. 2004. RNA and microRNA in fragile X syndrome. Nat Cell Biol 6:1048–1053.
Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. 2009. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. Soc Neurosci 4:135–52.
Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen, D. 2002. Defining and quantifying the social phenotype in autism. Am J Psychiatry 159:895–908.
Kovács ÁM, Téglás E, Endress AD. 2010. The social sense: susceptibility to others' beliefs in human infants and adults. Science 330:1830–1834.
Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. 2001. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. Nature 413:519–523.
Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, Susser ES. 2001. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58:361–367.
Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, Fennig S, Davidson M, Harlap S, Wolitzky R, et al. 2005. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells. Psychiatr Genet 15:117–125.
Nakamoto M, Nalavadi V, Epstein MP, Narayanan U, Bassell GJ, Warren ST. 2007. Fragile X mental retardation protein deficiency leads to excessive mGluR5-dependent internalization of AMPA receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 104:15537–15542.
Nickl-Jockschat T, Habel U, Maria Michel T, Manning J, Laird AR, Fox PT, Schneider F, Eickhoff SB. 2011. Brain structure anomalies in autism spectrum disorder-a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. Hum Brain Mapp Jun 20. DOI: 10.1002/hbm.21299
Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha S, Sigman M, Steinfeld MB, Young GS. 2010. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiat 49:256–266.
Ozonoff S, Macari S, Young GS, Goldring S, Thompson M, Rogers SJ. 2008. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. Autism 12:457–472.
Pelphrey KA, Shultz S, Hudac CM, Vander Wyk BC. 2011. Research review: constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry 52:631–644.
Redcay E, Courchesne E. 2005. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biol Psychiatry 58:1–9.
Ronald A, Hoekstra RA. 2011. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 156B:255–274.
Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW. 2004. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. Nat Neurosci 7:499–500.
Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, Kleinman J, Van der Gaag C, Marois R, Skudlarski P. 2003. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358:415–427.
Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al. 2004. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. J Neurosci 24:6392–6401.
Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, et al. 2007. Strong association of de novo copy number variation with autism. Science 316:445–449.
Senju A, Southgate V, White S, Frith U. 2009. Mindblind eyes: an absence of spontaneous theory of mind in Asperger syndrome. Science 325:883–885.
Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. 2003. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. Nat Genet 33:1–3.
Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CM, Südhof TC. 2007. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. Science 318:71–76.

65

Aprendizado e memória

Em sua obra-prima *Cem Anos de Solidão*, Gabriel Garcia Marquez descreve uma estranha praga que invade uma pequena vila e rouba as memórias das pessoas. Os habitantes perdem inicialmente lembranças pessoais, depois esquecem os nomes e as funções de objetos comuns. Para combater a praga, um homem coloca etiquetas escritas em todos os objetos de sua casa. Ele logo percebe, no entanto, a futilidade dessa estratégia, pois, no fim, a praga acaba destruindo até mesmo seu conhecimento de palavras e letras.

Esse incidente fictício mostra a importância do aprendizado e da memória para a vida diária. O aprendizado refere-se a uma mudança no comportamento que resulta da aquisição de conhecimento acerca do mundo, e a memória é o processo pelo qual esse conhecimento é codificado, armazenado e posteriormente evocado. A história de Marquez desafia o leitor a imaginar a vida sem a capacidade de aprender e lembrar. O indivíduo esqueceria pessoas e lugares que antes conhecia, e não seria mais capaz de utilizar e compreender a linguagem ou executar tarefas motoras que anteriormente havia aprendido; não lembraria os momentos mais felizes ou mais tristes de sua vida, e perderia até mesmo o sentido de identidade pessoal. O aprendizado e a memória são essenciais para o pleno funcionamento e a sobrevivência independente de pessoas e animais.

Em 1861, Pierre Paul Broca descobriu que uma lesão na porção posterior do lobo frontal esquerdo (área de Broca) produz uma deficiência específica da linguagem. Logo tornou-se claro que outras funções mentais, como a percepção e o movimento voluntário, também são mediadas por regiões bem definidas do encéfalo (ver Capítulo 1). Isso levou naturalmente à próxima questão: existem sistemas neurais delimitados relacionados com a memória? Se existem, haveria um "centro da memória" ou o processamento da memória estaria amplamente distribuído por todo o encéfalo?

Ao contrário da visão prevalente de que as funções cognitivas possuem localizações específicas no encéfalo, muitos estudiosos do aprendizado duvidavam que a memória fosse uma entidade localizada. De fato, até meados do século XX, muitos psicólogos duvidavam que a memória fosse uma função com áreas delimitadas no encéfalo, independente da percepção, da linguagem ou do movimento. Uma razão para essa dúvida persistente é que o ar-

mazenamento da memória envolve muitas partes diferentes do encéfalo. Agora, porém, sabe-se que tais regiões não são igualmente importantes. Há diversos tipos fundamentalmente distintos de memória, e certas regiões do encéfalo são muito mais importantes para alguns tipos de armazenamento que para outros.

Durante as últimas décadas, a pesquisa avançou de modo significativo na análise e na compreensão do aprendizado e da memória. Neste capítulo, três ideias estão em foco. Primeiro, a de que há diversas formas de aprendizado e memória, cada qual com suas próprias e distintas propriedades cognitivas, mediadas por sistemas encefálicos específicos. Segundo, a de que a memória pode ser dividida em processos separados: codificação, armazenamento, consolidação e evocação. Por fim, a de que imperfeições e erros na evocação dão dicas acerca da natureza e da função do aprendizado e da memória.

A memória pode ser classificada conforme duas dimensões: (1) o curso temporal do armazenamento e (2) a natureza da informação armazenada. É considerado inicialmente o curso temporal.

Memórias de curto e de longo prazo envolvem diferentes sistemas neurais

A memória de curto prazo mantém representações transitórias de informações relevantes para objetivos imediatos

Quando se reflete acerca da natureza da memória, geralmente pensa-se na memória de longa duração, que William James chamou de "memória propriamente dita" ou "memória secundária". Ou seja, pensa-se na memória como "o conhecimento de um estado prévio da mente após já ter sido uma vez removido da consciência". Esse conhecimento depende da formação de um traço de memória que é durável, no qual a representação persiste, mesmo quando seu conteúdo ficar fora da percepção consciente por um longo período.

Nem todas as formas de memória, porém, constituem "estados prévios da mente". De fato, a capacidade de armazenar informação depende da memória de curto prazo, chamada de memória de trabalho, que mantém representações atuais, embora transitórias, de conhecimentos relevantes para certos objetivos. Nos seres humanos, a memória de trabalho consiste em pelo menos dois subsistemas – um para a informação verbal e outro para a informação visuoespacial. O funcionamento desses dois subsistemas é coordenado por um terceiro sistema, denominado *processos de controle executivo*. Acredita-se que os processos de controle executivo aloquem recursos de atenção para os subsistemas verbal e visuoespacial, além de monitorar, manipular e atualizar as representações armazenadas.

Utiliza-se o subsistema verbal ao tentar manter informação com base na linguagem falada (fonológica) conscientemente, como quando mentalmente se repete um número de telefone há pouco fornecido pela telefonista. O subsistema verbal consiste em dois componentes interativos: um armazenado, que representa conhecimento fonológico, e um mecanismo de ensaio, que mantém essas representações ativas enquanto se precisa delas. Dados neuropsicológicos e de neuroimagem indicam que o armazenamento fonológico depende dos córtices parietais posteriores, e o ensaio depende parcialmente de processos articuladores na área de Broca.

O subsistema visuoespacial da memória de trabalho retém imagens mentais de objetos visuais e da localização dos objetos no espaço. Acredita-se que o ensaio (a repetição mental) da informação espacial e relativa a objetos envolva a modulação de tais representações nos córtices parietal, temporal inferior e occipital extraestriatal pelos córtices frontal e pré-motor. Atualmente, os pesquisadores se perguntam se a memória de trabalho visuoespacial poderia ser mais bem compreendida na forma de dois subsistemas, um para o conhecimento de objetos e outro para o conhecimento espacial.

Registros unitários (eletrofisiológicos) em células de primatas não humanos indicam que alguns neurônios pré-frontais mantêm representações espaciais, outros mantêm representações de objetos e ainda outros representam a integração de ambos os conhecimentos, espacial e de objetos. Embora os neurônios relacionados com a memória de trabalho de objetos tendam a se situar no córtex pré-frontal ventrolateral, e aqueles relacionados com o conhecimento espacial tendam a se situar no córtex pré-frontal dorsolateral, todas as três classes de neurônios estão presentes em ambas as sub-regiões pré-frontais (Figura 65-1).

A memória de curto prazo é convertida seletivamente em memória de longo prazo

Em meados da década de 1950, novas evidências surpreendentes acerca das bases neurais da memória de longa duração emergiram do estudo de pacientes que haviam sofrido a remoção bilateral do hipocampo e de regiões vizinhas no lobo temporal medial, como tratamento para a epilepsia. O primeiro e mais bem estudado caso foi o de um paciente chamado H. M., estudado pela psicóloga Brenda Milner e pelo cirurgião William Scoville. Após a morte de H. M., em 2 de dezembro de 2008, seu nome completo, Henry Molaison, foi revelado ao mundo.

H. M., um homem de 27 anos, apresentava havia mais de dez anos uma epilepsia intratável do lobo temporal, causada por uma lesão encefálica que ele sofrera aos 7 anos, em um acidente de bicicleta. Como adulto, suas crises tornaram-no incapaz de trabalhar e levar uma vida normal. Scoville removeu cirurgicamente a formação hipocampal, a amígdala e partes da área associativa multimodal do córtex temporal, em ambos os hemisférios (Figura 65-2). Após a cirurgia, as crises de H. M. ficaram sob controle, mas ele passou a exibir um devastador déficit de memória (ou amnésia). O mais notável na deficiência de H. M., porém, era sua especificidade.

Sua memória de trabalho era normal, durando de segundos a minutos, indicando que o lobo temporal medial não é uma estrutura necessária para memórias transitórias. Ele também tinha memória de longo prazo para eventos que haviam ocorrido antes da cirurgia: lembrava de seu nome, do trabalho que executava e de eventos da infância, embora sua memória não fosse muito robusta para informações adquiridas nos anos imediatamente anteriores à cirurgia. Além disso, ele ainda detinha o comando da lin-

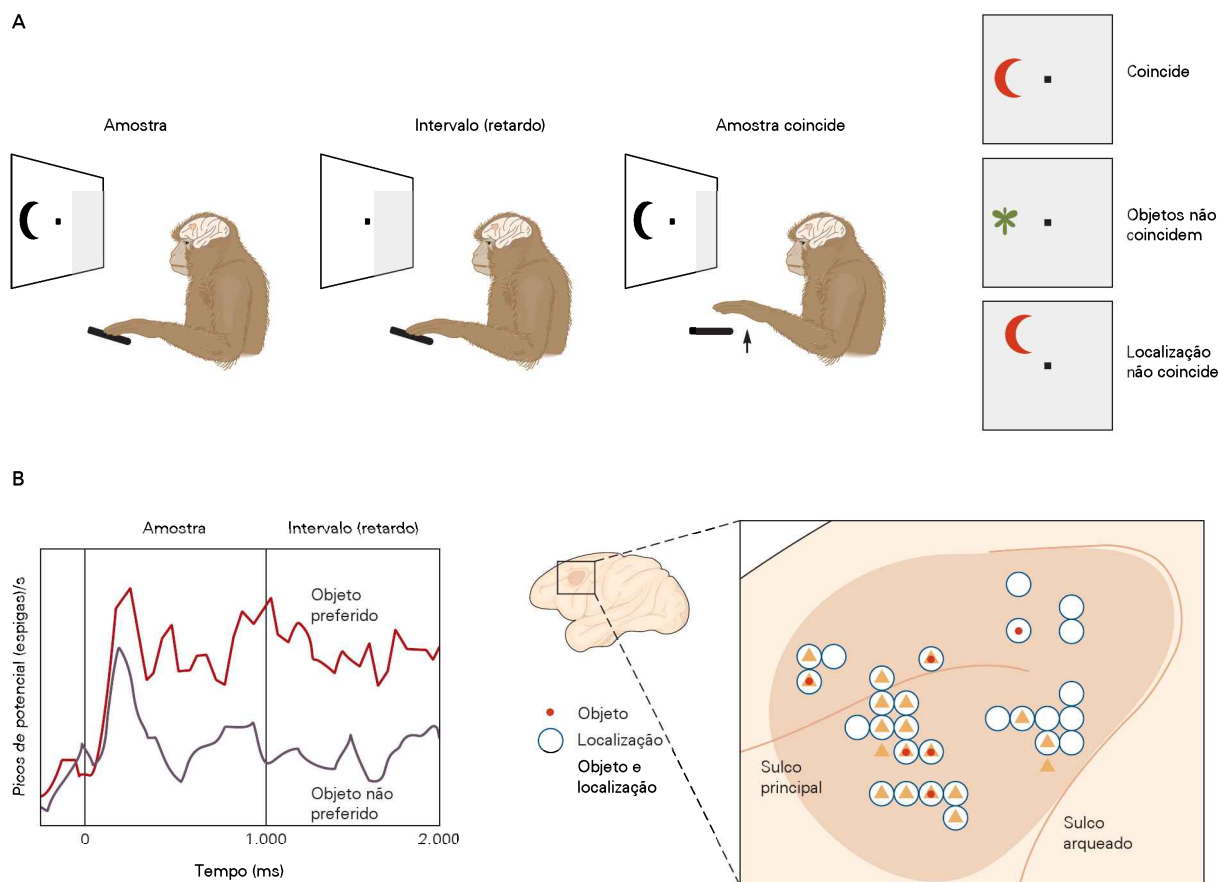



Figura 65-1 O córtex pré-frontal mantém uma memória de trabalho. (Adaptada, com permissão, de Rainer, Asaad e Miller, 1998.)

A. O papel do córtex pré-frontal na manutenção da informação na memória de trabalho com frequência é investigado em macacos pela utilização de métodos eletrofisiológicos, juntamente com uma tarefa de amostragem coincidente com retardo. Nesse tipo de tarefa, cada tentativa inicia quando o macaco agarra uma alavanca de resposta e fixa o olhar em um pequeno alvo no centro de um monitor de computador. Um estímulo inicial (a "amostra") é apresentado brevemente e deve ser mantido na memória de trabalho até que o próximo estímulo apareça. Na tarefa aqui ilustrada, o macaco deve lembrar a amostra ("o quê") e sua localização ("onde") e liberar a alavanca apenas em resposta a estímulos que "coincidam" em ambas as dimensões.

B. As taxas de disparos neurais no córtex pré-frontal lateral do primata durante o período de intervalo (retardo) na tarefa com frequência estão acima da linha de base e representam respostas ao tipo de estímulo (o quê), à localização (onde) e à integração dos dois (o quê e onde). À esquerda, é mostrada a atividade de um neurônio pré-frontal a objetos preferidos (aos quais o neurônio responde de forma robusta) e a objetos não preferidos (aos quais o neurônio responde minimamente) durante a tarefa. A atividade é robusta quando o macaco encontra o objeto preferido (amostra) e durante o intervalo (retardo). No desenho à direita, os símbolos representam sítios de registro onde neurônios que mantêm cada tipo de informação (o quê, onde, e o quê e onde) foram encontrados. Geralmente diversos tipos de neurônios são encontrados em um sítio; desse modo, muitos símbolos apresentam superposição, e alguns indicam mais de um neurônio.

guagem, incluindo seu vocabulário, o que significava que a memória semântica estava preservada. Seu quociente de inteligência não mudou, permanecendo na faixa entre normal e brilhante.

O que H. M. não possuía mais, e tal carência se dava de forma notável, era a capacidade de transferir novas informações da memória de trabalho para a memória de longa duração. Ele era incapaz de reter, por longos períodos, as informações acerca de pessoas, lugares ou objetos com os quais há pouco havia feito contato. Se lhe fosse pedido que lembrasse um número de telefone, H. M. podia repeti-lo imediatamente, passados segundos ou mesmo minutos, pois sua memória de trabalho estava intacta. No entanto, se sofresse qualquer distração, mesmo que breve, ele esquecia o número. H. M. não conseguia reconhecer pessoas que havia conhecido após a cirurgia, mesmo após encontrá-las muitas vezes. Por diversos anos ele via Milner todo mês, mas, cada vez que ela entrava no quarto, ele reagia como se nunca a tivesse encontrado antes. O caso de H. M. não é único. Todos os pacientes com grandes lesões bilaterais nas áreas associativas límbicas do lobo temporal medial, resultantes de cirurgia ou de doença, apresentam deficiências semelhantes na memória de longa duração.

O paciente H. M. é um caso histórico, pois sua deficiência elucidou a primeira ligação clara entre a memória e o lobo temporal medial, incluindo o hipocampo. Considerando-se as grandes dimensões do hipocampo propriamente dito, a questão a seguir era: quão extensa deve ser

A

Córtex perirrinal

Córtex entorrinal

Córtex para-hipocampal

Giro denteado

CA3

CA1

Hipocampo

Subículo

B

5 cm

1

2

3

Lesão

Amígdala

Córtex entorrinal

Hipocampo

C

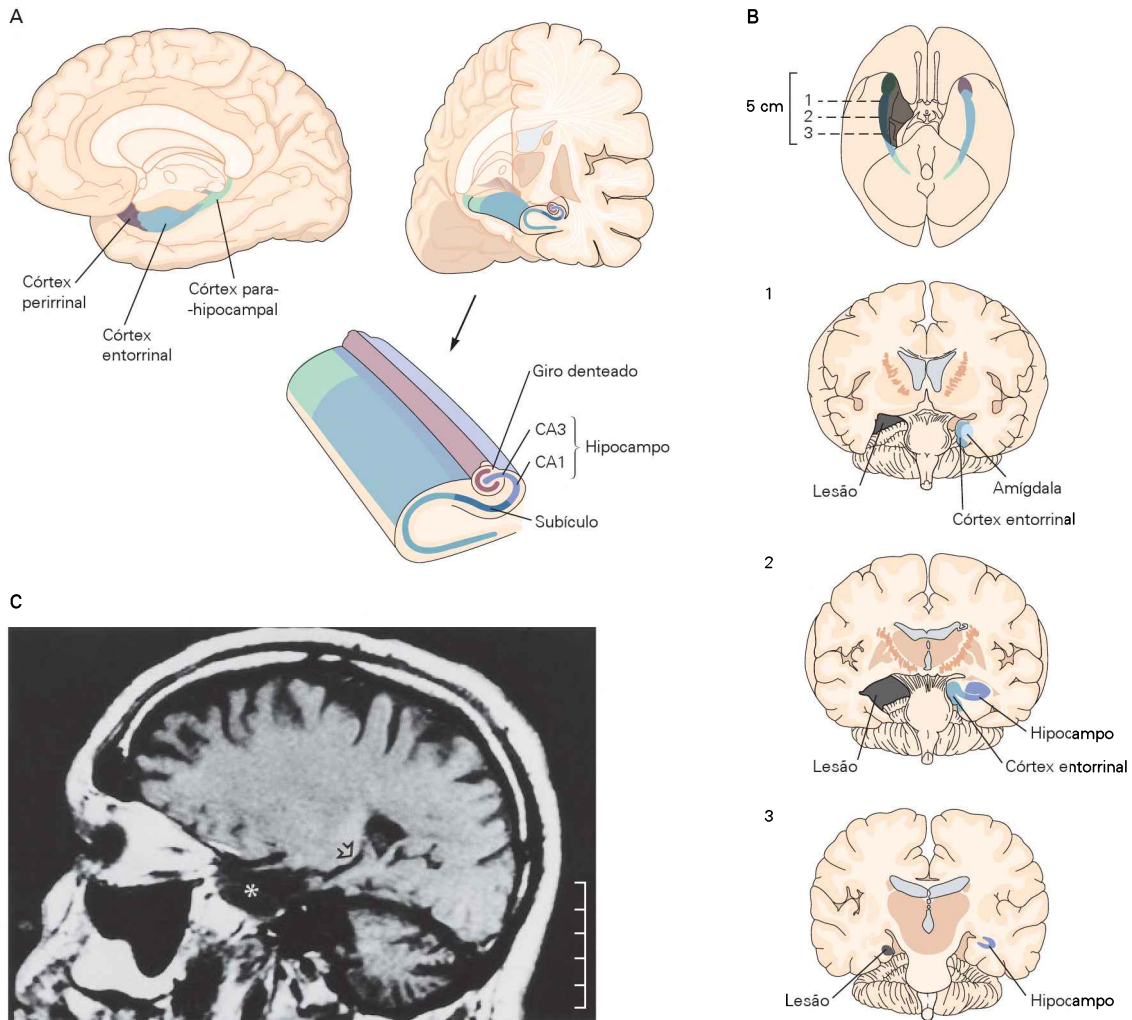



Figura 65-2 O lobo temporal medial e o armazenamento da memória.

A. Componentes essenciais do lobo temporal medial, importantes para o armazenamento da memória.

B. Áreas do lobo temporal medial que sofreram ressecção (**sombreadas em cinza**) no paciente conhecido como H. M., vistas a partir da superfície ventral do encéfalo (o hemisfério esquerdo está no lado direito da imagem). A cirurgia foi um procedimento bilateral em um único estágio, mas, para ilustrar as estruturas que foram removidas, o lado direito da imagem é aqui mostrado intacto. A extensão longitudinal da lesão é mostrada em uma visão ventral do encéfalo (**parte superior**). As secções transversais 1 a 3 mostram uma estimativa da extensão das áreas do encéfalo removidas de H. M. (Adaptada, com permissão, de Corkin et al., 1997.)

C. Imagem por ressonância magnética (RM) de uma secção parassagital do lado esquerdo do encéfalo de H. M. A barra de calibração à direita do painel mostra incrementos de 1 cm. O **asterisco** indica a porção que sofreu ressecção nos lobos temporais anteriores. A **ponta de seta** aponta para a região remanescente da porção intraventricular da formação hipocampal. Cerca de 2 cm da formação hipocampal preservada são visíveis bilateralmente. Observa-se também a substancial degeneração nos espaços aumentados das folhas cerebelares. (Adaptada, com permissão, de Corkin et al., 1997.)

uma lesão bilateral para poder causar um déficit de memória? Evidências clínicas de diversos pacientes, assim como dados de animais experimentais, sugerem que uma lesão restrita a qualquer dos componentes principais do sistema pode ter um efeito significativo sobre a memória de longa duração. Por exemplo, Larry Squire, David Amaral e colaboradores descobriram que o paciente R. B., após uma parada cardíaca, tinha apenas uma lesão detectável: a destruição de células piramidais na região CA1 do hipocampo. Mesmo assim, a deficiência na memória de R. B. era qualitativamente semelhante àquela de H. M., embora fosse mais moderada quantitativamente.

No entanto, as diferentes sub-regiões do lobo temporal medial, que juntas constituem o sistema de memória do lobo temporal medial, podem não desempenhar papéis equivalentes. Por exemplo, algumas áreas no circuito do lobo temporal medial podem ser especialmente importantes para o reconhecimento de objetos. Uma lesão no córtex perirrinal que poupa o hipocampo situado logo abaixo produz um déficit de reconhecimento de objetos maior que aquele verificado com uma lesão seletiva do hipocampo que não inclua o córtex adjacente.

Em contrapartida, alguns teóricos argumentam que o hipocampo pode ser relativamente mais importante para a

representação espacial que para o reconhecimento de objetos. Em camundongos e em ratos, lesões do hipocampo interferem na memória espacial e de contexto, e neurônios individuais do hipocampo codificam informação espacial específica (ver Capítulo 67). A imagem funcional do encéfalo em seres humanos saudáveis mostra que a atividade aumenta no hipocampo direito quando uma informação espacial é evocada, aumentando no hipocampo esquerdo quando palavras, objetos ou pessoas são lembrados. Esses achados fisiológicos são consistentes com observações clínicas nas quais lesões no hipocampo direito originam problemas de orientação espacial, enquanto lesões no hipocampo esquerdo causam defeitos na memória verbal.

A memória de longo prazo pode ser classificada como explícita ou implícita

Outro achado crucial acerca do paciente H. M. foi que nem todos os tipos de memória de longa duração estão prejudicados. Embora H. M. e outros pacientes com lesões no lobo temporal medial tenham profundas deficiências de memória, eles são capazes de formar e reter certos tipos de memórias duráveis tão bem quanto indivíduos saudáveis.

Por exemplo, H. M. aprendeu a desenhar os contornos de uma estrela olhando para a estrela e sua mão em um espelho (Figura 65-3). Do mesmo modo que indivíduos saudáveis aprendem a remapear a coordenação entre olho e mão, H. M. cometia muitos erros inicialmente, mas, após diversos dias de treino, seu desempenho não tinha erros e era comparável àquele de indivíduos saudáveis. Mesmo assim, ele não era capaz de recordar conscientemente ter alguma vez realizado essa tarefa.

Trabalhos posteriores de Squire e de outros autores esclareceram que as capacidades de memória de longa duração de H. M. e de outros pacientes amnésicos não se limitavam a habilidades motoras. Esses pacientes retêm o aprendizado de reflexos simples, incluindo habituação, sensibilização, condicionamento clássico e condicionamento operante (que serão discutidos posteriormente neste capítulo). Além disso, são capazes de melhorar seu desempenho em certas tarefas conceituais e de percepção. Por exemplo, eles têm bom desempenho em uma forma de memória conhecida como *priming*, na qual a percepção/detecção de uma palavra ou objeto aumenta após exposição prévia a essa palavra ou objeto. Assim, quando se mostram apenas as letras iniciais de palavras previamente estudadas, um paciente com amnésia é capaz de reconstituir a mesma quantidade de palavras que indivíduos normais, embora os amnésicos não tenham memória consciente de haver estudado recentemente tais palavras (Figura 65-4).

Será essa distinção entre formas de memória de longa duração em pacientes amnésicos uma diferença fundamental na função normal da memória? Para responder a essa questão, os psicólogos cognitivos Peter Graf e Daniel Schacter examinaram indivíduos normais e descobriram

Figura 65-3 O paciente amnésico H. M. podia aprender a executar movimentos que requerem habilidade. Ele foi ensinado a traçar entre dois contornos de uma estrela enquanto observava sua mão em um espelho. O gráfico mostra o número de vezes em que o traço saiu dos limites, durante cada tentativa, enquanto ele desenhava a estrela. Assim como ocorre com indivíduos saudáveis, H. M. melhorou consideravelmente seu desempenho com a repetição das tentativas, a despeito de não lembrar ter desempenhado essa tarefa antes. (Reproduzida, com permissão, de Blakemore, 1977.)

Figura 65-4 Indivíduos amnésicos e controles normais foram testados quanto à evocação de palavras em duas condições. Primeiro, foram apresentadas a eles palavras comuns e, então, lhes foi pedido que lembrassem as palavras (evocação livre). Pacientes amnésicos não apresentam bom desempenho nesse teste. No entanto, quando se dá aos indivíduos as primeiras três letras de uma palavra, com a instrução de que simplesmente formem a primeira palavra que lhes vier à mente (completar palavras), os indivíduos amnésicos apresentam desempenho igual ao de controles normais. A linha de base, que representa a taxa de adivinhação ao acaso nesse completamento de palavras, foi de 9%. (Reproduzida, com permissão, de Squire, 1987.)

dois tipos de memória de longa duração que diferiam pelo fato de envolverem ou não a percepção consciente necessária para a evocação.

O primeiro tipo é uma forma inconsciente de memória observada durante o desempenho de uma tarefa e que é conhecida como *memória implícita* (também chamada de memória não declarativa ou de procedimentos). A memória implícita manifesta-se geralmente de forma automática, com pouco processamento consciente por parte do indivíduo. Diferentes tipos de experiência podem produzir memórias implícitas, como o *priming*, o aprendizado de habilidades motoras, a memória de hábitos e os condicionamentos (Figura 65-5).

O outro tipo é a evocação deliberada, ou consciente, de experiências prévias, bem como a evocação consciente do conhecimento de fatos acerca de pessoas, lugares e coisas. Esse tipo é conhecido como *memória explícita* (ou memória declarativa). A memória explícita é altamente flexível, permitindo a associação de múltiplos fragmentos de informação sob diferentes circunstâncias. A memória implícita, por outro lado, permanece fortemente dependente das condições originais sob as quais se deu o aprendizado.

A memória explícita apresenta-se nas formas episódica e semântica

O psicólogo canadense Endel Tulving foi o primeiro a desenvolver a ideia de que a memória explícita também pode ser classificada em episódica (memória da experiência pessoal ou memória autobiográfica) e semântica (memória para fatos e conceitos). A *memória episódica* é utilizada para recordar que se viu ontem as primeiras flores da primavera, ou que se ouviu a "Sonata ao Luar" de Beethoven vários meses atrás. A *memória semântica* é utilizada para se apreender o significado de novas palavras ou conceitos. O lobo temporal medial desempenha um papel crítico em ambos os tipos de memória, episódica e semântica, como evidenciado em pacientes como H. M., que têm dificuldade em formar e reter novas memórias conscientes de suas experiências pessoais ou o significado de novos conceitos.

Sabe-se agora duas outras coisas importantes acerca da memória explícita. Primeiro, que o encéfalo não possui um sítio único de armazenamento de longa duração para memórias explícitas. Ao contrário, o armazenamento de qualquer item cognitivo está amplamente distribuído em muitas regiões encefálicas e pode ser acessado de forma independente (por meio de dicas visuais, verbais ou outros elementos sensoriais). Segundo, que a memória explícita é mediada por pelo menos quatro tipos de processamento relacionados, porém distintos entre si: codificação, armazenamento, consolidação e evocação.

O processamento da memória explícita envolve pelo menos quatro operações distintas

A *codificação* é o processo pelo qual novas informações são observadas e conectadas com informações preexistentes na memória. A intensidade desse processo é criticamente importante para determinar quão bem o material aprendido será lembrado. Para uma memória persistir e ser bem lembrada, a informação que chega deve ser codificada de forma completa, o que os psicólogos Fergus Craik e Robert Lockhart denominaram codificação profunda. Isso é feito percebendo-se atentamente a informação e associando-a a conhecimentos que já estejam bem estabelecidos na memória. A codificação da memória também é mais forte quando se está mais motivado a lembrar.

O *armazenamento* refere-se aos mecanismos e sítios neurais que permitam a retenção da memória ao longo do tempo. Uma das características notáveis do armazenamento de longa duração é que ele parece ter uma capacidade quase ilimitada; não existe limite conhecido para a quantidade de informação possível de ser armazenada a longo prazo. Em contraste, o armazenamento na memória de trabalho é muito limitado; psicólogos acreditam que a memória de trabalho em seres humanos possa reter apenas poucos fragmentos de informação em um dado momento.

A *consolidação* é o processo que faz a informação ainda lábil e armazenada temporariamente ficar mais estável. Como será visto nos próximos dois capítulos, a consolidação envolve a expressão de genes e a síntese proteica que produzem alterações estruturais nas sinapses.

Por fim, a *evocação* é o processo pelo qual a informação armazenada é evocada. Envolve trazer novamente à mente diferentes tipos de informação, armazenados em diferentes lugares no encéfalo. A evocação da memória é bastante semelhante à percepção na medida em que se trata de um processo construtivo e, portanto, está sujeita a distorções, da mesma forma que a percepção está sujeita a ilusões (Quadro 65-1).

A evocação da informação é mais eficiente quando alguma "dica" lembra o indivíduo de como ele inicialmente codificara uma experiência. Por exemplo, em um experimento comportamental clássico, Craig Barclay e colaboradores pediram a alguns participantes que codificassem sentenças como "O homem levantou o piano". Mais tarde, em um teste, "algo pesado" foi uma dica mais efetiva para lembrar do piano do que sugestões como "algo com um

Duas formas de memória de longo prazo

Implícita (não declarativa)

Explícita (declarativa)

Priming

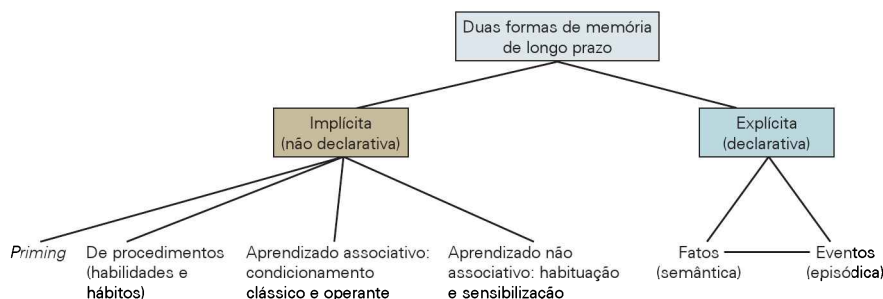
De procedimentos (habilidades e hábitos)

Aprendizado associativo: condicionamento clássico e operante

Aprendizado não associativo: habituação e sensibilização

Fatos (semântica)

Eventos (episódica)

Figura 65-5 A memória de longo prazo é explícita (consciente) ou implícita (subconsciente).

Quadro 65-1 A transformação das memórias explícitas

Quão acurada é a memória explícita? Essa questão foi investigada pelo psicólogo Frederic Bartlett em uma série de estudos na década de 1930, nos quais era pedido aos participantes que lessem histórias e depois as contassem. As histórias contadas eram mais curtas e mais coerentes que as histórias originais, refletindo reconstrução e condensação do original.

Os participantes não tinham consciência de que estavam editando as histórias originais e frequentemente se sentiam mais seguros acerca das partes editadas que acerca das partes não editadas quando contavam as histórias. Eles não estavam confabulando; estavam simplesmente interpretando o material original, de modo que fizesse sentido quando evocado.

Observações como essas levam a acreditar que a memória explícita, ou pelo menos a memória episódica (autobiográfica), seja um processo de construção, como a percepção sensorial. De fato, a memória explícita é um produto do processo de percepção. A percepção sensorial não é um registro passivo do mundo externo, mas um processo no qual os sinais sensoriais produzem informação que é moldada pelo modo como as vias aferentes processam tais sinais.

Ela também é um processo de construção no sentido de que os indivíduos percebem o ambiente de um ponto de vista que é específico no espaço, assim como é específico em sua própria história. Como descrito no Capítulo 27, ilusões ópticas ilustram adequadamente o papel ativo do processo de percepção para a obtenção do conhecimento do indivíduo em relação àquilo que o cerca.

Do mesmo modo, uma vez que a informação é armazenada, a evocação não é uma cópia exata dessa informação. Experiências passadas são usadas no presente como dicas que ajudam o encéfalo a reconstruir um evento passado. Durante a evocação, é usada uma variedade de estratégias cognitivas, incluindo comparações, inferências, "chutes" inteligentes e suposições, para gerar uma memória que não apenas pareça coerente, mas que também seja consistente com outras memórias e com a "memória da memória".

belo som". A outros participantes desse estudo foi solicitada a codificação da sentença "O homem afinou o piano". Para eles, "algo com um belo som" foi uma dica mais eficiente para evocar "piano" que sugestões como "algo pesado". A evocação, em especial de memórias explícitas, também depende parcialmente da memória de trabalho.

O conhecimento episódico depende de interações entre o lobo temporal medial e os córtices associativos

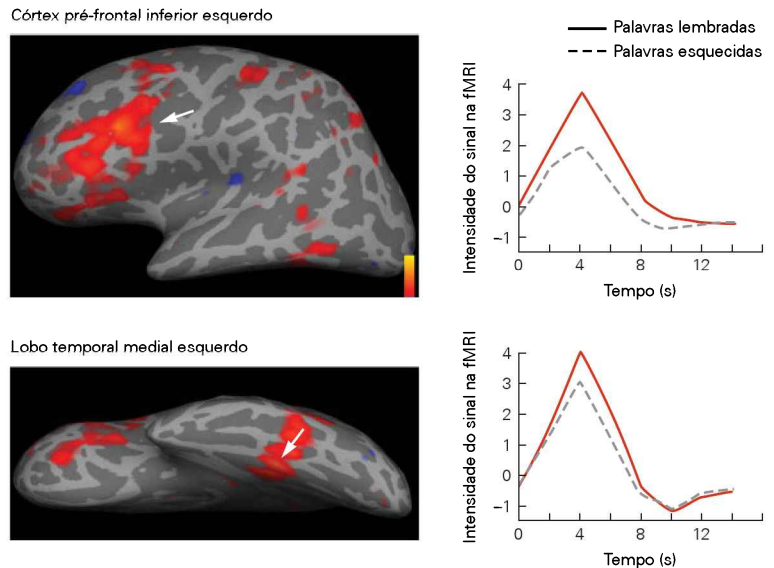
Embora estudos de pacientes amnésicos tenham aprimorado a compreensão de vários tipos de memória nas últimas décadas, lesões no lobo temporal medial afetam todas as quatro operações da memória – codificação, armazenamento, consolidação e evocação –, sendo comumente difícil entender qual a contribuição do lobo temporal medial em cada um desses processos. Técnicas como a tomografia por emissão de pósitrons (PET, de *positron emission tomography*) e a ressonância magnética funcional (fMRI) permitem esquadrinhar encéfalos saudáveis no processo de construção de novas memórias ou de evocação de memórias preexistentes e, desse modo, identificar regiões específicas ativas durante diferentes processos.

Estudos com esquadrinhamento encefálico empregando fMRI mostram que a atividade no lobo temporal medial é maior quando os indivíduos estão envolvidos na codificação profunda (p. ex., quando prestam atenção no significado da informação, analisando se cada palavra se refere a algo concreto ou abstrato) do que quando estão envolvidos em codificações mais superficiais (p. ex., avaliando se uma palavra está impressa em letras maiúsculas ou minúsculas). A atividade em porções do córtex pré-frontal esquerdo também está aumentada durante a codificação profunda, sugerindo que o processamento no lobo frontal e no lobo temporal medial contribua para a codificação de memórias episódicas.

Anthony Wagner e colaboradores testaram a relação entre as atividades nos lobos frontal e temporal medial durante a codificação de uma experiência e na posterior evocação daquela experiência. Os participantes foram esquadrinhados com a técnica da fMRI relacionada com eventos durante o aprendizado de uma longa série de palavras (essa técnica permite que os pesquisadores examinem a atividade encefálica em função das respostas dos participantes a itens ou eventos específicos). A memória das palavras era então testada fora do aparelho, para comparar a evocação com a atividade registrada enquanto as séries de palavras eram aprendidas. No momento da codificação, enquanto os participantes estudavam as palavras que mais tarde seriam capazes de recordar, diversas regiões do córtex pré-frontal esquerdo exibiam atividade aumentada (Figura 65-6). Usando um método semelhante para examinar a codificação de memórias de figuras, James Brewer e John Gabrieli e colaboradores observaram uma maior atividade no córtex pré-frontal direito durante a codificação de imagens que seriam evocadas mais tarde, em comparação com figuras que não poderiam ser evocadas.

Ambos os estudos também revelaram maior atividade no lobo temporal medial durante a codificação de estímulos que eram subsequentemente lembrados em comparação com aqueles que eram esquecidos. Essa é outra evidência de que o aprendizado episódico depende da interação entre processos de controle cognitivo no córtex pré-frontal e de mecanismos de enlaçamento associativo no lobo temporal medial.

A interação entre o lobo temporal medial e outras regiões corticais distribuídas também é um ponto central das abordagens conceituais mais atuais acerca da consolidação da memória. É importante lembrar que o paciente H. M., cujo lobo temporal medial havia sido removido cirurgicamente, ainda era capaz de evocar memórias de sua infância. De fato, observações iniciais sugeriram que H. M.

Figura 65-6 A atividade no córtex pré-frontal e no lobo temporal medial durante uma experiência é essencial para lembrar a experiência. A atividade neural durante a codificação de eventos visuais (apresentação de palavras) foi medida utilizando ressonância magnética funcional (fMRI). Após, a evocação das palavras estudadas foi testada e cada palavra foi classificada nas categorias lembrada ou esquecida. Os esquadrinhamentos realizados durante a codificação foram então divididos em dois grupos: aqueles feitos durante a codificação de palavras que foram mais tarde lembradas e aqueles feitos durante a codificação de palavras que foram mais tarde esquecidas. Essa análise de memória subsequente revela maior ativação em regiões do córtex pré-frontal esquerdo e do lobo temporal medial durante a codificação de palavras mais tarde lembradas do que durante a codificação de palavras depois esquecidas (locais marcados por **setas brancas**). À direita, estão as respostas observadas por fMRI nessas regiões para palavras mais tarde lembradas (**linha vermelha**) e para aquelas esquecidas (**linha tracejada**). (Adaptada, com permissão, de Wagner et al., 1998.)

podia evocar muitas das experiências de sua vida até diversos anos antes da cirurgia. Essas observações de H. M. e de outros pacientes amnésicos com lesões no lobo temporal medial sugerem que memórias antigas não são armazenadas no próprio lobo temporal medial; se o fossem, H. M. não seria capaz de recordar suas experiências da infância. Essas memórias devem, portanto, estar armazenadas em diversas outras regiões corticais.

De acordo com Larry Squire e outros autores, a região temporal medial pode desempenhar um papel temporário na consolidação da memória. Porém, após um período suficientemente longo, ela não seria mais necessária, na medida em que essas memórias já podem ser evocadas diretamente a partir de regiões corticais. Esse achado é consistente com o fato de que pacientes amnésicos são mais capazes de evocar memórias remotas que memórias recentes, do período imediatamente anterior ao momento em que se tornaram amnésicos.

Da mesma forma que os estudos da codificação, os estudos da evocação de conhecimentos episódicos têm mostrado o envolvimento do córtex pré-frontal e do lobo temporal medial. Em um desses estudos, macacos foram treinados para associar um objeto visual específico com uma dica visual que o precedia. Durante o treino, os macacos aprendiam que receberiam uma recompensa se pressionassem uma alavanca quando determinado objeto fosse mostrado, mas apenas quando tal objeto fosse precedido pela dica visual aprendida. Registros eletrofisiológicos revelam que, após o treino, a dica visual era capaz de ativar neurônios no córtex temporal inferior do macaco durante a evocação da memória visual armazenada.

É importante destacar que, mesmo após o macaco ter sido submetido a cirurgia encefálica para impedir o fluxo aferente de informação do córtex visual primário para o córtex temporal inferior, a dica visual ainda era capaz de determinar a resposta comportamental correta e de provocar disparos nos neurônios do córtex temporal inferior. Isso significa que a informação da dica visual deve chegar aos neurônios do córtex temporal inferior por uma via “descendente”, na qual sinais do córtex visual primário ativam neurônios no córtex pré-frontal, os quais, por sua vez, ativam neurônios no córtex temporal inferior. Quando essa via “descendente” também é interrompida cirurgicamente, o macaco não responde mais à dica visual, que agora é incapaz de disparar atividade nos neurônios do córtex temporal inferior (Figura 65-7). Estudos empregando PET e fMRI de pacientes aos quais foi solicitado que lembrassem de ou reconhecessem palavras ou figuras previamente estudadas mostraram a atividade nos córtices pré-frontais anterior e lateral.

A evocação de detalhes contextuais ou de eventos associados à memória episódica também envolve a atividade no lobo temporal medial, em especial do hipocampo. Acredita-se que a atividade no lobo temporal medial facilite a ativação de representações neocorticais que estavam presentes durante a codificação. Consistentemente com esse ponto de vista, Yasushi Miyashita e colaboradores demonstraram que sinais do lobo temporal medial precedem o recrutamento de conhecimentos episódicos no neocórtex. Mark Wheeler e colaboradores, e também Lars Nyberg e colaboradores, observaram padrões semelhantes de ativação em áreas associativas visuais e auditivas, tanto durante a codificação quanto durante a evocação de figuras e sons. Como ocorre durante a codificação da memória episódica, a evocação envolve uma interação complexa entre o lobo temporal medial e regiões corticais distribuídas, incluindo o córtex pré-frontal e outras áreas associativas de ordem hierarquicamente superior.

O conhecimento semântico é armazenado em córtices associativos distintos e sua evocação depende do córtex pré-frontal

O conhecimento semântico é o conhecimento geral acerca do mundo, englobando fatos, conceitos e informação acerca de objetos, assim como as palavras e seus significados.

O conhecimento semântico distingue-se do conhecimento episódico geralmente por não estar associado ao contexto exato no qual a informação foi adquirida. Ele é armazenado de forma distribuída no neocórtex, incluindo os lobos temporal lateral e ventral.

A organização e a flexibilidade do conhecimento semântico são notáveis. Considerando o conceito de "elefante", quando um indivíduo aprende seu significado por meio de uma figura, parece bastante simples. À medida que aprende mais, porém, muitas imagens de elefantes passam a estar associadas a um nome, inicialmente apenas falado e somente depois escrito. Posteriormente, outros fragmentos de informações são associados: elefantes são seres vivos, vivem em determinado ambiente e têm padrões únicos de comportamento, emitem sons distintos e com frequência têm a cor cinza, podendo ainda participar de *shows* circenses. Dada essa estrutura associativa, que corresponderia coletivamente ao conceito de "elefante", qualquer característica, como a simples palavra *elefante*, pode servir como dica que leva à recuperação de outras características associadas.

Não há um sítio de armazenamento único para todo o conhecimento semântico adquirido ao longo da vida. Os componentes semânticos de um conceito estão distribuídos por muitas regiões encefálicas. Regiões encefálicas específicas dedicam-se à representação de características específicas (p. ex., forma, cor ou movimento), de modo que uma lesão em determinada região pode prejudicar um tipo específico de conhecimento associado a certo conceito, sem afetar outros.

Rosaleen McCarthy e Elizabeth Warrington descreveram pacientes cujo conhecimento acerca de seres vivos estava prejudicado, enquanto seu conhecimento acerca de objetos inanimados permanecia intacto. Por exemplo, um paciente definiu corretamente toalha como "material usado para secar pessoas", mas definiu de modo incorreto uma vespa como um "pássaro que voa". Outros pacientes apresentaram déficits contrários a esse. O encéfalo parece organizar o conhecimento semântico de acordo com certas *primitivas conceituais*, por exemplo, forma e função. Uma vez que certas categorias são especialmente dependentes de informação acerca da forma (p. ex., seres vivos), enquanto outras dependem do conhecimento de sua função (p. ex., coisas inanimadas), lesões encefálicas focais podem resultar na perda da memória para determinadas categorias semânticas, enquanto poupam o conhecimento de outras.

Estudos de neuroimagem usando PET e fMRI fornecem mais evidências acerca de como diferentes categorias de conhecimento estão representadas no encéfalo humano intacto. Quando se solicita que indivíduos nomeiem animais mostrados em figuras, há maior atividade na região temporal inferior esquerda, que representa a informação da forma dos objetos, do que quando as pessoas nomeiam figuras de ferramentas. Em contrapartida, a designação de ferramentas está associada à atividade de regiões pré-motoras do lado esquerdo, que representam a informação acerca de padrões de movimentos associados ao uso de objetos, e em regiões temporais médias no hemisfério esquerdo, que representam a informação acerca de como os objetos se movem no espaço (Figura 65-8).

A memória implícita dá suporte ao *priming* de percepções

A memória implícita armazena formas de conhecimento que normalmente são adquiridas sem esforço consciente e que orientam o comportamento de modo inconsciente. O *priming* é um tipo de memória implícita que, em pacientes

Figura 65-7 (Página ao lado) O córtex pré-frontal contribui para a evocação do conhecimento associativo. (Reproduzida, com permissão, de Tomita et al., 1999.)

A. O desenho experimental inclui condições de evocação "ascendente" (*bottom-up*) e "descendente" (*top-down*). Um macaco foi treinado a associar um objeto específico com uma dica visual prévia. Durante o teste, foi mostrada ao macaco uma dica visual em uma tela. Após um intervalo (retardo), foi mostrado ao macaco um entre diversos objetos (escolha). O animal devia escolher o objeto se ele fosse associado à dica visual (liberando a alavanca). O corpo caloso posterior dos macacos no estudo foi parcialmente seccionado, de modo que sinais sensoriais ascendentes do córtex visual não podiam chegar diretamente às áreas visuais do hemisfério oposto. **1.** Na condição de evocação ascendente, a dica de evocação e o objeto a ser escolhido são apresentados no hemicampo visual direito, contralateral ao sítio de registro (eletrodo), no córtex temporal inferior esquerdo. Uma vez que o hemisfério esquerdo processa o campo visual direito, a informação visual entra no córtex visual primário no mesmo hemisfério onde está o eletrodo de registro. O macaco é capaz de escolher o objeto correto associado à dica (dados não mostrados), indicando que sinais sensoriais ascendentes são suficientes para a evocação. O sinal ascendente em resposta à dica visual também determina um grande aumento na taxa de disparos neurais nos neurônios do córtex temporal inferior. **2.** Na condição de evocação descendente, a dica é apresentada para o hemicampo visual esquerdo, ipsilateral ao sítio de registro, enquanto o objeto a ser escolhido é apresentado contralateralmente, no hemicampo visual direito. Assim, a informação visual acerca da dica penetra no hemisfério no lado oposto ao sítio de registro. Uma vez que o corpo caloso posterior está seccionado, não há via ascendente direta desde o córtex visual direito até o córtex temporal inferior esquerdo. Ainda assim, a dica visual é capaz de determinar uma forte resposta eletrofisiológica nos neurônios do córtex temporal inferior no hemisfério esquerdo, e o macaco é capaz de escolher o objeto correto, associado à dica. Nessa condição, a informação visual do hemisfério direito cruza para o hemisfério esquerdo através da porção anterior intacta do corpo caloso. Sinais descendentes, do córtex pré-frontal, que transmitem informação acerca da dica evocada, determinam disparos neuronais e evocação de representações associadas por conexões que retroalimentam o córtex temporal inferior.

B. Quando o corpo caloso está completamente seccionado, a informação visual do hemisfério contralateral não mais alcança o córtex pré-frontal ipsilateral. Isso impede que os sinais de evocação descendentes sejam transmitidos para neurônios do córtex temporal inferior. Como resultado, os neurônios no córtex temporal inferior esquerdo não mais são ativados pela apresentação da dica visual no hemicampo esquerdo. Além disso, os macacos não mais escolhem o objeto correto quando a dica é apresentada ao hemicampo visual contralateral. Em contrapartida, neurônios do córtex temporal inferior esquerdo mostram uma forte resposta quando a dica é apresentada ao hemicampo visual direito, pois a via ascendente do córtex visual esquerdo para o córtex temporal inferior esquerdo está intacta.

amnésicos, funciona tão bem quanto em indivíduos normais, sugerindo não depender de estruturas do lobo temporal medial.

Dois tipos de *priming* foram propostos. O *priming conceitual* facilita o acesso ao conhecimento semântico relevante para uma tarefa, pois esse conhecimento foi utilizado anteriormente. Está correlacionado com uma redução da atividade em regiões pré-frontais do lado esquerdo que atuam na evocação inicial do conhecimento semântico. Em contraste, o *priming de percepções* ocorre dentro de uma modalidade sensorial específica e, de acordo com Tulving e Schacter, depende de módulos corticais que operam utilizando informação sensorial acerca da forma e da estrutura de palavras e objetos.

Lesões em regiões sensoriais unimodais do córtex prejudicam o *priming* de percepções específicas para modalidade. Por exemplo, um paciente com uma extensa lesão no lobo occipital direito não exibia *priming* visual para palavras, mas sua memória explícita era normal (Figura 65-9). Essa condição é oposta àquela observada em pacientes amnésicos como H. M., fornecendo evidências adicionais de que os mecanismos neurais do *priming* diferem daqueles da memória explícita.

O *priming* visual quase sempre está correlacionado com uma redução na atividade de áreas corticais visuais de ordem superior (extraestriatais). Randy Buckner e colaboradores, utilizando fMRI, descobriram que a atividade no córtex extraestriatal era maior durante a exposição inicial a um objeto do que quando o objeto era apresentado outra vez posteriormente. Esses achados são análogos àqueles de que a atividade no córtex pré-frontal esquerdo se encontra reduzida durante o *priming* conceitual. A maioria das tarefas inclui tanto *priming* de percepções quanto conceitual, e provavelmente não haja grande distinção entre eles.

E D

Ferramentas > Animais

Animais > Ferramentas

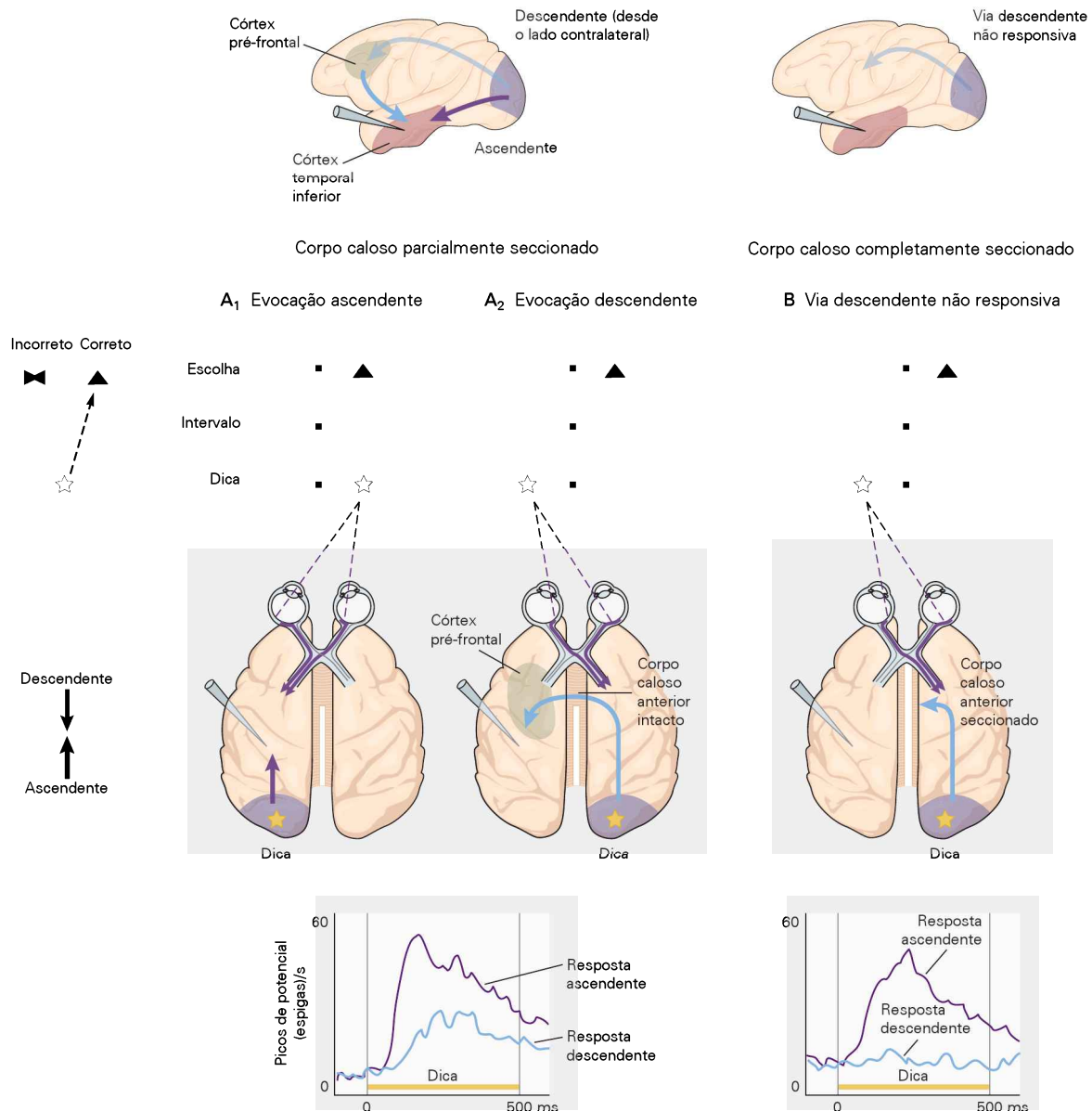
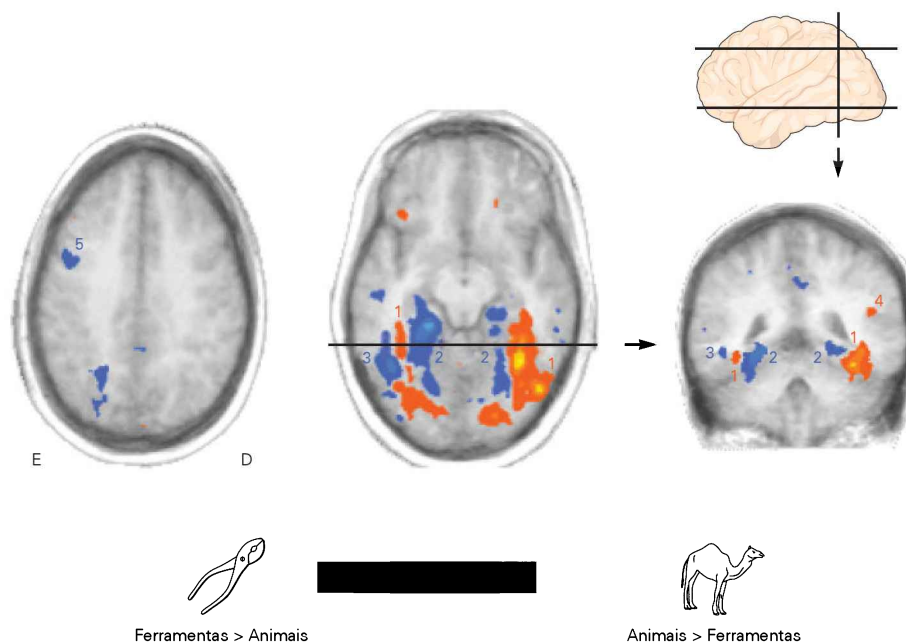



Figura 65-8 Correlatos neurais de conhecimento com especificidade de categorias. Dados obtidos de ressonância magnética funcional (fMRI) mostram atividade neural associada à designação silenciosa de animais e ferramentas mostradas em figuras. As regiões com maior atividade quando animais são designados (mostradas em **amarelo** e **vermelho**) incluem o giro fusiforme lateral (**1**) e o sulco temporal superior direito (**4**). As regiões com maior atividade quando ferramentas são designadas (**azul**) incluem o giro fusiforme medial (**2**), o giro temporal médio esquerdo/sulco temporal inferior (**3**) e o córtex pré-motor ventral esquerdo (**5**). (Reproduzida, com permissão, de Martin e Chao, 2001.)

Outras formas de memória não declarativa se relacionam ao aprendizado de hábitos, ao aprendizado de habilidades cognitivas, motoras e de percepção, e à formação e expressão de respostas condicionadas. Em geral, essas formas de memória implícita são caracterizadas por um aprendizado progressivo, que se dá de modo gradual mediante repetição. Os circuitos neurais que iniciam o hábito, a habilidade motora e o aprendizado condicionado são independentes do sistema do lobo temporal medial, que é responsável pela memória explícita. Por exemplo, H. M. era capaz de adquirir novas habilidades visuomotoras, como a tarefa de desenhar utilizando um espelho (ver Figura 65-3).

Novas habilidades motoras, cognitivas ou de percepção também são aprendidas pela repetição. Com a prática, o desempenho torna-se mais acurado e rápido, e esses aperfeiçoamentos generalizam-se no aprendizado de novas informações. O aprendizado de habilidades parte de um estágio cognitivo, em que o conhecimento está explicitamente representado e quem aprende deve prestar bastante atenção em seu desempenho, chegando a um estágio mais autônomo, em que a habilidade pode ser executada sem muita atenção consciente. Por exemplo, dirigir um carro inicialmente requer que se preste atenção em cada componente envolvido nesse aprendizado, mas, com a prática, não é mais necessário prestar atenção conscientemente em cada componente individual exigido para executar de modo correto tal habilidade.

O aprendizado de habilidades sensório-motoras depende, em parte, dos núcleos da base, do cerebelo e do neocórtex. Prejuízos nas funções dos núcleos da base em pacientes com doenças como Parkinson e Huntington impedem o aprendizado de habilidades motoras. Pacientes com lesões cerebelares também têm dificuldade de aprender algumas habilidades motoras, e a imagem funcional de indivíduos saudáveis durante o aprendizado sensório-motor mostra alterações na atividade dos núcleos da base e do cerebelo. Por fim, habilidades comportamentais podem depender de alterações estruturais no neocórtex motor, como observado pela expansão da área de representação cortical dos dedos em músicos (ver Capítulo 67).

O aprendizado de percepções melhora a capacidade de compreender sinais de entrada sensoriais novos, como aprender a ler um texto refletido em um espelho ou reconhecer objetos novos usando categorias familiares como referência. Pacientes amnésicos com lesão no lobo temporal medial podem aprender a ler textos espelhados, mas esse aprendizado encontra-se moderadamente prejudicado em pacientes com a doença de Huntington e traz variadas dificuldades para pacientes com a doença de Parkinson. Pacientes com lesões cerebelares não apresentam dificuldade no aprendizado de percepções, embora o aprendizado de habilidades motoras esteja prejudicado.

Um estudo de Russell Poldrack e colaboradores, utilizando neuroimagem, sugere que a prática intensa de leitura de textos espelhados produz uma mudança nas partes do encéfalo envolvidas na tarefa. Nesse estudo, o desempenho em uma tarefa de leitura de textos no espelho antes do treinamento foi correlacionado com a atividade em regiões ventrais de processamento visual, assim como com grande atividade no córtex parietal. Após o treinamento, a atividade diminuiu no córtex parietal, mas aumentou no córtex temporal inferior esquerdo, uma re-

A

B

Porcentagem de *priming* para tipos específicos de letra

AMN | AMN controle | M.S. | M.S. controle

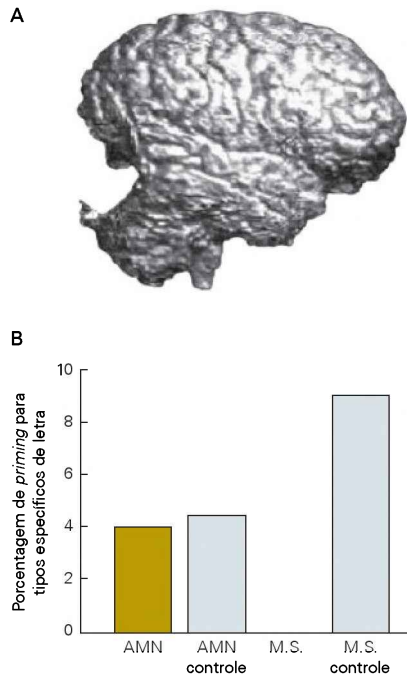



Figura 65-9 O córtex occipital direito é necessário para o *priming* visual de palavras. (Adaptada, com permissão, de Vaidya et al., 1998.)

A. Ressonância magnética (RM) estrutural mostrando a remoção quase completa do córtex occipital direito em um paciente, M. S., que sofria de epilepsia farmacologicamente intratável com foco no córtex occipital direito.

B. O *priming* para tipos específicos de letra está intacto em pacientes amnésicos (**AMN**) e seus controles, assim como nos controles para o paciente M. S., mas não no próprio M. S. O *priming* para tipos específicos de letra é um tipo de *priming* visual no qual o indivíduo está mais capacitado a identificar uma palavra que aparece brevemente quando o tipo de letra é idêntico a uma apresentação anterior, em comparação com a identificação quando o tipo é diferente (o *priming* é igual ao desempenho quando o tipo é o mesmo menos o desempenho quando o tipo é distinto). O paciente M. S. tem memória explícita normal, mesmo para dicas visuais (dados não mostrados), mas não tem memória implícita para características específicas de palavras apresentadas visualmente.

CADEIRA
MAÇÃ

Antes do treino

Após o treino

Figura 65-10 O aprendizado de percepção envolve um deslocamento de estágios cognitivos para autônomos, usando diferentes vias neurais. Foi pedido aos participantes que lessem um texto escrito como se estivesse sendo refletido em um espelho, algo que a maioria das pessoas raramente faz. Antes do treino, os indivíduos dependem do córtex parietal (**seta vermelha**) e, em menor grau, do córtex temporal inferior (**seta branca**). Após treinamento intensivo, as vias de processamento envolvidas na tarefa parecem diferentes. Os participantes dependem menos do córtex parietal e mais do córtex temporal inferior. (Reproduzida, com permissão, de Poldrack et al., 1998.)

gião associada com a representação de formas visuais (Figura 65-10). Esses resultados refletem uma transição da necessidade de girar mentalmente as palavras escritas de forma espelhada para a capacidade de ler diretamente as letras invertidas. Diferentes processos mentais estarão envolvidos à medida que essa capacidade de desempenho se move do estágio cognitivo para o autônomo. Alterações neurais semelhantes são observadas em estudos de imagem envolvendo o aprendizado de habilidades motoras e visuomotoras.

A memória implícita também é a base do aprendizado de hábitos ou do condicionamento associativo pavloviano, o aprendizado gradual acerca de relações previsíveis entre um estímulo e uma resposta (discutido a seguir). O aprendizado de hábitos em seres humanos foi estudado usando-se uma tarefa de classificação probabilística, em que os participantes tentam prever com acurácia um de dois possíveis desfechos, com base na apresentação de um conjunto de dicas, em que cada dica tem uma relação probabilística com cada desfecho. Por exemplo, pode-se pedir aos participantes que façam uma previsão do tempo (chuva ou sol) com base em um conjunto de cartas que funcionam como dicas (Figura 65-11).

Uma vez que as associações entre as dicas e os desfechos são probabilísticas, necessitando de numerosas tentativas para serem aprendidas, a memória explícita (consciente) de tentativas específicas não é tão útil para um desempenho bem-sucedido como o acúmulo gradual de conhecimento acerca das associações estímulo-desfecho. Barbara Knowlton e colaboradores mostraram que, ao contrário de pacientes com lesões no lobo temporal medial, pacientes com distúrbios nos núcleos da base exibem grave prejuízo nessa tarefa.

A memória implícita pode ser associativa ou não associativa

Até aqui, as considerações acerca da memória implícita tiveram como foco apenas os seres humanos. Entretanto,

Neoestriado

A Tarefa de previsão

Neste jogo de aprendizado, você é o homem (ou mulher) que dá a previsão do tempo. Você aprenderá como prever chuva ou sol usando um conjunto de quatro cartas.

B Desempenho na tarefa de previsão — Desempenho na tarefa de memória declarativa

Porcentagem de acertos; Tentativas; Controles; AMN; DP; DP*

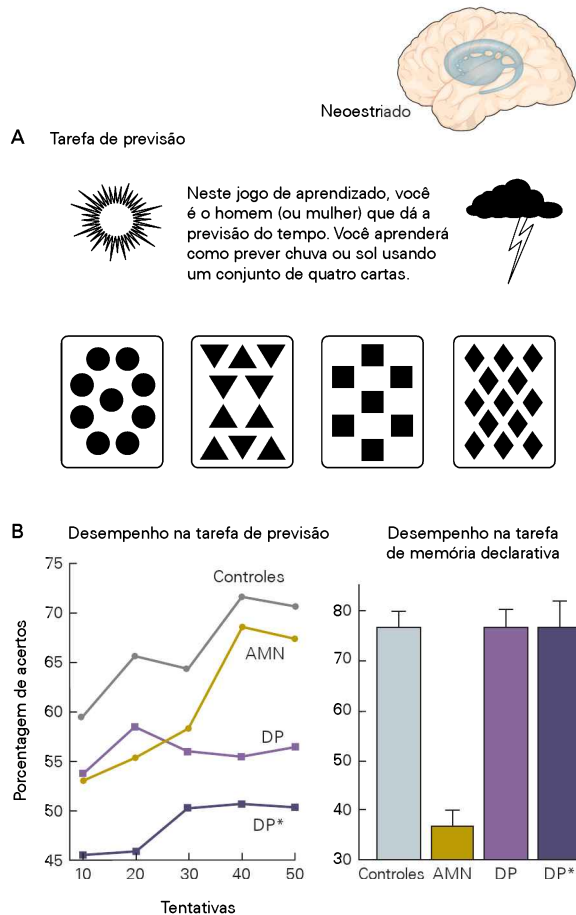



Figura 65-11 O aprendizado de relações preditivas envolve o neoestriado.

A. Os participantes são instruídos a prever se o tempo será chuvoso ou ensolarado com base em um conjunto de cartas que servem como dicas. Cada carta apresenta uma relação probabilística a cada desfecho no clima (p. ex., prevê tempo ensolarado 75, 57, 43 ou 25% das vezes). Os participantes tentam aprender essas relações durante o treino e lhes é dito após cada tentativa se sua previsão está correta ou incorreta.

B. O desempenho na tarefa de previsão ao longo das primeiras 50 tentativas durante o treino está expresso no gráfico à esquerda; os resultados no desempenho de um teste de memória declarativa são mostrados à direita. Pacientes amnésicos (**AMN**) inicialmente aprendem a tarefa de previsão na mesma velocidade que indivíduos saudáveis, embora seu desempenho na tarefa de memória declarativa esteja prejudicado. Em contraste, pacientes com doença de Parkinson (**DP**), que sofrem de prejuízo na função dos núcleos da base, têm desempenho fraco na tarefa de previsão, mas seu desempenho na tarefa de memória declarativa é tão bom quanto o dos controles. **DP*** identifica um subgrupo de pacientes com doença de Parkinson que apresentam os sintomas mais graves. (Reproduzida, com permissão, de Knowlton, Mangels e Squire, 1996.)

algumas formas dessa memória também podem ser estudadas em animais não humanos. Tais estudos mostram existir dois tipos de memória implícita, a não associativa e a associativa. No aprendizado não associativo, um animal aprende acerca das propriedades de um único estímulo. No aprendizado associativo, o animal aprende acerca da relação entre dois estímulos ou entre um estímulo e um comportamento.

O aprendizado não associativo ocorre quando um indivíduo é exposto uma vez ou de forma repetida a um único tipo de estímulo. Duas formas de aprendizado não associativo são comuns na vida diária: a habituação e a sensibilização. A habituação, a redução em uma resposta, ocorre quando um estímulo benigno é apresentado repetidamente. Por exemplo, a maior parte das pessoas se sobressalta quando ouve os primeiros ruídos de rojões em um dia festivo, mas, à medida que o dia prossegue e os rojões se sucedem, as pessoas acostumam-se ao barulho e não mais respondem da mesma forma. A sensibilização (ou pseudocondicionamento) é uma resposta acentuada a uma ampla variedade de estímulos após a apresentação de um estímulo intenso ou nocivo. Por exemplo, um animal responderá de modo mais vigoroso a um estímulo tátil moderado após receber um beliscão doloroso. Além disso, um estímulo sensibilizante pode cancelar os efeitos da habituação, um processo denominado desabituação. Por exemplo, após a resposta de sobressalto a um ruído ser reduzida pela habituação, pode-se restaurar a intensidade da resposta a esse ruído aplicando-se um forte beliscão.

Na sensibilização e na "desabituação", o momento de aplicação do estímulo não é importante, pois não há aprendizado de uma associação entre estímulos. Em contrapartida, com duas formas de aprendizado associativo, o momento em que o estímulo a ser associado é aplicado passa a ser de grande importância. O condicionamento clássico envolve o aprendizado de uma relação entre dois estímulos, enquanto o condicionamento operante envolve o aprendizado de uma relação entre o comportamento do organismo e as consequências daquele comportamento.

O condicionamento clássico envolve a associação de dois estímulos

O condicionamento clássico foi descrito inicialmente na virada do século passado pelo fisiologista russo Ivan Pavlov. A essência do condicionamento clássico é o pareamento de dois estímulos. O estímulo condicionado (CS, de *conditioned stimulus*), como uma luz, um tom ou um toque, é escolhido porque não produz respostas evidentes, ou produz uma resposta fraca, geralmente não relacionada àquela que será aprendida no final. O reforço, ou estímulo não condicionado (US, de *unconditioned stimulus*), como um alimento ou um choque, é escolhido porque normalmente produz uma resposta forte e consistente (a resposta não condicionada), como salivação ou retirada da perna. As respostas não condicionadas são inatas, sendo produzidas sem aprendizado. A apresentação repetida de um CS seguida por um US determina gradualmente uma resposta nova ou diferente, denominada resposta condicionada.

Uma forma de explicar o condicionamento é que o pareamento repetido de CS e US faz o CS se transformar em um sinal antecipatório para o US. Com suficiente experiência, um animal responderá ao CS como se estivesse antecipando o US. Por exemplo, se uma luz é repetidamente seguida pela apresentação de um pedaço de carne, após algumas repetições a visão da luz fará o animal salivar. Desse modo, o condicionamento clássico é a forma pela qual um animal aprende a prever eventos.

A probabilidade de ocorrência de uma resposta condicionada diminui se o CS é apresentado repetidamente sem o US. Esse processo é conhecido como extinção. Se uma luz que foi pareada com alimento é mais tarde repetidamente apresentada na ausência de alimento, ela deixará de evocar a salivação de modo gradativo. A extinção é um mecanismo adaptativo importante. Não seria adaptativamente adequado para um animal continuar a responder a dicas que já não têm mais sentido para ele. As evidências disponíveis mostram que extinção não é sinônimo de esquecimento, pois algo novo é aprendido na extinção – o CS agora sinaliza que o US não ocorrerá.

Por muitos anos, os psicólogos acreditaram que o condicionamento clássico acontecia desde que o CS precedesse o US por um intervalo de tempo crítico. De acordo com essa visão, cada vez que o CS é seguido por um US (estímulo reforçador), uma conexão é reforçada entre a representação interna do estímulo e a resposta, ou entre representações de um estímulo e de outro. Acreditava-se que a força da conexão dependia do número de pareamentos de CS e US.

Um conjunto substancial de evidências hoje indica que o condicionamento clássico não pode ser explicado de modo adequado simplesmente pelo fato de que dois eventos ou estímulos ocorrem um após o outro (Figura 65-12). Na realidade, não seria adaptativo depender unicamente da sequência. Em vez disso, todos os animais capazes de condicionamento associativo, de caramujos a seres humanos, lembram-se de relações reais e não apenas de eventos sequenciais. Assim, o condicionamento clássico, e talvez todas as formas de aprendizado associativo, capacitam os animais a distinguir, de modo confiável, eventos que ocorrem juntos daqueles que estão apenas aleatoriamente associados.

Lesões em diversas regiões do encéfalo afetam o condicionamento clássico. Um exemplo bem estudado é o condicionamento do reflexo protetor do piscar de olhos em coelhos, uma forma de aprendizado motor. Um jato de ar direcionado ao olho causa naturalmente um piscar de olhos. Um piscar condicionado pode ser estabelecido pelo pareamento do jato de ar com um tom que o precede. A resposta condicionada (o piscar dos olhos em resposta ao tom) é abolida por uma lesão em um de dois sítios anatômicos: a lesão no verme do cerebelo abole a resposta condicionada, mas não afeta a não condicionada (piscar os olhos em resposta ao jato de ar). É interessante observar que neurônios na mesma área do cerebelo mostram aumento de atividade dependente do aprendizado, de modo semelhante a como se desenvolve esse comportamento condicionado. Uma lesão no núcleo interpósito, um núcleo cerebelar profundo, também abole o piscar de olhos condicionado. Desse modo, tanto o verme quanto os núcleos profundos do cerebelo desempenham um papel importante no condicionamento do piscar de olhos e talvez em outras formas de condicionamento clássico envolvendo movimentos de músculos esqueléticos.

O condicionamento operante envolve a associação de um comportamento específico com um evento reforçador

Um segundo paradigma importante no aprendizado associativo, descoberto por Edgar Thorndike e estudado sistematicamente por B. F. Skinner e outros pesquisadores, é o condicionamento operante (também denominado aprendizado por tentativa e erro). Em um exemplo típico de condicionamento operante, que é realizado em laboratório, um rato ou um pombo com fome é colocado em uma caixa de

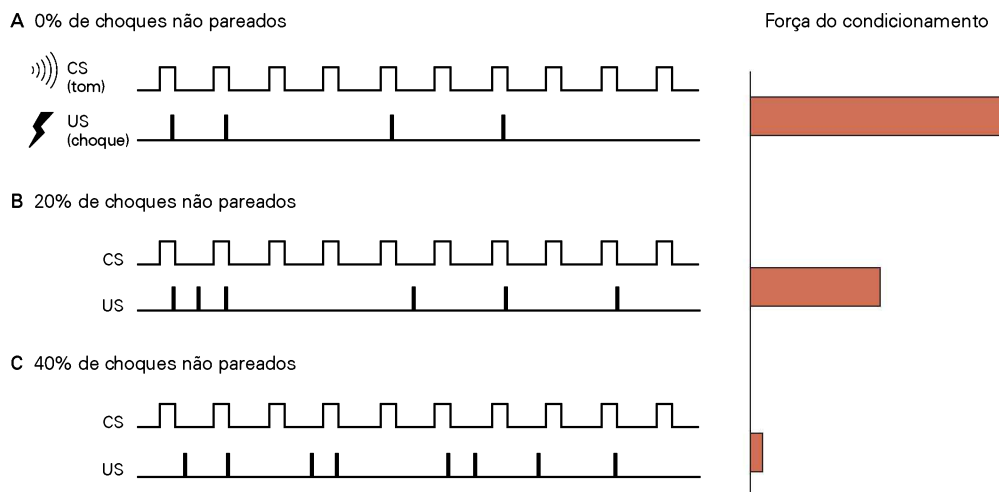



Figura 65-12 O condicionamento clássico depende do grau em que dois estímulos estão correlacionados. Neste experimento utilizando ratos, um tom (o estímulo condicionado, ou CS) é pareado com um choque elétrico (o estímulo não condicionado, ou US) em quatro de dez tentativas (**marcas vermelhas**). Em alguns blocos de tentativas, o choque foi apresentado sem o tom (**marcas verdes**). O grau de condicionamento foi avaliado pela determinação de quão efetivo era o tom *per se* em suprimir o pressionar de uma alavanca para obter alimento. A supressão do ato de pressionar a alavanca é um sinal de uma resposta defensiva condicionada, o congelamento. (Adaptada, com permissão, de Rescorla, 1968.)

A. O condicionamento máximo ocorre quando o US é apresentado apenas com o CS.

B-C. Pouco ou nenhum condicionamento é observado quando o choque ocorre tão frequentemente sem o tom como quando pareado a ele (40%). Algum condicionamento é observado quando o choque ocorre 20% das vezes sem o tom.

condicionamento na qual o animal é recompensado por uma ação específica. Por exemplo, a caixa pode ter uma alavanca em uma das paredes.

Em função de aprendizados anteriores, ou investigando a caixa ao acaso, o animal eventualmente acabará pressionando a alavanca. Se o animal receber prontamente um reforço positivo (p. ex., alimento) após pressionar a alavanca, ele começará a pressioná-la com mais frequência que o faria ao acaso. Pode-se dizer que o animal aprendeu que, entre seus muitos comportamentos (p. ex., de limpeza, de orientação, de andar na caixa), um deles é seguido por alimento. Com essa informação, o animal provavelmente pressionará a alavanca sempre que tiver fome.

Ao pensar-se no condicionamento clássico como a formação de uma relação preditiva entre dois estímulos (o CS e o US), o condicionamento operante pode ser considerado como a formação de uma relação preditiva entre uma ação e seu desfecho. Diferentemente do condicionamento clássico, que testa a capacidade de resposta de um reflexo a um estímulo, o condicionamento operante testa o comportamento que ocorre de modo espontâneo ou sem um estímulo identificável. Diz-se que comportamentos operantes são emitidos e não determinados por outro estímulo. Em geral, ações que são recompensadas tendem a se repetir, enquanto ações seguidas por consequências aversivas, embora não necessariamente dolorosas, tendem a não se repetir. Muitos psicólogos experimentais acreditam que essa ideia simples, denominada lei do efeito, governe muito do comportamento voluntário.

Uma vez que o condicionamento operante e o condicionamento clássico envolvem diferentes tipos de associação – uma associação entre uma ação e uma recompensa ou entre dois estímulos, respectivamente –, pode-se supor que essas duas formas de aprendizado sejam mediadas por diferentes mecanismos neurais. No entanto, uma vez que as leis do condicionamento operante e do condicionamento clássico são bastante similares, as duas formas de aprendizado podem utilizar os mesmos mecanismos neurais. Por exemplo, o período em que os estímulos ocorrem é crítico em ambos os condicionamentos. No operante, o reforço em geral deve ocorrer logo após a ação considerada. Se o reforço for muito retardado, tem-se apenas um condicionamento fraco. Da mesma forma, o condicionamento clássico em geral será fraco se o intervalo entre os estímulos condicionado e não condicionado for muito longo, ou se o estímulo não condicionado preceder o condicionado.

O aprendizado associativo é limitado pela biologia do organismo

Animais geralmente aprendem a associar estímulos relevantes para a sua sobrevivência. Por exemplo, eles rapidamente aprendem a evitar certos alimentos que foram seguidos por um reforço negativo (p. ex., a náusea produzida por um tóxico), um fenômeno denominado *aversão ao sabor*.

Diferentemente da maior parte das demais formas de condicionamento, a aversão ao sabor desenvolve-se mesmo quando a resposta não condicionada (náusea induzida pela substância tóxica) ocorre após um longo retardo, até horas depois do CS (o sabor específico). Isso faz sentido em termos biológicos, pois os efeitos patológicos de alimentos nocivos e de toxinas de ocorrência natural normalmente se dão apenas depois de certo tempo após a ingestão. Para a maioria das espécies, incluindo os seres humanos, o condicionamento de aversão ao sabor ocorre apenas quando certos sabores estão associados à náusea. Essa aversão desenvolve-se apenas fracamente se um sabor é seguido por um estímulo doloroso que não produz náusea. Animais não parecem desenvolver aversão a estímulos visuais ou auditivos que tenham sido pareados com náusea.

Erros e imperfeições da memória lançam luz sobre os processos normais da memória

A memória permite que o passado pessoal seja revisto, dá acesso a uma vasta rede de fatos, associações e conceitos, e permite o aprendizado. Ela não é, contudo, perfeita. Com frequência, eventos são esquecidos, rápida ou gradualmente; às vezes, o passado fica distorcido e, ocasionalmente, recordam-se eventos que se preferiria esquecer. Na década de 1930, o psicólogo britânico Frederic Bartlett relatou experimentos nos quais as pessoas liam histórias complexas e tentavam lembrá-las. Ele mostrou que as pessoas frequentemente recordavam várias características dessas histórias de modo incorreto, muitas vezes distorcendo a informação com base em suas expectativas de como as coisas deveriam ter acontecido (Quadro 65-1). O esquecimento e a distorção podem prover ideias importantes acerca de como funciona a memória.

Daniel Schacter classificou as imperfeições da memória em sete categorias básicas, que chamou de *sete "pecados"*, falhas ou defeitos da memória: transitoriedade, distração, bloqueio, erro de atribuição, sugestibilidade, viés (*bias*) e persistência. São focalizadas aqui apenas seis delas.

A *distração* resulta da falta de atenção à experiência imediata. A ausência de atenção durante a codificação é uma fonte provável de falhas comuns da memória, como quando se esquece onde se deixou um objeto recentemente. A distração também ocorre quando se esquece de realizar determinada tarefa, como fazer as compras no mercado no caminho do trabalho para casa, embora inicialmente se tenha codificado a informação como relevante. Sabe-se pouco acerca das bases neurais da distração.

O *bloqueio* refere-se a uma falta temporária de acesso à informação armazenada na memória. Com frequência, as pessoas têm uma percepção consciente parcial de uma palavra ou imagem que buscam, mas, mesmo assim, são incapazes de evocá-la completamente ou de modo acurado. As pessoas às vezes relatam palavras bloqueadas como se estivessem "na ponta da língua" – lembram-se da primeira letra, do número de sílabas ou mesmo de uma palavra que soe semelhante. Determinar qual informação está correta e qual está incorreta exige uma boa quantidade de esforço consciente.

Em um estudo de fMRI, Anat Maril e colaboradores esquadrinharam voluntários enquanto eles tentavam lembrar nomes de pessoas ou lugares em resposta a certas dicas. Quando esses participantes entraram na situação de ter a informação "na ponta da língua", regiões encefálicas que haviam sido implicadas em tarefas cognitivas – o cingulado anterior e o córtex pré-frontal dorsolateral

direito – exibiam atividade intensa. Essa atividade provavelmente reflita as tentativas do sujeito de separar informações corretas de informações incorretas para superar o bloqueio de memória.

A distração e o bloqueio são ditos "pecados" ou falhas de omissão: quando mais se precisa recordar de uma informação, mais ela fica inacessível. Entretanto, a memória também se caracterizada pelos chamados "pecados" ou falhas de atribuição, situações em que a memória, de alguma forma, está presente, mas é incorretamente evocada.

Erro de atribuição (ou *amnésia de fonte*) refere-se à associação incorreta de uma memória com determinado momento, lugar ou pessoa. O reconhecimento falso, um tipo de erro de atribuição, ocorre quando o indivíduo relata "lembrar" de itens ou eventos que nunca aconteceram. Essas falsas memórias foram documentadas em experimentos controlados, em que as pessoas declaram ter visto ou ouvido palavras ou objetos que, de fato, não lhes haviam sido apresentados anteriormente, mas que eram semelhantes, em significado ou aparência, àquilo que lhes havia de fato sido apresentado. Estudos utilizando PET ou fMRI mostraram que o hipocampo tem níveis de atividade semelhantes quando o reconhecimento é verdadeiro ou falso, o que pode ser uma das razões pelas quais as falsas memórias às vezes parecem ser memórias verdadeiras.

A *sugestibilidade* refere-se à tendência de incorporar informações externas à memória, em geral como resultado de questões ou sugestões que conduzem o interrogado. Estudos empregando sugestões hipnóticas indicam que vários tipos de falsas memórias podem ser implantados em indivíduos altamente sugestionáveis, como a lembrança de ter ouvido ruídos altos à noite. Estudos com adultos jovens também mostraram que sugestões repetidas de que um indivíduo imagine uma experiência de sua infância podem produzir memórias episódicas que nunca ocorreram. Esses achados têm grande importância teórica, pois mostram que a memória não é meramente a reprodução exata – o *playback* – de experiências passadas. A despeito dessas importantes implicações teóricas e práticas, sabe-se pouco acerca das bases neurais da sugestibilidade.

O *viés* (*bias*) ou *filtro* refere-se a distorções e influências inconscientes sobre a memória que refletem conhecimentos gerais e crenças do indivíduo. As pessoas com frequência recordam-se do passado de modo impreciso, tornando-o consistente pelo uso daquilo que presentemente acreditam, sabem ou sentem. No entanto, assim como no caso da sugestibilidade, quase nada se sabe acerca dos mecanismos encefálicos do viés.

A *persistência* refere-se às memórias obsessivas, à recordação constante de informações ou eventos que se poderia querer esquecer. Estudos de neuroimagem têm lançado luz sobre fatores neurobiológicos que contribuem para memórias emocionais persistentes. Por exemplo, Larry Cahill e colaboradores realizaram varreduras com PET de sujeitos enquanto observavam uma sequência de imagens que descrevia uma história emocional. Os principais achados relacionam-se com a atividade na amígdala, uma estrutura em formato de amêndoa localizada próxima ao hipocampo e que há muito se sabe estar envolvida com o processamento emocional (ver Capítulo 48). O nível de evocação dos componentes emocionais da história estava altamente relacionado com o nível de atividade na amígdala durante a apresentação da história. Esse e outros estudos relacionados apontam o envolvimento da amígdala na codificação e na evocação de experiências de elevada carga emocional, que tendem a emergir repetidamente na consciência de seus portadores.

Embora a persistência seja incapacitante, ela também possui valor adaptativo. A persistência de memórias de experiências perturbadoras aumenta a probabilidade de recordação de informações acerca de eventos alertadores ou traumáticos em momentos em que tais memórias podem ser decisivas para a sobrevivência.

De fato, muitas imperfeições da memória podem ter valor adaptativo. Por exemplo, embora as várias formas de esquecimento (transitoriedade, distração e bloqueio) possam ser um aborrecimento, um sistema de memória que automaticamente retivesse cada detalhe de cada experiência poderia resultar em uma avalanche de informações triviais inúteis. Isso é exatamente o que acontecia no fascinante caso de Shereshevski, o mnemonista estudado pelo neuropsicólogo Alexander Luria. Shereshevski estava sempre tão lotado de memórias altamente detalhadas de experiências passadas que era incapaz de generalizar ou de pensar em um nível abstrato. Um sistema de memória saudável não codifica, armazena e evoca os detalhes de cada experiência. Desse modo, a transitoriedade, a distração ou o bloqueio permitem evitar o infeliz destino de Shereshevski.

Visão geral

Este capítulo teve início com a observação de três princípios-chave: (1) diversas formas diferentes de aprendizado e memória podem ser distinguidas observando-se o comportamento, (2) a memória pode ser analisada em termos de operações distintas (codificação, armazenamento, consolidação e evocação) e (3) imperfeições e erros na evocação podem fornecer informações reveladoras acerca do aprendizado e da memória.

Evidências consideráveis apoiam o primeiro princípio, de que há diferentes formas de memória, tendo sido aprendido que cada tipo envolve diferentes regiões ou combinações de regiões no encéfalo. Assim, a memória de trabalho, que mantém, durante períodos curtos, informações relevantes para se alcançar um objetivo, tem diversos componentes neurais. A memória explícita envolve a codificação e a evocação de duas categorias de conhecimento: a memória episódica, que representa experiências pessoais, e a memória semântica, que representa conhecimentos e fatos gerais. A memória explícita em geral é evocada de modo deliberado e com alguma percepção de que se está envolvido em um ato de lembrar.

A memória implícita inclui formas de *priming* conceitual e de percepção, assim como o aprendizado de hábitos e habilidades motores e de percepção. Esse tipo de memória tende a ser inflexível e expressar-se sem percepção consciente durante o desempenho de tarefas. A memória implícita flui automaticamente durante a percepção, o pensamento e a ação.

Progressos consideráveis foram alcançados com relação ao segundo princípio, de que a memória envolve processos separados de codificação, armazenamento, consolidação e evocação. A codificação de novas memórias depende de modo crítico de contribuições de regiões específicas dentro do córtex e do lobo temporal medial, como mostrado mais claramente em estudos recentes utilizando fMRI.

O início do armazenamento de longa duração da memória explícita requer o sistema do lobo temporal, como mostrado pelo estudo de pacientes amnésicos como H. M. O processo de consolidação estabiliza representações armazenadas, tornando as memórias explícitas independentes do lobo temporal medial. A evocação da memória episódica envolve o lobo temporal medial, assim como os córtices frontal e parietal. A memória implícita, em contrapartida, envolve uma grande variedade de regiões encefálicas, frequentemente áreas corticais que dão suporte a sistemas específicos de percepção, conceituais ou motores, recrutados para processar um estímulo ou desempenhar uma tarefa.

O terceiro princípio, de que o passado pode ser esquecido ou distorcido, tem como base estudos que demonstram que a memória não é um registro fiel de todos os detalhes de cada experiência. Memórias evocadas são o resultado de uma interação complexa entre várias regiões encefálicas, podendo ser modificadas ao longo do tempo por influências múltiplas. Várias formas de esquecimento e distorção dizem muito acerca da flexibilidade da memória, que permite que o encéfalo se adapte ao ambiente físico e social.

Daniel L. Schacter
Anthony D. Wagner

Leituras selecionadas

Baddeley AD. 1986. *Working Memory*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Buckner RL, Wheeler ME. 2001. The cognitive neuroscience of remembering. Nat Rev Neurosci 2:624–634.

Eichenbaum H, Cohen NJ. 2001. *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Goldman-Rakic S. 1995. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. Ann N Y Acad Sci 769:71–83.

Goldman-Rakic S. 1995. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing evidence from neuroimaging studies. In: J Grafman, F Boller, KJ Holyoak (eds). *Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex*, pp. 71–83. New York: New York Academy of Sciences.

Hardt O, Einarsson, EO, Nader K. 2010. A bridge over troubled water: reconsolidation as a link between cognitive and neuroscientific memory research traditions. Ann Rev Psychol 61:141–167.

Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig C, Berman MG, Moore KS. 2008. The mind and brain of short-term memory. Ann Rev Psychol 59:193–224.

Kamin LJ. 1969. Predictability, surprise, attention, and conditioning. In: BA Campbell, RM Church (eds). *Punishment and Aversive Behavior*, pp. 279–296. New York: Appleton–Century–Crofts.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev 102:419–457.

Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 24:167–202.

Milner B, Squire LR, Kandel ER. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 20:445–468.

Muller R. 1996. A quarter of a century of place cells. Neuron 17:813–822.

Schwartz B, Robbins SJ. 1994. *Psychology of Learning and Behavior*, 4th ed. New York: Norton.

Schacter DL. 1996. *Searching for Memory: The Brain, the Mind and the Past*. New York: Harper Collins/Basic Books.

Schacter DL. 2001. *The Seven Sins of Memory: How the Mind Forgets and Remembers*. Boston: Houghton Mifflin.

Schacter DL, Addis, DR. 2007. The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. Philos Trans Roy Soc (B) 362:773–786.

Squire LR, Kandel ER. 1999. *Memory: From Mind to Molecules*. New York: WH Freeman.

Steinmetz JE, Lavond DG, Ivkovich D, Logan CG, Thompson RF. 1992. Disruption of classical eyelid conditioning after cerebellar lesions: damage to a memory trace system or a simple performance deficit? J Neurosci 12:4403–4426.

Tulving E. 1983. *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Wixted JT, Squire LR. 2011. The medial temporal lobe and the attributes of memory. Trends Cog Sci 15:210–217.

Referências

Badre D, Wagner AD. 2007. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. Neuropsychologia 45:2883–2901.

Barclay CR, Bransford JD, Franks JJ, et al. 1974. Comprehension and semantic flexibility. J Verb Learn Verb Behav 13: 471–481.

Bartlett FC. 1932. *Remembering: A Study in Experimental and Social Psychology*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Blakemore C. 1977. *Mechanics of the Mind*. Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, et al. 1998. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. Science 281:1185–1187.

Cahill L, Haier RJ, Fallon J, et al. 1996. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8016–8021.

Corkin S. 2002. What's new with the amnesic patient H.M.? Nat Rev Neurosci 3:153–160.

Corkin S, Amaral DG, González RG, et al. 1997. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964–3979.

Craik FIM, Lockhart RS. 1972. Levels of processing: a framework for memory research. J Verb Learn Verb Behav 11:671–684.

Domjan M, Burkhard B. 1986. *The Principles of Learning and Behavior*, 2nd ed. Monterey, CA: Brooks/Cole.

du Lac S, Raymond JL, Sejnowski TJ, Lisberger SG. 1995. Learning and memory in the vestibulo–ocular reflex. Annu Rev Neurosci 18:409–441.

Eldridge LL, Knowlton BJ, Furmanski CS, et al. 2000. Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. Nat Neurosci 3:1149–1152.

Hebb DO. 1966. *A Textbook of Psychology*. Philadelphia: Saunders.

Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. 1996. A neostriatal habit learning system in humans. Science 273:1399–1402.

Luria AR. 1968. *The Mind of a Mnemonist*. New York: Basic Books.

Maril A, Wagner AD, Schacter DL. 2001. On the tip of the tongue: an event-related fMRI study of semantic retrieval failure and cognitive conflict. Neuron 31:653–660.

Martin A, Chao LL. 2001. Semantic memory and the brain: structure and processes. Curr Opin Neurobiol 11:194–201.

McCarthy RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press.

McGaugh JL. 1990. Significance and remembrance: the role of neuromodulatory systems. Psychol Sci 1:15–25.

Naya Y, Yoshida M, Miyashita Y. 2001. Backward spreading of memory-related signal in the primate temporal cortex. Science 291:661–664.

Nyberg L, Habib R, McIntosh AR, Tulving E. 2000. Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. Proc Natl Acad Sci U S A 97:11120–11124.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Penfield W. 1958. Functional localization in temporal and deep sylvian areas. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 36:210–226.

Petrides M. 1994. Frontal lobes and behavior. Curr Opin Neurobiol 4:207–211.

Phelps EA. 2006. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. Ann Rev Psychol 57:27–53.

Poldrack RA, Clark J, Pare-Blagoev EJ, et al. 2001. Interactive memory systems in the human brain. Nature 414:546–550.

Poldrack RA, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. 1998. The neural basis of visual skill learning: an fMRI study of mirror--reading. Cereb Cortex 8:1–10.

Rainer G, Asaad WF, Miller EK. 1998. Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 95:15008–15013.

Rescorla RA. 1968. Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. J Comp Physiol Psychol 66:1–5.

Rescorla RA. 1988. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. Annu Rev Neurosci 11:329–352.

Roediger HL III, McDermott KB. 1995. Creating false memories: remembering words not presented in lists. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 21:803–814.

Schacter DL. 1987. Implicit memory: history and current status. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 13:501–518.

Schacter DL, Guerin SA, St. Jacques PL. 2011. Memory distortion: an adaptive perspective. Trends Cog Sci 15:467–474.

Schacter DL, Wig GS, Stevens WD. 2007. Reductions in cortical activity during priming. Curr Opinion Neurobiol 17:171–176.

Skinner BF. 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York: Appleton–Century–Crofts.

Squire LR. 1987. *Memory and Brain*. New York: Oxford Univ. Press.

Thompson-Schill SL, Swick D, Farah MJ, et al. 1998. Verb generation in patients with focal frontal lesions: a neuropsychological test of neuroimaging findings. Proc Natl Acad Sci U S A 95:15855–15860.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: Macmillan.

Tomita H, Ohbayashi M, Nakahara K, et al. 1999. Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. Nature 401:699–703.

Tulving E, Schacter DL. 1990. Priming and human memory systems. Science 247:301–306.

Vaidya CJ, Gabrieli JD, Verfaellie M, et al. 1998. Font-specific priming following global amnesia and occipital lobe damage. Neuropsychology 12:183–192.

Wagner AD. 2002. Cognitive control and episodic memory: contributions from prefrontal cortex. In: LR Squire, DL Schacter (eds). *Neuropsychology of Memory*, 3rd ed., pp. 174–192. New York: Guilford Press.

Wagner AD, Koutstaal W, Maril A, et al. 2000. Task-specific repetition priming in left inferior prefrontal cortex. Cereb Cortex 10:1176–1184.

Wagner AD, Paré-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA. 2001. Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. Neuron 31:329–338.

Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. 1998. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. Science 281:1188–1191.

Warrington EK, Weiskrantz L. 1982. Amnesia: a disconnection syndrome? Neuropsychologia 20:233–248.

Wheeler ME, Petersen SE, Buckner RL. 2000. Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 97:11125–11129.

White NM, McDonald RJ. 2002. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. Neurobiol Learn Mem 77:125–184.

66

Os mecanismos celulares da formação da memória implícita e as bases biológicas da individualidade

Ao longo deste livro, é enfatizado que todo o comportamento é uma função encefálica, e que disfunções do encéfalo produzem distúrbios característicos do comportamento, o qual também é moldado pela experiência. Como as experiências agem nos circuitos encefálicos para modificar o comportamento? Como as novas informações são adquiridas pelo encéfalo? E, uma vez adquiridas, como são lembradas?

No capítulo anterior, foi visto que a memória não é um processo único, existindo pelo menos duas formas principais. As memórias implícitas operam de modo inconsciente e automático, como as memórias de hábitos e as habilidades motoras e sensoriais, enquanto as memórias explícitas operam de modo consciente, como as memórias de pessoas, lugares e objetos. O armazenamento da memória explícita de longa duração inicia no hipocampo e no lobo temporal medial do neocórtex, enquanto a formação da memória implícita de longa duração requer outras estruturas: o neocórtex para o *priming*, o estriado para os hábitos e as habilidades, a amígdala para o medo aprendido, o cerebelo para o aprendizado de habilidades motoras, e algumas vias reflexas para o aprendizado não associativo, como a habituação e a sensibilização (Figura 66-1).

Com o tempo, as memórias explícitas são transferidas para diferentes regiões do neocórtex. Além disso, muitas habilidades cognitivas, motoras e sensoriais inicialmente formadas como memória explícita tornam-se tão enraizadas com a prática que são retidas como uma memória implícita.

A transferência da memória explícita para a implícita e a diferença entre elas são notavelmente evidenciadas no caso do músico e maestro inglês Clive Waring, que, em 1985, sofreu uma infecção viral no encéfalo (*herpes encephalites*) que afetou o hipocampo e o córtex temporal. Waring desenvolveu um déficit devastador da memória de eventos e de pessoas que ele encontrara poucos minutos antes. Entretanto, o músico era capaz de ler partituras, tocar piano e reger um coral. Nessas circunstâncias, fica claro que muitos aspectos de sua personalidade – a base biológica de sua individualidade – ainda estavam intactos. No entanto, uma vez finalizada sua *performance*, ele não lembrava o que havia acontecido.

Da mesma forma, William deKooning, o pintor expressionista abstrato, desenvolveu a doença de Alzheimer e distúrbios graves de memória explícita. Na medida em que a doença progredia e sua memória tornava-se deteriorada com relação a pessoas, lugares e objetos, ele continuava produzindo obras de arte importantes e interessantes. Esse aspecto de sua personalidade criativa permaneceu relativamente inalterado.

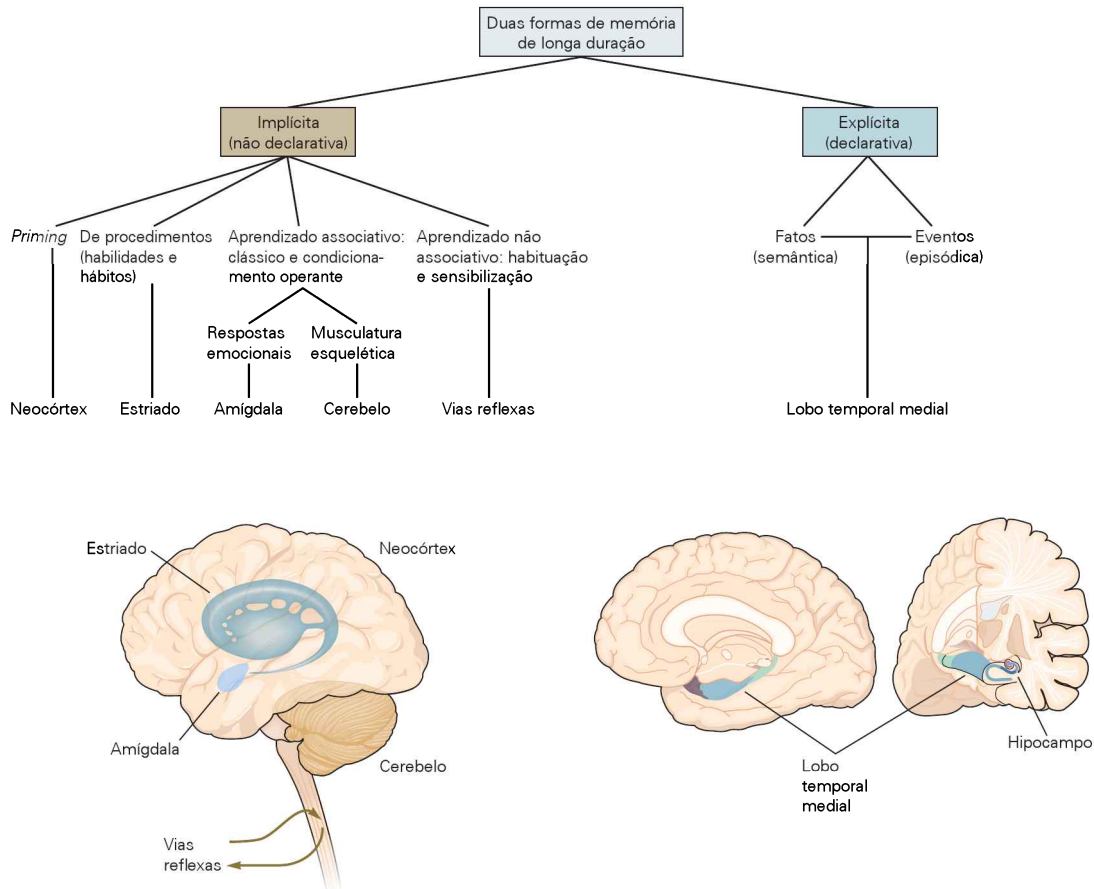



Figura 66-1 **As duas formas de memória de longa duração envolvem diferentes sistemas encefálicos.** A memória implícita envolve o neocórtex, o estriado, a amígdala, o cerebelo e, nos casos mais simples, as próprias vias reflexas. A memória explícita requer o lobo temporal medial e o hipocampo, bem como certas áreas do neocórtex (não mostrado).

Neste capítulo, são examinados os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à memória implícita em invertebrados e vertebrados. No próximo capítulo, é apresentada a biologia da formação de memórias explícitas em mamíferos.

A formação da memória implícita envolve modificações na efetividade da transmissão sináptica

Estudos de formas elementares de aprendizado implícito – habituação, sensibilização e condicionamento clássico – forneceram os fundamentos para o entendimento dos mecanismos neurais da formação da memória. Essas formas de aprendizado foram analisadas em invertebrados simples e em muitos reflexos de vertebrados, como o reflexo de flexão, as respostas de medo e o reflexo de piscar os olhos. Essas formas simples de aprendizado implícito envolvem mudanças na efetividade de vias sinápticas que medeiam o comportamento.

A habituação envolve uma depressão pré-sináptica dependente de atividade da transmissão sináptica

A habituação é a forma mais simples de aprendizado implícito. Ela ocorre, por exemplo, quando um animal aprende a ignorar um novo estímulo. Um animal reage a um estímulo novo com uma série de respostas de orientação. Se o estímulo não é nem benéfico nem prejudicial, o animal aprende a ignorá-lo após repetidas exposições.

As bases fisiológicas da habituação foram primeiramente investigadas por Charles Sherrington, enquanto estudava a postura e a locomoção em gatos. Sherrington observou uma diminuição na intensidade de alguns reflexos em resposta à estimulação elétrica repetida de vias motoras. Ele sugeriu que essa diminuição, que ele chamou de *habituação*, seria causada por uma redução na efetividade sináptica das vias estimuladas. A habituação foi posteriormente estudada no nível celular por Alden Spencer e Richard Thompson. Eles encontraram um paralelo celular e comportamental estreito entre a habituação de reflexos de flexão espinal em gatos (a retirada da pata em resposta a um estímulo nocivo) e a habituação de comportamentos humanos mais complexos. Eles mostraram que, durante a habituação, a força das conexões entre interneurônios excitatórios locais e neurônios motores espinais diminui. As conexões de neurônios sensoriais da pele com interneurônios não foram afetadas.

Devido à organização dos interneurônios da medula espinal de vertebrados ser muito complexa, é difícil analisar a fundo os mecanismos celulares da habituação no reflexo de flexão. O avanço nesse tema requereu o estudo

em um sistema mais simples. O molusco marinho *Aplysia californica*, que possui um sistema nervoso simples, com cerca de 20 mil neurônios centrais, provou ser um excelente sistema para o estudo da memória implícita.

A *Aplysia* possui um repertório de reflexos de defesa para a retirada de sua brânquia respiratória e de seu sifão, um pequeno tubo carnudo acima da brânquia usado para expelir água e dejetos (Figura 66-2A). Esses reflexos são similares ao reflexo de retirada da pata estudado por Spencer e Thompson. Um toque moderado no sifão desencadeia um reflexo de retirada do sifão e da brânquia. A estimulação repetida leva a uma habituação desse reflexo. Como será visto adiante, essas respostas também podem ser desabituadas, sensibilizadas ou condicionadas.

O mecanismo neural subjacente ao reflexo de retirada da brânquia na *Aplysia* foi estudado em detalhes. Um toque no sifão excita uma população de mecanorreceptores de neurônios sensoriais que inervam o sifão. A liberação de glutamato nos terminais desses neurônios gera um rápido potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) nos interneurônios e neurônios motores. Existe uma soma temporal e espacial dos PEPSs das células sensoriais e dos interneurônios nos neurônios motores, causando uma forte despolarização e, consequentemente, uma retirada vigorosa da brânquia. Se esse estímulo é repetido, os PEPSs produzidos pelos neurônios sensoriais nos interneurônios e neurônios motores vão diminuindo progressivamente, de maneira análoga à habituação da retirada da brânquia. Além disso, a estimulação repetida também leva a uma diminuição na força da transmissão sináptica entre interneurônios excitatórios e neurônios motores. O resultado desse processo é que a resposta reflexa diminui (Figura 66-2B, C).

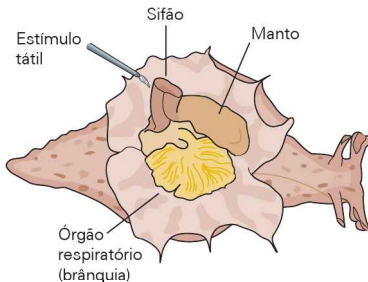
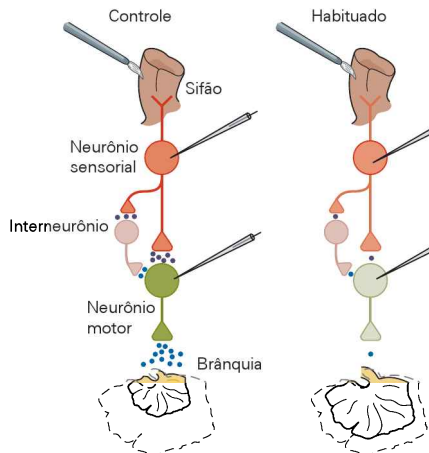
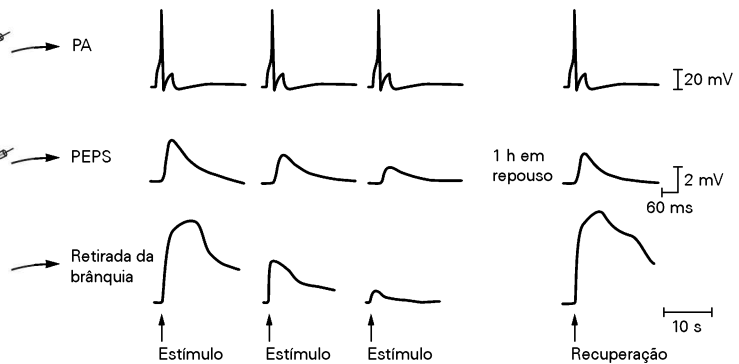



Figura 66-2 Habituação de curta duração do reflexo de retirada da brânquia da lesma marinha *Aplysia*.

A. Uma visão dorsal da *Aplysia* ilustra o órgão respiratório (brânquia) coberto por um manto, o qual termina no sifão, um tubo carnudo usado para expelir água do mar e excrementos. Um toque no sifão provoca o reflexo de retirada da brânquia. Estimulações repetidas levam à habituação.

B. Este circuito simplificado mostra os elementos-chave do reflexo de retirada da brânquia, assim como os locais envolvidos na habituação. Cerca de 24 neurônios mecanorreceptores do gânglio abdominal inervam a superfície do sifão. Essas células sensoriais fazem sinapses excitatórias com um grupo de seis neurônios motores que inervam a brânquia e com interneurônios que modulam os disparos dos neurônios motores (para simplificar, somente um tipo de cada neurônio está ilustrado aqui). Um toque no sifão leva ao reflexo de retirada da brânquia (o **contorno tracejado** mostra o tamanho original da brânquia; o **contorno contínuo** mostra a retirada máxima).

C. A estimulação repetida do neurônio sensorial do sifão (**traçado superior**) induz uma depressão progressiva na transmissão sináptica entre os neurônios sensorial e motor, percebida como uma diminuição no tamanho do PEPS do neurônio motor, sem alterações no potencial de ação (**PA**) nos neurônios sensoriais pré-sinápticos. Em outro experimento, a estimulação repetida do sifão resulta na diminuição da retirada da brânquia (habituação). Uma hora após a estimulação repetida, o PEPS e a retirada da brânquia haviam sido normalizados. Sabe-se hoje que a habituação envolve uma diminuição da liberação de neurotransmissores em muitas sinapses por todo o circuito do reflexo (parte B). (Adaptada, com permissão, de Pinsker et al., 1970; Castellucci e Kandel, 1974.)

O que reduz a efetividade da transmissão sináptica entre os neurônios sensoriais e as células pós-sinápticas com a estimulação repetida? Uma análise quantizada revelou que a quantidade de glutamato liberada dos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais diminui. Ou seja, menos vesículas sinápticas são liberadas em cada potencial de ação dos neurônios sensoriais. A sensibilidade dos receptores glutamatérgicos pós-sinápticos não é modificada. Como a redução na transmissão ocorre na própria via ativada e não requer outra célula moduladora, essa redução é chamada de *depressão homossináptica.* Essa depressão dura muitos minutos.

Assim, uma modificação duradoura na força das conexões sinápticas constitui o mecanismo celular subjacente à habituação de curta duração. Como modificações desse tipo ocorrem em muitos locais do circuito do reflexo de retirada da brânquia, a memória é distribuída e armazenada em todo o circuito. A depressão da transmissão sináptica em neurônios sensoriais, interneurônios ou em ambos é um mecanismo comum subjacente à habituação da resposta de fuga de lagostins e baratas, bem como ao reflexo de sobressalto em vertebrados.

Quanto pode variar a efetividade sináptica e quanto tempo essa modificação pode durar? Na *Aplysia*, uma única sessão de dez estímulos desencadeia uma habituação ao reflexo de retirada da brânquia de alguns minutos de duração (curta duração). Quatro sessões separadas por períodos de algumas horas até um dia produzem uma habituação de longa duração, podendo durar longos períodos de até três semanas (Figura 66-3).

Estudos anatômicos indicam que a habituação de longa duração é causada por uma diminuição no número de contatos sinápticos entre neurônios sensoriais e motores. Em animais *naïve*, 90% dos neurônios sensoriais fazem conexões fisiologicamente detectáveis com neurônios motores identificados. Em contraste, a incidência de conexões é reduzida para 30% em animais treinados na habituação de longa duração. Essa redução no número de sinapses persiste por uma semana e não é recuperada totalmente mesmo após três semanas. Como será visto adiante, a sensibilização de longa duração da transmissão sináptica está associada a um aumento no número de sinapses entre os neurônios sensoriais e motores.

As sinapses não são igualmente modificáveis. Na *Aplysia*, a força de algumas sinapses raramente se modifica, mesmo após ativações repetidas. Por outro lado, nas sinapses especificamente envolvidas com o aprendizado (como nas conexões entre os neurônios sensoriais e motores no circuito do reflexo de retirada), uma quantidade relativamente pequena de treinamento pode produzir modificações grandes e duradouras na força sináptica.

Figura 66-3 Habituação de longa duração do reflexo de retirada da brânquia na *Aplysia*. (Adaptada, com permissão, de Castellucci, Carew e Kandel, 1978.)

A. Comparação entre potenciais de ação e potenciais sinápticos em neurônios sensoriais e motores, respectivamente, em um animal não treinado (controle) e em um animal submetido à habituação de longa duração. No animal habituado, não ocorre potencial sináptico no neurônio motor em resposta ao potencial de ação do neurônio sensorial uma semana após o treinamento.

B. A porcentagem média de neurônios sensoriais fazendo conexões fisiologicamente detectáveis com neurônios motores em animais habituados é reduzida em três ocasiões depois da habituação de longa duração.

A sensibilização envolve a facilitação pré-sináptica da transmissão sináptica

Quando se depara repetidamente com um estímulo inócuo, um animal habitua-se a ele. Entretanto, diante de um estímulo *nocivo*, o animal aprende a temê-lo, respondendo vigorosamente não somente ao estímulo nocivo, mas também a estímulos relacionados (mesmo que inócuos). Portanto, reflexos defensivos, como o de retirada e o de fuga, tornam-se intensificados. Esse aumento da resposta reflexa é chamado de *sensibilização.*

Como a habituação, a sensibilização pode ser passageira ou duradoura. Um único choque na cauda da *Aplysia* produz uma sensibilização de curta duração do reflexo de retirada da brânquia que dura alguns minutos. Cinco ou mais choques na cauda produzem uma sensibilização que dura dias ou semanas. Choques na cauda também são suficientes para se sobrepor aos efeitos da habituação e aumentar uma resposta reflexa "habituada" de retirada da brânquia, um processo chamado de *desabituação.*

A sensibilização e a desabituação resultam de um aumento na transmissão sináptica em diversas conexões no

circuito neural do reflexo de retirada da brânquia, incluindo as conexões dos neurônios sensoriais com neurônios motores e interneurônios – as mesmas sinapses enfraquecidas durante a habituação (Figura 66-4A). Em geral, sinapses modificáveis podem ser reguladas bidirecionalmente, participando em mais de um tipo de aprendizado e formando mais de um tipo de memória. As modificações sinápticas bidirecionais subjacentes à habituação e à sensibilização resultam de diferentes mecanismos celulares. Na *Aplysia*, as mesmas sinapses que são enfraquecidas pela habituação por processos homossinápticos podem ser fortalecidas pela sensibilização por processos *heterossinápticos* que dependem de interneurônios moduladores ativados por estímulos nocivos na cauda.

Pelo menos três grupos de interneurônios moduladores estão envolvidos na sensibilização. O mais bem estudado utiliza a serotonina como neurotransmissor. Os interneurônios serotonérgicos formam sinapses em muitas regiões dos neurônios sensoriais, incluindo sinapses axoaxonais nos terminais pré-sinápticos de células sensoriais. A serotonina liberada de interneurônios depois de um único choque na cauda se liga a um tipo de receptor acoplado à proteína G estimuladora nos neurônios sensoriais que aumenta a atividade da adenilato-ciclase. Esse processo produz o segundo mensageiro monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que ativa a proteína-quinase A (PKA, de *protein kinase A* dependente de AMPc; ver Capítulo 11). A serotonina também ativa um segundo tipo de receptor acoplado à proteína G que leva à hidrólise de fosfolipídeos e à ativação da proteína-quinase C (PKC, de *protein kinase C*).

A fosforilação proteica, mediada por PKA e PKC, aumenta a liberação de neurotransmissores dos neurônios sensoriais por ao menos dois mecanismos (Figura 66-4B). No primeiro, a PKA fosforila canais de K^+, causando seu fechamento. Isso prolonga o potencial de ação e aumenta o influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, aumentando a liberação do neurotransmissor. No segundo mecanismo, a fosforilação proteica pela PKC aumenta diretamente o funcionamento da maquinaria de liberação do neurotransmissor. A facilitação pré-sináptica em resposta à liberação de serotonina pelo choque na cauda dura muitos minutos. A apresentação repetida do estímulo nocivo pode fortalecer a atividade sináptica por dias.

O condicionamento clássico de medo envolve a facilitação coordenada pré e pós-sináptica da transmissão sináptica

O condicionamento clássico é uma forma de aprendizado mais complexa. Mais do que aprender sobre as propriedades de um estímulo, como na habituação e na sensibilização, o animal aprende a associar um tipo de estímulo com outro. Como descrito no Capítulo 65, um estímulo condicionado fraco (como um som) torna-se bastante efetivo para produzir uma resposta quando pareado com um estímulo não condicionado forte (como a apresentação de comida). Nos reflexos que podem ser potencializados pelo condicionamento ou pela sensibilização, como o reflexo defensivo de retirada da brânquia da *Aplysia*, o condicionamento clássico resulta em uma potenciação maior e mais persistente.

No condicionamento clássico do reflexo de retirada da brânquia da *Aplysia*, um toque leve no sifão atua como um estímulo condicionado, enquanto um choque na cauda atua como um estímulo incondicionado. Quando o reflexo de retirada da brânquia é condicionado, a retirada da brânquia é bastante aumentada em resposta ao toque no sifão. Esse incremento da resposta é muito maior do que o aumento produzido por um choque na cauda sozinho (sensibilização) em uma via não pareada. No condicionamento clássico, o tempo entre o estímulo condicionado e o estímulo incondicionado é um fator crítico. Para ser efetivo, o estímulo condicionado (toque no sifão) precisa *preceder* (e predizer) o estímulo incondicionado (choque na cauda), geralmente dentro de um intervalo de cerca de 0,5 segundo (Figura 66-5).

A convergência de sinais iniciados por estímulos condicionados e incondicionados sobre neurônios sensoriais individuais é fundamental. Um choque forte na cauda excita interneurônios serotonérgicos que formam sinapses nos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais do sifão, resultando em uma facilitação pré-sináptica associa-

Figura 66-4 (Página ao lado) **Sensibilização de curta duração do reflexo de retirada da brânquia na *Aplysia*.**

A. A sensibilização do reflexo de retirada da brânquia é produzida aplicando-se um estímulo nocivo em outra parte do corpo, como a cauda. Um choque na cauda ativa neurônios sensoriais da cauda que excitam interneurônios (moduladores), que formam sinapses com o corpo celular e terminações dos neurônios sensoriais mecanorreceptores, que inervam o sifão. Por essas sinapses axoaxonais, os interneurônios moduladores aumentam a liberação de neurotransmissores dos neurônios sensoriais do sifão nos neurônios pós-sinápticos motores da brânquia (facilitação pré-sináptica), aumentando assim a retirada da brânquia. A facilitação pré-sináptica resulta, em parte, de um prolongamento do potencial de ação do neurônio sensorial (**traços inferiores**). (Adaptada, com permissão, de Pinsker et al., 1970; Klein e Kandel, 1980.)

B. Acredita-se que a facilitação pré-sináptica do neurônio sensorial ocorra por duas vias bioquímicas. O diagrama mostra detalhes do complexo sináptico no **quadrado tracejado** na parte A.

Via 1: Um interneurônio facilitatório libera serotonina (**5-HT**), que se liga a receptores metabotrópicos no terminal do neurônio sensorial. Essa ação envolve uma proteína G (**G_s**), que aumenta a atividade da adenilato-ciclase. A adenilato-ciclase converte ATP em AMPc, o qual se liga à subunidade reguladora da PKA, ativando então sua subunidade catalítica. A subunidade catalítica fosforila certos canais de K^+, fechando-os e diminuindo o efluxo de K^+. Isso prolonga o potencial de ação, aumentando o influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e assim aumentando a liberação do neurotransmissor.

Via 2: A serotonina liga-se a uma segunda classe de receptor metabotrópico que ativa uma proteína G da classe $G_{q/11}$, que aumenta a atividade da fosfolipase C (**PLC**). A atividade da PLC leva à produção de diacilglicerol, que ativa a proteína-quinase C (**PKC**). A fosforilação de proteínas pré-sinápticas pela PKC resulta na mobilização de vesículas contendo glutamato de uma reserva para a zona ativa, aumentando a eficiência da transmissão sináptica.

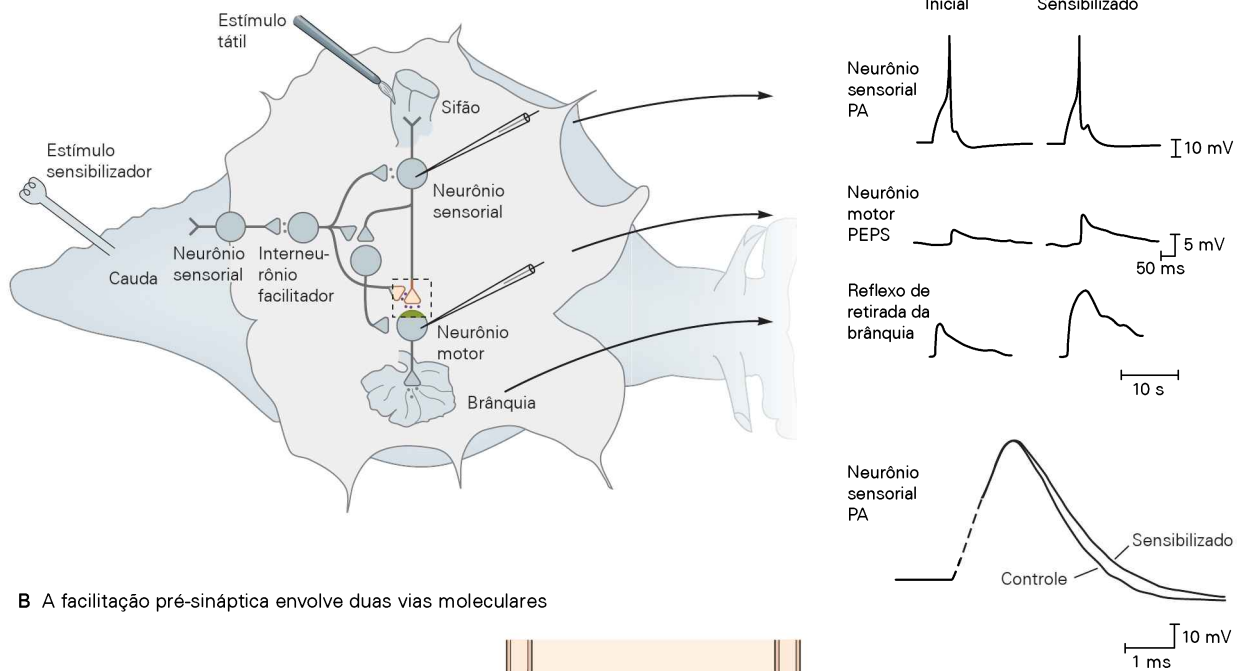
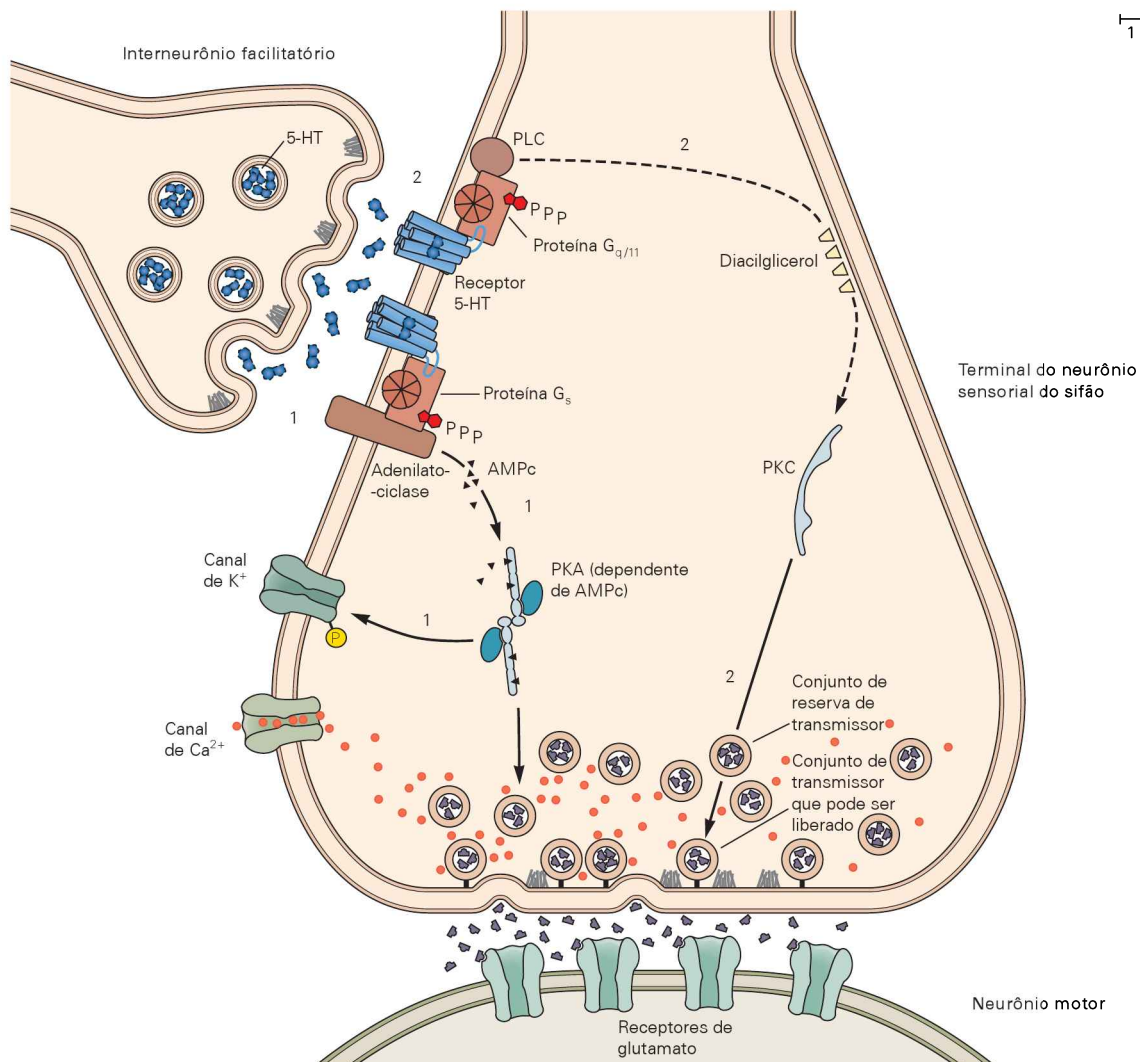
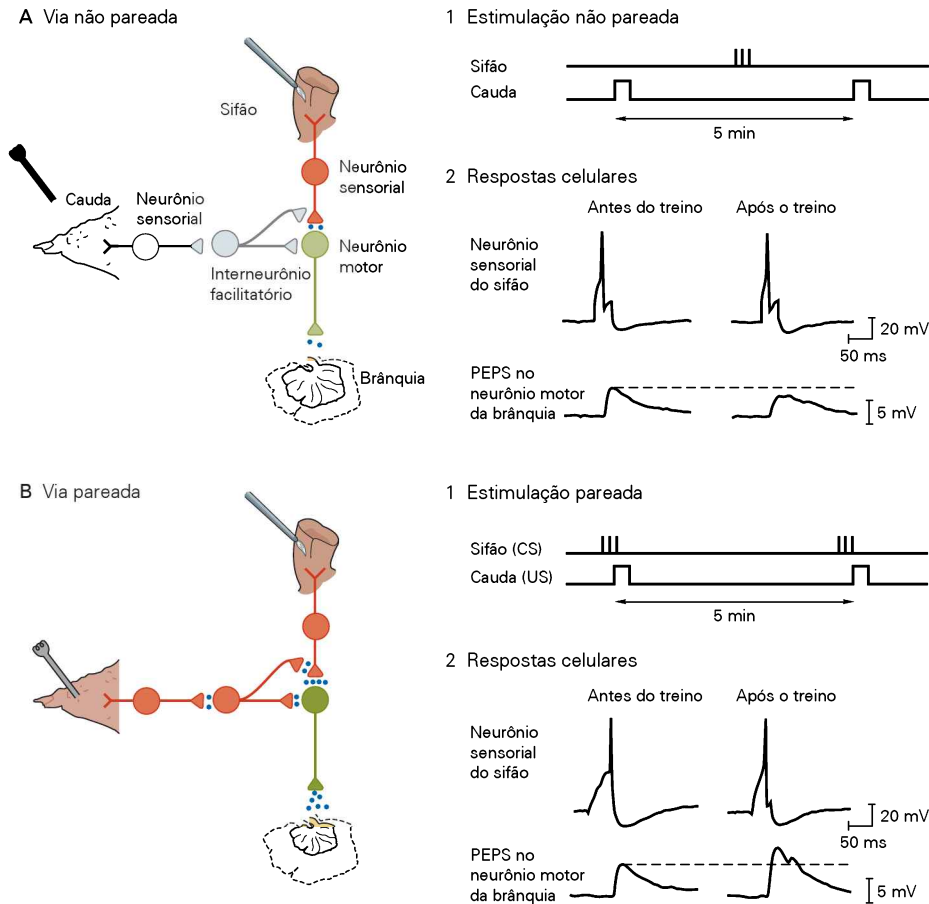



Figura 66-5 Condicionamento clássico do reflexo de retirada da brânquia da *Aplysia*. (Adaptada, com permissão, de Hawkins et al., 1983.)

A. O sifão é estimulado por um leve toque, e a cauda recebe um choque, mas os dois estímulos não são temporalmente pareados. O choque estimula interneurônios facilitatórios que fazem sinapses nas terminações pré-sinápticas dos neurônios sensoriais inervando o manto e o sifão. Esse é o mecanismo de sensibilização. **1.** Padrão de estimulação não pareado durante o treino. **2.** Nessas condições, o tamanho dos PEPSs no neurônio motor é fracamente facilitado pelo choque na cauda. Nesse exemplo, o PEPS na verdade é levemente diminuído apesar do choque na cauda, pois as repetições não pareadas repetidas levam à depressão sináptica.

B. O choque na cauda é pareado com a estimulação do sifão. **1.** O sifão é tocado (estímulo condicionado ou CS) imediatamente antes do choque na cauda (estímulo incondicionado ou US). Como resultado, os neurônios sensoriais do sifão tornam-se mais responsivos às entradas dos interneurônios facilitatórios da via incondicionada. Esse é o mecanismo do condicionamento clássico; ele amplifica a resposta da via condicionada e restringe a amplificação para essa via. **2.** Registro, em um neurônio motor identificado, do PEPS produzido pelo neurônio sensorial do sifão antes e depois de uma hora do treino. Depois do treino, o PEPS no neurônio motor produzido pela entrada sensorial pareada é consideravelmente maior do que o PEPS antes do treino ou do que o PEPS que se segue ao choque não pareado na cauda (mostrado na parte A2). Isso produz uma retirada mais vigorosa da brânquia.

da à sensibilização (Figura 66-5A). Entretanto, quando o choque na cauda (estímulo incondicionado) segue-se imediatamente a um toque no sifão (estímulo condicionado), a serotonina liberada pelos interneurônios produz uma facilitação ainda maior, um processo chamado de *facilitação dependente de atividade* (Figura 66-5B).

Como isso funciona? Durante o condicionamento, os interneurônios moduladores ativados pelo choque na cauda liberam serotonina imediatamente *após* o toque no sifão ter desencadeado um potencial de ação nos neurônios sensoriais. O potencial de ação produz um influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais, o Ca^{2+} se liga à calmodulina, e o complexo se liga à adenilato-ciclase, potencializando sua resposta à serotonina liberada em resposta ao choque na cauda. Dessa forma, a produção de AMPc é aumentada, potencializando a facilitação pré-sináptica. Se a ordem de apresentação dos estímulos é invertida, então a liberação de serotonina precede o influxo de Ca^{2+} no terminal pré-sináptico, não ocorrendo a potenciação nem o condicionamento clássico.

Portanto, o mecanismo celular do condicionamento clássico em vias monossinápticas do reflexo de retirada é uma elaboração do mecanismo de sensibilização, somado ao fato de a adenilato-ciclase atuar como um *detector de coincidências* no terminal pré-sináptico do neurônio sensorial, reconhecendo a ordem temporal da representação fisiológica do estímulo incondicionado (choque na cauda) e do estímulo condicionado (toque no sifão).

Além do componente pré-sináptico da facilitação dependente de atividade, um componente pós-sináptico é

desencadeado pelo influxo de Ca^{2+} nos neurônios motores quando eles são muito excitados pelos neurônios sensoriais do sifão. As propriedades desses mecanismos pós-sinápticos são similares às da potenciação de longa duração da transmissão sináptica do encéfalo de mamíferos (discutidas adiante neste capítulo e no próximo).

A formação da memória implícita de longa duração envolve modificações na estrutura da cromatina e na expressão gênica mediada pela via AMPc-PKA-CREB

A sinalização do AMPc participa na sensibilização de longa duração

Em todas as formas de aprendizado, a prática leva à perfeição. Experiências repetidas convertem a memória de curta duração em memória de longa duração. Na *Aplysia*, a sensibilização de longa duração foi a forma de memória de longa duração mais estudada. Assim como na sensibilização de curta duração, a sensibilização de longa duração do reflexo de retirada da brânquia envolve modificações na força de conexões em diversas sinapses, incluindo aquelas entre neurônios sensoriais e motores. Entretanto, ela também envolve o crescimento de novas conexões sinápticas.

Cinco sessões de treino espaçadas (ou aplicações repetidas de serotonina) no intervalo de uma hora produzem sensibilização e facilitação sináptica de longa duração, persistindo por um ou mais dias. Treinamentos com espaçamentos que são continuados por muitos dias produzem sensibilização que persiste por uma ou mais semanas. A sensibilização de longa duração, assim como a de curta duração, requer a fosforilação de proteínas que são dependentes de níveis aumentados de AMPc (Figura 66-6).

A conversão da memória de curta duração em memória de longa duração, processo chamado de *consolidação*, requer a síntese de RNA mensageiro (mRNA) e de proteínas nos neurônios do circuito. Sendo assim, a expressão de genes específicos é requerida para a formação da memória de longa duração. A transição da memória de curta para a de longa duração depende de um aumento prolongado de AMPc que se segue a aplicações repetidas de serotonina. Isso leva a uma ativação prolongada da PKA, permitindo que a subunidade catalítica da quinase seja translocada para o núcleo do neurônio sensorial. Além disso, também ocorre indiretamente a ativação de uma segunda proteína-quinase, a proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK, de *mitogen-activated protein kinase*), uma quinase comumente associada ao crescimento celular (ver Capítulo 11). Dentro do núcleo, a subunidade catalítica da PKA fosforila e ativa o fator de transcrição CREB-1 (de *cAMP response element binding protein 1*, proteína de ligação dos elementos responsivos ao AMPc 1), que se liga ao promotor chamado CRE (elemento reconhecedor de AMPc, de *cAMP responsive element*) (Figuras 66-6 e 66-7).

Para a ativação da transcrição gênica, a CREB-1 fosforilada recruta um coativador transcricional, a proteína de ligação à CREB (CBP, de *CREB-binding protein*), para a região promotora. A CBP possui duas importantes propriedades que facilitam a ativação da transcrição: ela recruta a RNA-polimerase II para o promotor e funciona como uma acetiltransferase, adicionando grupos acetila a alguns resíduos de lisina em seus substratos proteicos. Entre os substratos mais importantes da CBP estão as proteínas histonas, que compõem o nucleossoma, a unidade fundamental da cromatina. As histonas contêm uma série de resíduos básicos carregados positivamente que interagem fortemente com as cargas negativas dos grupos fosfato do DNA. Essa interação deixa o DNA enrolado de modo compacto sobre o nucleossoma, assim como um fio é enrolado em volta de um carretel, evitando o acesso de fatores de transcrição a seus genes-alvo.

A ligação da CBP à CREB-1 leva à acetilação das histonas, causando importantes mudanças estruturais e funcionais nucleossomas. Por exemplo, a acetilação neutraliza as cargas positivas dos resíduos de lisina nos domínios da cauda da histona, diminuindo a afinidade das histonas pelo DNA. Além disso, classes específicas de ativadores de transcrição podem se ligar às histonas acetiladas e facilitar o reposicionamento do nucleossoma nas regiões promotoras. Esses e outros tipos de modificações na cromatina atuam juntos na regulação da acessibilidade da cromatina à maquinaria de transcrição, aumentando assim a possibilidade de um gene ser transcrito. Como será visto no Capítulo 67, uma mutação no gene que codifica a CBP é responsável pela síndrome de Rubinstein-Taybi, uma doença associada à deficiência mental.

A ativação da transcrição pela PKA também depende de sua capacidade de ativar indiretamente a via da MAPK (ver Capítulo 11). A MAPK fosforila o fator de transcrição CREB-2, removendo sua ação inibidora sobre a transcrição (Figura 66-6B). A combinação da ativação da CREB-1 com a liberação do repressor CREB-2 induz uma cascata de expressão de novos genes importantes para o aprendizado e a memória (Figura 66-7).

A presença do repressor (CREB-2) e do ativador (CREB-1) da transcrição no primeiro passo da facilitação de longa duração sugere que o limiar para a formação da memória de longa duração pode ser regulado. De fato, no dia a dia, pode-se observar que a facilidade com que a memória de curta duração é transferida para uma memória de longa duração varia bastante com a atenção, o humor e o contexto social.

Dois dos genes expressos na esteira da ativação da CREB-1 e a consequente alteração na estrutura da cromatina são importantes no desenvolvimento precoce da facilitação de longa duração. Um deles é o gene da enzima hidrolase da porção carboxiterminal da ubiquitina. O outro é um gene de um fator de transcrição, a proteína intensificadora de ligação à caixa CAAT (C/EBP, de *CAAT box enhancer binding protein*), componente de uma cascata gênica de síntese de proteínas necessárias para o crescimento de novas conexões sinápticas (Figuras 66-6 e 66-7).

A hidrolase, que facilita a degradação proteica mediada pela ubiquitina (ver Capítulo 3), aumenta a ativação da PKA. A PKA é constituída de quatro subunidades: duas catalíticas e duas reguladoras, que reprimem a ação das primeiras (ver Capítulo 11). Com o treinamento de longa duração e a indução da hidrolase, cerca de 25% das subunidades reguladoras são degradados nos neurônios sensoriais. Dessa forma, mesmo depois dos níveis de AMPc já te-

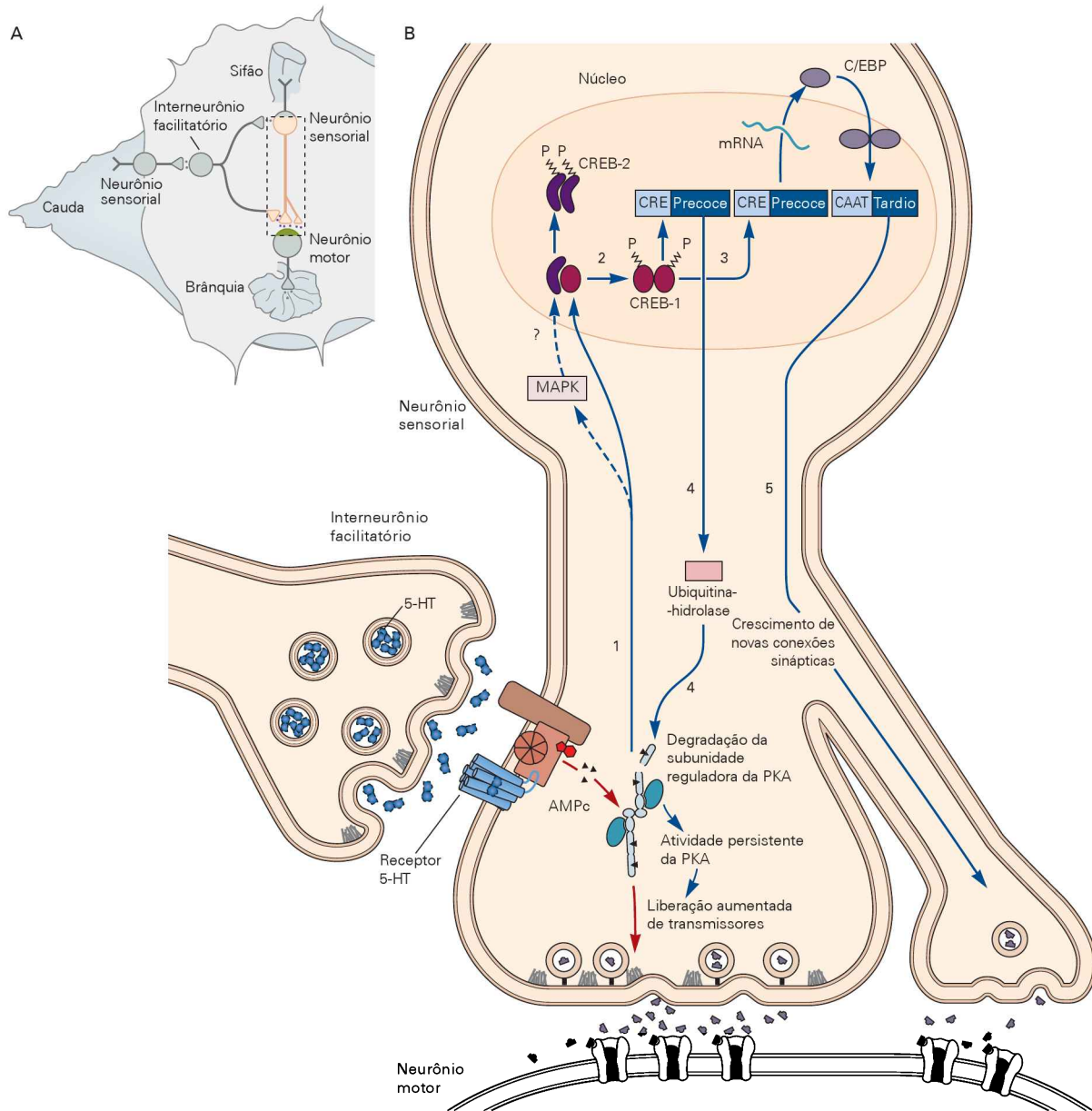



Figura 66-6 A sensibilização de longa duração envolve a facilitação sináptica e o crescimento de novas conexões sinápticas.

A. A sensibilização de longa duração do reflexo de retirada da brânquia da *Aplysia* que se segue aos choques repetidos na cauda envolve a facilitação de longa duração da liberação do neurotransmissor nas sinapses entre os neurônios sensoriais e motores.

B. A sensibilização de longa duração do reflexo de retirada da brânquia leva a uma atividade persistente da PKA, resultando em crescimento de novas conexões sinápticas. Choques repetidos na cauda levam a uma elevação pronunciada de AMPc, produzindo a facilitação de longa duração (durando um ou mais dias) que dura mais que o aumento de AMPc e recruta a síntese de novas proteínas. Esse mecanismo indutivo é iniciado pela translocação da PKA para o núcleo (**via 1**), onde a PKA fosforila o fator de transcrição CREB-1 (proteína 1 de ligação ao elemento responsivo ao AMPc) (**via 2**). A CREB-1 liga-se ao elemento responsivo ao AMPc (CRE) localizado na região a montante de diversos genes induzíveis pelo AMPc, ativando a transcrição gênica (**via 3**). A PKA também ativa a proteína-quinase ativada por mitógeno (**MAPK**), que fosforila o repressor de transcrição CREB-2, removendo sua ação repressora. Um gene ativado pela CREB-1 codifica a ubiquitina-hidrolase, um componente de um sistema específico proteassoma-ubiquitina, que leva à clivagem proteolítica da subunidade reguladora da PKA, resultando na atividade persistente da PKA, mesmo após os níveis de AMPc retornarem aos valores basais (**via 4**). A CREB-1 também ativa a expressão do fator de transcrição C/EBP, que resulta na expressão de uma série de proteínas ainda não identificadas e importantes para o crescimento de novas conexões sinápticas (**via 5**).

rem retornado aos níveis basais, as subunidades catalíticas livres continuam fosforilando proteínas importantes para o aumento da liberação de neurotransmissores e para o fortalecimento das conexões sinápticas, incluindo a CREB-1 (Figura 66-6B). A formação de enzimas constitutivamente ativas é, portanto, o mecanismo molecular mais simples

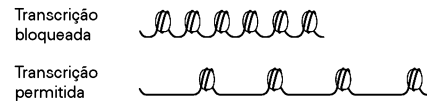
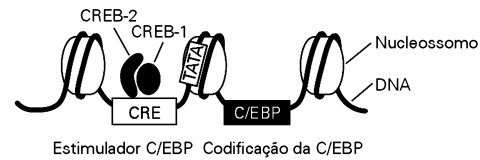
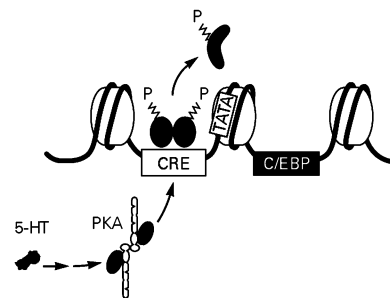
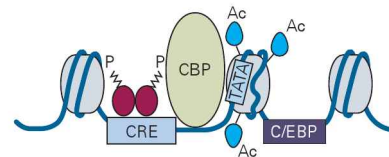
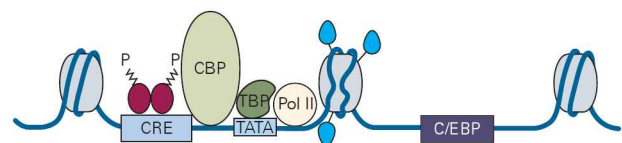
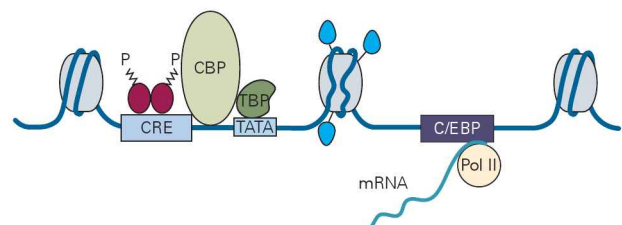



Figura 66-7 Regulação da acetilação da histona por serotonina, CREB-1 e CBP.

A. Em condições basais, o ativador CREB-1 (aqui em um complexo com a CREB-2) ocupa o local de ligação do CRE (elemento responsivo ao AMPc) dentro da região promotora de seus genes-alvo. No exemplo mostrado aqui, a CREB-1 liga-se ao CRE dentro do promotor C/EBP. Em condições basais, a ligação da CREB-1 é incapaz de ativar a transcrição porque a TATA *box*, o núcleo da região promotora responsável pelo recrutamento da RNA-polimerase II (**Pol II**) durante a iniciação da transcrição, é inacessível, pois o DNA está fortemente ligado às proteínas histonas no nucleossomo.

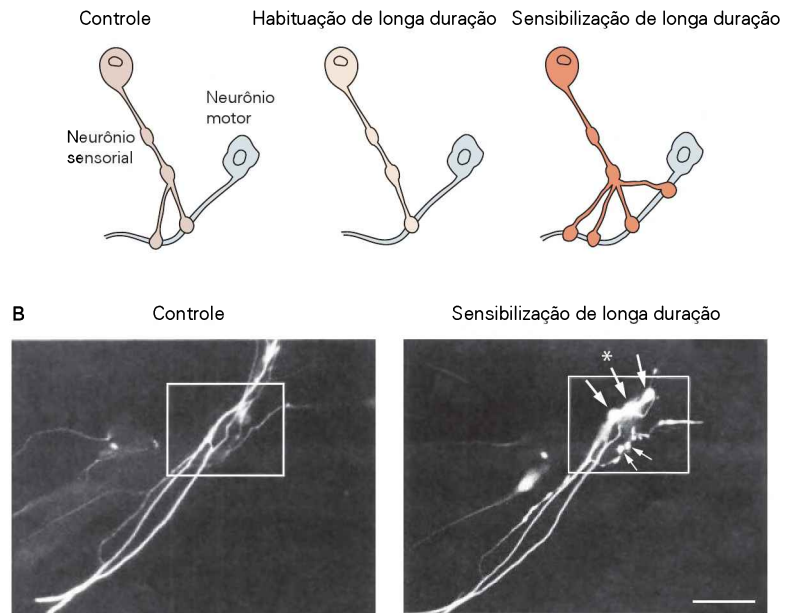
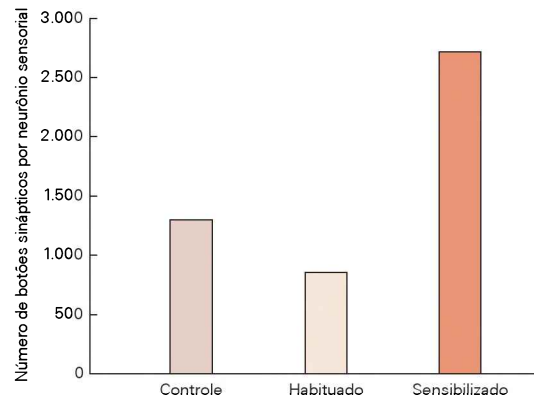
B. A serotonina (**5-HT**) ativa a PKA, a qual fosforila CREB-1 e indiretamente aumenta a fosforilação de CREB-2 pela MAPK, causando a dissociação do repressor do promotor. Isso permite à CREB-1 formar um complexo no promotor com a proteína de ligação de CREB (**CBP**). Ativada, a CBP acetila resíduos específicos de lisina das histonas, causando uma ligação menos forte com o DNA. Junto com outras alterações na estrutura da cromatina, a acetilação facilita o reposicionamento do nucleossomo que previamente bloqueava o acesso do complexo Pol II à TATA *box*. Esse reposicionamento permite o recrutamento da Pol II para começar a transcrição do gene C/EBP. (**TBP**, proteína de ligação à TATA *box*, de *TATA binding protein*.)

para a formação da memória de longa duração. Com treinamentos repetidos, uma quinase ativada por segundo mensageiro, crucial para a facilitação de curta duração, pode permanecer ativa por até 24 horas sem a necessidade de um sinal ativador contínuo.

A segunda e mais persistente consequência da ativação da CREB-1 é a ativação do fator de transcrição C/EBP. Esse fator de transcrição forma um homodímero consigo mesmo ou forma um heterodímero com outro fator de transcrição chamado de *fator de ativação*. Juntos, esses fatores atuam em genes a jusante que desencadeiam o crescimento de novas conexões sinápticas que sustentam a memória de longa duração.

Com a sensibilização de longa duração, dobra o número de terminais pré-sinápticos dos neurônios sensoriais do circuito do reflexo de retirada da brânquia (Figura 66-8). Os dendritos dos neurônios motores também crescem para acomodar sinais de entrada sinápticos adicionais. Portanto,

Figura 66-8 Habituação e sensibilização de longa duração envolvem mudanças estruturais nos terminais pré-sinápticos de neurônios sensoriais.

A. A habituação de longa duração promove a perda de sinapses, e a sensibilização de longa duração promove um aumento no número de sinapses. Quando medido um dia (mostrado aqui) ou uma semana após o treino, o número de terminais (ou botões) pré-sinápticos relativos ao nível dos controles aumentou nos animais sensibilizados e diminuiu nos animais habituados. O desenho abaixo do gráfico ilustra modificações no número de contatos sinápticos. As saliências ou varicosidades nos neurônios sensoriais são terminais pré-sinápticos. (Adaptada, com permissão, de Bailey e Chen, 1983.)

B. Imagens de fluorescência do axônio de um neurônio sensorial que faz contacto com um neurônio motor em cultura antes (**esquerda**) e depois de um dia (**direita**) de cinco breves exposições à serotonina. O aumento resultante nas varicosidades simula as mudanças sinápticas associadas com a sensibilização de longa duração. Antes da aplicação da serotonina, nenhuma varicosidade pré-sináptica é visível na área delineada (controle). Depois da aplicação da serotonina, aparece o crescimento de muitas novas varicosidades (**setas**), indicando a formação de novas sinapses. Os botões podem ser vistos nas setas da direita. Alguns deles contêm uma zona completamente desenvolvida, identificada pelo asterisco, ou possuem uma pequena zona ativa imatura. Barra de escala = 50 μm. (Reproduzida, com permissão, de Glanzman, Kandel e Schacher, 1990.)

mudanças estruturais de longa duração nas células pré e pós-sinápticas levam a um aumento do número de sinapses.

Em contraste, a habituação de longa duração leva a uma diminuição das conexões sinápticas. A inativação de longa duração de conexões funcionais entre neurônios sensoriais e motores reduz em um terço o número de terminais de cada neurônio sensorial (Figura 66-8A).

A facilitação sináptica de longa duração é sinapse-específica

Um neurônio típico no encéfalo de um mamífero faz 10 mil sinapses com uma grande variedade de alvos celulares. Assim, acredita-se que a formação da memória de longa duração seja sinapse-específica – ou seja, somente as sinapses que participam ativamente do aprendizado devem ser facilitadas. Entretanto, os achados demonstrando que a facilitação de longa duração envolve a expressão gênica – que ocorre no núcleo, uma organela que está muito afastada das sinapses – levantam algumas questões fundamentais sobre o armazenamento da informação.

A memória de longa duração é de fato sinapse-específica, ou os produtos dos genes recrutados durante a formação da memória alteram a força de todos os terminais pré-sinápticos em um neurônio? Se a memória de longa duração é sinapse-específica, quais são os mecanismos celulares que permitem que os produtos dos genes transcritos fortaleçam seletivamente somente algumas sinapses e não outras?

Kelsey Martin e colaboradores investigaram essas questões envolvendo a facilitação de longa duração utilizando um sistema de cultura de células, consistindo em neurônios sensoriais isolados de *Aplysia* com uma bifurcação axonal que estabelecia contatos sinápticos separados com dois neurônios motores. As terminações sensoriais sobre um dos neurônios motores eram ativadas com pulsos focais de serotonina, mimetizando os efeitos neurais do choque na cauda. Quando somente um pulso era aplicado, essas sinapses mostravam uma facilitação de curta duração. As sinapses do outro neurônio motor, que não receberam serotonina, não apresentaram alterações na transmissão sináptica (Figura 66-9).

Quando cinco pulsos de serotonina eram aplicados nas mesmas sinapses, elas exibiam facilitação de curta e de longa duração, e novas sinapses eram formadas com o neu-

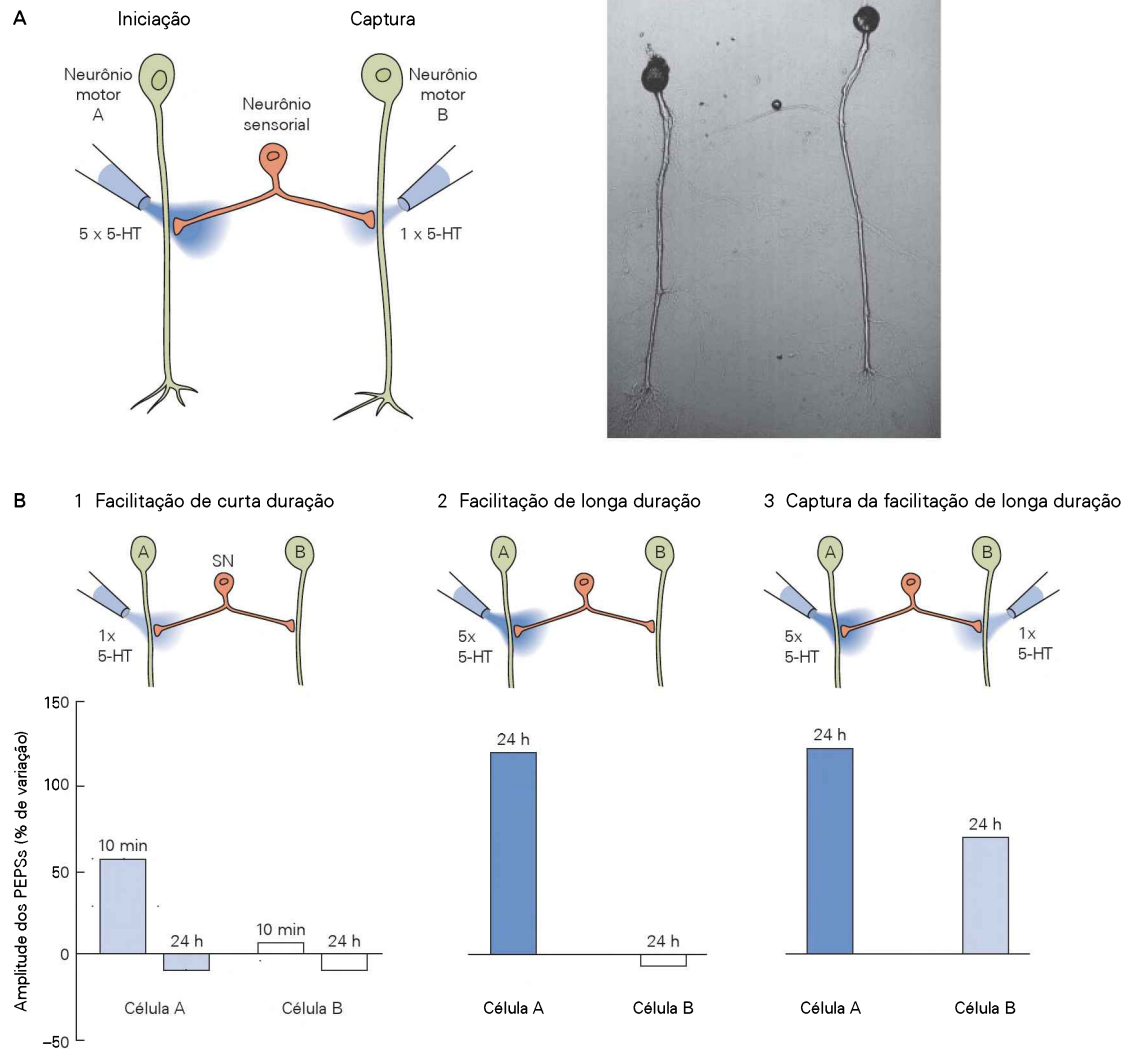



Figura 66-9 A facilitação de longa duração da transmissão sináptica é sinapse-específica. (Adaptada, com permissão, de Martin et al., 1997.)

A. O experimento usa um único neurônio sensorial pré-sináptico que estabelece contacto com dois neurônios motores pós-sinápticos (**A** e **B**). A pipeta à esquerda é usada para aplicar cinco pulsos de serotonina (**5-HT**) na sinapse do neurônio sensorial com o neurônio motor A, iniciando a facilitação de longa duração nessa sinapse. A pipeta à direita é usada para aplicar um pulso de 5-HT na sinapse do neurônio sensorial com o neurônio motor B, permitindo que essa sinapse utilize (capture) novas proteínas produzidas no corpo celular em resposta aos cinco pulsos de 5-HT nas sinapses com o neurônio motor A. A imagem à direita mostra a aparência das células em cultura.

B. 1. Um pulso de 5-HT aplicado na sinapse com o neurônio motor A produz apenas uma facilitação de curta duração (10 min) do potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) no neurônio. Em 24 horas, o PEPS retornou a seu tamanho normal. Não existem modificações significativas no tamanho dos PEPSs na célula B. **2.** A aplicação de cinco pulsos de 5-HT nas sinapses com a célula A produz facilitação de longa duração (24 horas) dos PEPSs nessa célula, mas não no tamanho dos PEPSs na célula B. **3.** Entretanto, quando cinco pulsos de 5-HT nas sinapses com a célula A são pareados com um único pulso de 5-HT nas sinapses com a célula B, ambas apresentam facilitação de longa duração e um aumento no tamanho dos PEPSs após 24 horas.

rônio motor. Novamente, as sinapses do outro neurônio motor, que não receberam serotonina, não apresentaram facilitação na transmissão sináptica (Figura 66-9B). Portanto, a facilitação de curta e de longa duração é sinapse-específica e manifestada somente pelas sinapses que recebem o sinal modulador da serotonina.

Como é, contudo, que os produtos do núcleo conseguem facilitar a transmissão de somente algumas sinapses? As novas proteínas sintetizadas são, de algum modo, guiadas apenas para as sinapses que recebem serotonina? Ou elas são entregues para todas as sinapses, mas somente são utilizadas para o crescimento de novas conexões nas sinapses que foram ativadas – ou marcadas – talvez por um único pulso de serotonina?

Para testar essa questão, Martin e colaboradores aplicaram cinco pulsos de serotonina seletivamente nas sinapses das terminações sensoriais com os neurônios motores. Entretanto, dessa vez, as sinapses com o segundo neurô-

nio motor foram simultaneamente ativadas com um único pulso de serotonina (o qual produz somente a facilitação sináptica de curta duração, durando apenas alguns minutos). Nessas condições, um único pulso de serotonina foi suficiente para induzir uma facilitação de longa duração e o crescimento de novas conexões sinápticas entre o neurônio sensorial e o segundo neurônio motor. Portanto, a aplicação de um único pulso de serotonina em um segundo ramo axonal permitiu que essas sinapses usassem os produtos sintetizados no núcleo em resposta aos cinco pulsos de serotonina no primeiro ramo de terminações sinápticas, um processo chamado de *captura*.

Esses resultados sugerem que os novos produtos sintetizados dos genes, tanto mRNA como proteínas, sejam entregues por um mecanismo de transporte axonal rápido para todas as sinapses de um neurônio, mas sejam incorporados somente nas sinapses que foram marcadas (ou etiquetadas) pela atividade sináptica prévia.

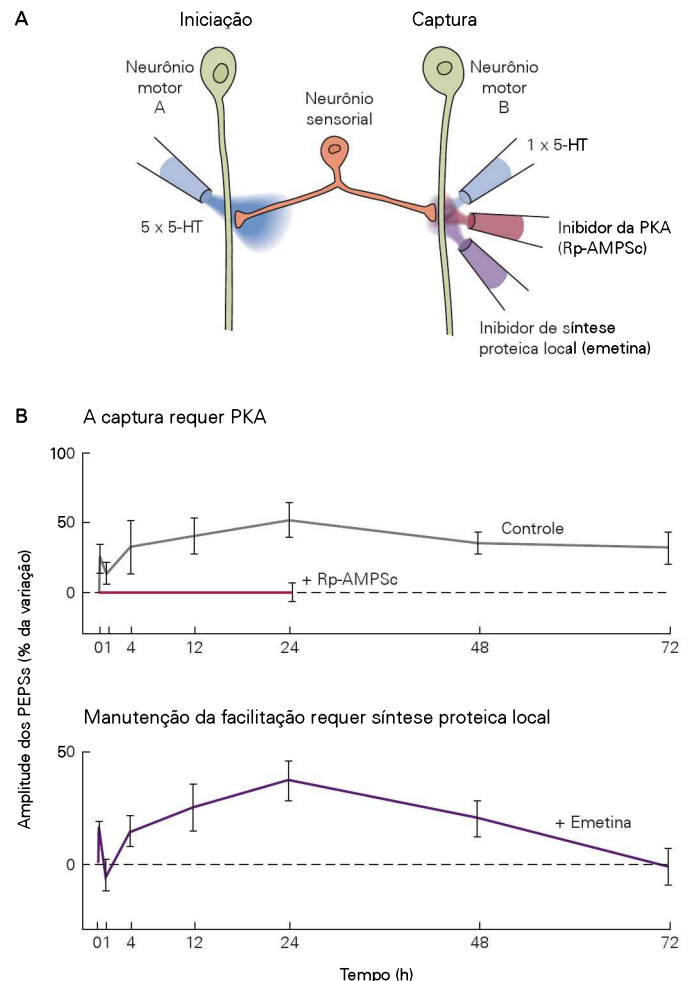
Para uma sinapse utilizar novas proteínas e mRNA para a facilitação de longa duração, é necessário que primeiro seja marcada pela serotonina. Embora um único pulso de serotonina em uma sinapse seja insuficiente para ativar a expressão gênica no corpo celular, ele é suficiente para permitir que a sinapse utilize de modo produtivo as novas proteínas formadas no soma em resposta aos cinco pulsos de serotonina aplicados em outra sinapse. Essa ideia, desenvolvida por Martin e colaboradores na *Aplysia* e independentemente por Frey e Morris no hipocampo de roedores, é chamada de *captura sináptica* e *marcação sináptica*.

Esses achados levantam a seguinte questão: qual é a natureza da marcação sináptica que permite a captura de produtos gênicos para a facilitação de longa duração? Quando um inibidor da PKA é aplicado localmente nas sinapses que receberam um único pulso de serotonina, essas sinapses não podem capturar os produtos gênicos produzidos em resposta aos cinco pulsos de serotonina (Figura 66-10). Isso indica que a fosforilação mediada pela PKA é requerida para a captura dos produtos gênicos derivados de processos de longa duração.

No início dos anos de 1980, Oswald Steward descobriu que os ribossomos, a maquinaria responsável pela síntese de proteínas, estão situados localmente nas sinapses, além de estarem presentes no corpo celular. Martin examinou a importância da síntese proteica local na facilitação sináptica de longa duração aplicando um simples pulso de serotonina junto com um inibidor de síntese proteica local em um conjunto de sinapses, enquanto aplicava simultaneamente cinco pulsos de serotonina em outro conjunto de sinapses. Normalmente, a facilitação de longa duração e o crescimento sináptico persistiriam por até 72 horas em resposta à

Figura 66-10 A facilitação de longa duração requer a fosforilação dependente de AMPc e a síntese proteica local. (Adaptada, com permissão, de Casadio et al., 1999.)

A. Cinco pulsos de serotonina (**5-HT**) foram aplicados nas sinapses do neurônio motor A e um único pulso foi aplicado nas sinapses do neurônio motor B. Inibidores da proteína-quinase A (**Rp-AMPSc**) ou de síntese proteica local (**emetina**) foram aplicados nas sinapses da célula B.

B. Rp-AMPSc bloqueia completamente a captura da facilitação de longa duração nas sinapses do neurônio B. A emetina não apresentou efeito na captura da facilitação ou no crescimento de novas conexões sinápticas medidas 24 horas depois da aplicação de 5-HT, mas o aumento é completamente bloqueado depois de 72 horas. O crescimento de novas conexões sinápticas é retraído e a facilitação de longa duração decai depois de um dia se a captura não é mantida pela síntese proteica local. (**Rp-AMPSc**, diastereoisômero Rp do fosforotioato de adenosina 3',5'-cíclico trietilamônio.)

captura sináptica. Na presença do inibidor de síntese proteica, a captura sináptica podia ainda gerar a facilitação sináptica de longa duração nas sinapses expostas a um único pulso de serotonina por até 24 horas (Figura 66-10B). Contudo, o crescimento sináptico e a facilitação nessas sinapses colapsavam depois de 24 horas, indicando que a manutenção do crescimento sináptico induzido pelo aprendizado requer a síntese local de proteínas nas sinapses.

Martin e colaboradores descobriram que a regulação da síntese proteica nas sinapses possui um importante papel no controle da força sináptica nas conexões entre os neurônios sensoriais e motores na *Aplysia.* Conforme será visto no Capítulo 67, a síntese local de proteínas também é importante para as fases tardias da potenciação de longa duração (LTP, de *long-term potentiation*) no hipocampo.

Esses achados indicam que existem dois componentes distintos de marcação sináptica na *Aplysia.* O primeiro componente dura cerca de 24 horas, inicia a facilitação sináptica de longa duração e o crescimento sináptico, requer transcrição e tradução no corpo celular, e recruta a atividade local da PKA, mas não requer síntese proteica local. O segundo componente estabiliza as modificações sinápticas de longa duração depois de 72 horas e requer síntese proteica local nas sinapses. De que forma essa síntese local de proteínas é regulada?

A facilitação de longa duração requer síntese proteica local regulada por uma proteína semelhante a proteínas priônicas para sua manutenção

O fato de o mRNA ser traduzido nas sinapses em resposta à marcação daquela sinapse por um pulso de serotonina sugere que esse mRNA pode inicialmente estar inativo e ser controlado por um regulador da tradução recrutado pela serotonina. Joel Richter descobriu em ovócito de *Xenopus* (rã) que o mRNA materno possui uma cauda curta de nucleotídeos de adenina, poli(A), na extremidade 3′ e é quiescente até ser ativado pela proteína de ligação ao elemento de poliadenilação citoplasmática (CPEB, de *cytoplasmic polyadenylation element binding protein*), que se liga a um sítio do mRNA e recruta a poli(A)-polimerase, levando ao alongamento da cauda poli(A). Kausik Si e colaboradores observaram que a serotonina aumenta a síntese local de uma nova isoforma de CPEB, específica de neurônios, em processos de neurônios sensoriais na *Aplysia* (Figura 66-11). A indução de CPEB é independente de transcrição, mas requer a síntese de novas proteínas. Com a inibição da CPEB localmente em uma sinapse ativada, a manutenção da facilitação sináptica de longa duração é bloqueada nas sinapses, mas não sua iniciação e manutenção de 24 horas.

De que forma a CPEB estabiliza a fase tardia da facilitação de longa duração? A maioria das moléculas biológicas possui uma meia-vida relativamente curta (de horas a dias) em comparação com a duração da memória (dias, semanas ou mesmo anos). Como então as alterações induzidas pelo aprendizado na composição molecular das sinapses são mantidas por tanto tempo? Muitas hipóteses apoiam-se em algum tipo de mecanismo autossustentado que pode modular de alguma forma a força e a estrutura sinápticas.

Si e colaboradores observaram que a isoforma neuronal da CPEB na *Aplysia* parece ter propriedades autossustentadas que se assemelham às das proteínas priônicas. Os príons foram descobertos por Stanley Prusiner, que demonstrou que essas proteínas são os agentes causadores da doença de Creutzfeldt-Jakob, uma terrível doença neurodegenerativa humana, e da doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme bovina). As proteínas priônicas podem existir em uma forma solúvel, que é inativa, e em uma forma agregada capaz de autoperpetuação. A CPEB da *Aplysia* também possui dois estados conformacionais, uma forma solúvel, que é inativa, e uma forma agregada, que é ativa. Essa troca envolve um domínio N-terminal da CPEB que é rico em glutamina, similar aos domínios priônicos de outras proteínas.

Em uma sinapse *naïve*, a CPEB está solúvel, em um estado inativo, e seu nível basal de expressão é baixo. Entretanto, em resposta à serotonina, a síntese local de CPEB aumenta até atingir um limiar de concentração que muda a CPEB para seu estado agregado (ativo), que é então capaz de ativar a tradução de mRNA quiescente. Uma vez que o estado ativo é estabelecido, torna-se autoperpetuante pelo recrutamento de CPEBs solúveis para os agregados. Os mRNA silenciosos, formados no corpo celular e distribuídos por toda a célula, são traduzidos somente nas sinapses com CPEBs ativas.

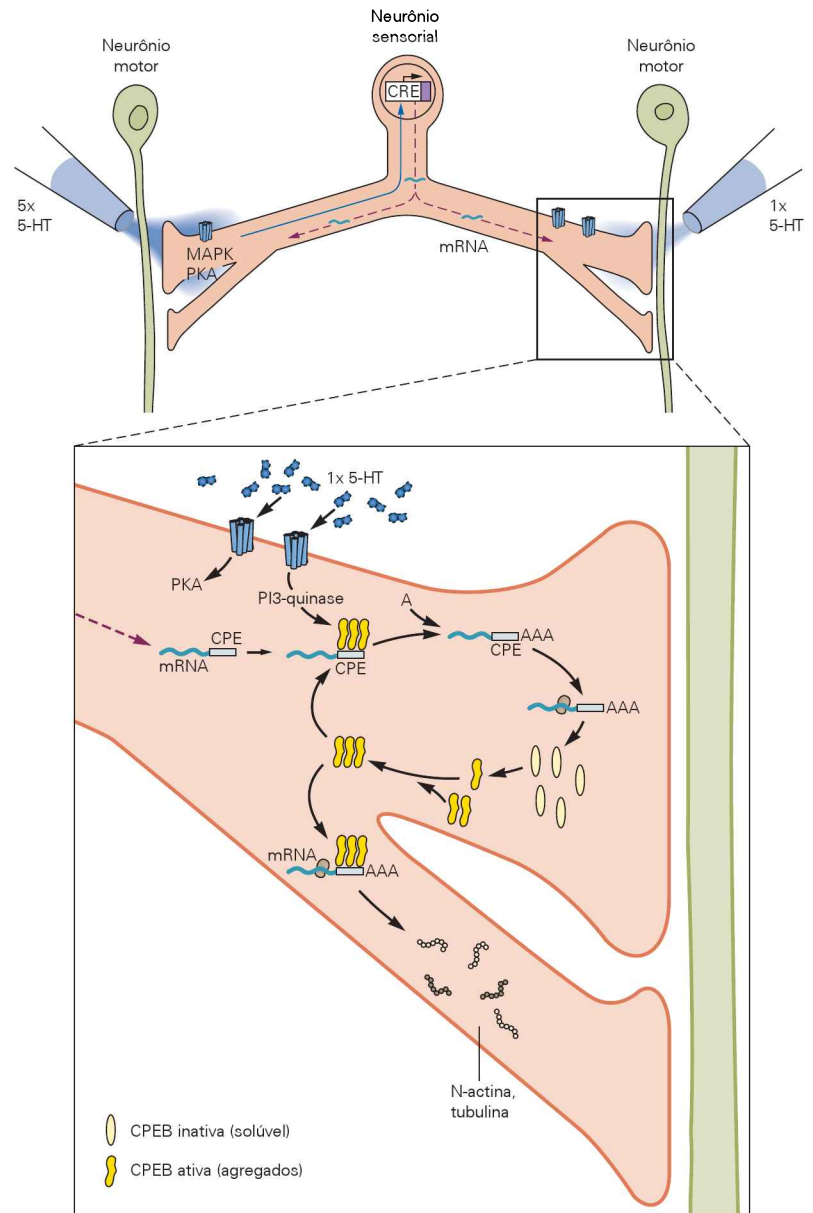
Devido ao fato de a CPEB ativada ser autoperpetuante, ela pode promover alterações moleculares de longa duração e autossustentadas que são específicas dessas sinapses, e proporcionar um mecanismo para a estabilização do crescimento sináptico relacionado com o aprendizado e a persistência da memória (Figura 66-11). Esse mecanismo proposto, embora autoperpetuante, é diferente do mecanismo priônico convencional, que é patogênico (o estado agregado da maioria das proteínas priônicas causa a morte celular). Em contraste, a CPEB é uma nova forma de proteína do tipo priônica. Ela é um príon funcional, em que a forma ativa autoperpetuante da proteína não mata a célula, possuindo, em vez disso, uma importante função fisiológica.

O medo condicionado clássico em moscas utiliza a via AMPc-PKA-CREB

Os mecanismos de memória implícita encontrados na *Aplysia* podem ser extrapolados para outros animais? Estudos sobre medo condicionado na mosca-da-fruta *Drosophila* e em camundongos indicam que os mecanismos moleculares da memória implícita foram conservados durante a evolução.

A mosca-da-fruta é particularmente conveniente para o estudo sobre formação/armazenamento da memória implícita devido ao fato de seu genoma ser facilmente manipulável e, como previamente demonstrado por Seymour Benzer e colaboradores, a mosca poder ser submetida ao condicionamento clássico.

No paradigma do condicionamento clássico típico, um odor é pareado com repetidos choques elétricos nas patas. A dimensão do aprendizado é então avaliada pela escolha das moscas entre dois braços de um labirinto, um deles contendo o mesmo odor condicionado (pareado com o choque) e o outro contendo um odor não pareado com o choque. Depois do treinamento, a maior parte das moscas do tipo selvagem evita o braço com o odor condicionado. Foram identificadas muitas moscas mutantes que não

Figura 66-11 A CPEB pode ser um gatilho autoperpetuante de síntese proteica nos terminais axonais e no crescimento específico de sinapses. De acordo com esse modelo (com base em Bailey, Kandel e Si, 2004), os cinco pulsos de serotonina (**5-HT**) disparam um sinal que vai até o núcleo para ativar a síntese de mRNA. Novos mRNA transcritos e proteínas sintetizadas no corpo celular são enviados para todos os terminais sinápticos por um transporte axonal rápido. Entretanto, somente os terminais que foram marcados pela exposição a pelo menos um pulso de serotonina podem utilizar essas proteínas para o crescimento de novas sinapses e produzir a facilitação de longa duração. A marcação de um terminal envolve dois componentes: (**1**) a proteína-quinase A (**PKA**), que é necessária para o crescimento sináptico imediato iniciado pelas proteínas transportadas para os terminais, e (**2**) a fosfoinositídeo-3-quinase (**PI3K**), que inicia a tradução local de mRNA, requerido para a manutenção do crescimento das sinapses e para a facilitação de longa duração depois de 24 horas. Alguns dos mRNA nos terminais codificam a CPEB, um regulador da síntese proteica local. No estado basal, acredita-se que a CPEB exista em uma conformação inativa como um monômero solúvel que não consegue se ligar ao mRNA. Por um mecanismo ainda desconhecido ativado por serotonina e PI3K, algumas cópias de CPEB são convertidas para uma conformação ativa que forma agregados. Esses agregados funcionam como príons, pois recrutam monômeros que se unem a eles, ativando assim esses monômeros. As CPEBs agregadas ligam-se aos mRNA no local do elemento de poliadenilação citoplasmática (**CPE**). Essa ligação recruta a maquinaria da polimerase poli(A) e permite que as caudas poli(A) de nucleotídeos de adenina (A) sejam adicionadas aos mRNA quiescentes. Os mRNA poliadenilados podem agora ser reconhecidos pelos ribossomos, permitindo a tradução desses mRNA em diversas proteínas. Por exemplo, além da CPEB, isso leva à síntese local de N-actina e tubulina, que estabilizam novas estruturas sinápticas recém-formadas.

aprendem a evitar o odor condicionado. Esses mutantes com déficit de aprendizado foram batizados com nomes fantasiosos, mas descritivos, como *dumb* ("parvo"), *dunce* ("bobo"), *rutabaga* ("nabo"), *amnésico* e *PKA-R1*. É interessante notar que todos esses mutantes possuem algum defeito na cascata do AMPc.

O medo condicionado olfatório depende de regiões do sistema nervoso da mosca chamadas de corpos de cogumelo. Neurônios dos corpos de cogumelo, chamados de células Kenyon, recebem aferências dos lobos antenais, estruturas similares aos lobos olfatórios do encéfalo de mamíferos. As células de Kenyon também recebem aferências de neurônios que liberam dopamina em resposta a estímulos aversivos, como choques nas patas. A dopamina liga-se a receptores metabotrópicos (codificados pelos genes *dumb*) que ativam uma proteína G estimuladora e um tipo específico de adenilato-ciclase dependente de Ca^{2+}/calmodulina (codificada pelo gene *rutabaga*), similar à ciclase envolvida no condicionamento clássico da *Aplysia*. A ação convergente da liberação de dopamina pelo estímulo incondicionado (choque nas patas) e o aumento intracelular de Ca^{2+} desencadeado por aferências olfatórias levam a uma ativação sinérgica da adenilato-ciclase, produzindo um grande aumento de AMPc.

Experimentos recentes demonstraram que as moscas podem ser condicionadas quando um odor é pareado com a estimulação direta de neurônios dopaminérgicos, em vez do choque nas patas. Nesses experimentos, o receptor P2X de mamíferos (um canal de cátion ativado por ATP) é expresso como um transgene (ver Quadro 3-3) nos neurônios dopaminérgicos. As moscas são então injetadas com um análogo do ATP, cujo fosfato terminal é bloqueado por um grupo a ele ligado. A fotólise desse grupo pela luz causa a liberação de ATP. Como resultado, os neurônios dopami-

nérgicos podem ser excitados e disparar potenciais de ação pela emissão de luz nas moscas para liberar o ATP de sua forma inativa e ativar os receptores P2X. Quando os receptores de dopamina são ativados na presença de um odor, as moscas são condicionadas, ou seja, aprendem a evitar o odor. Portanto, o estímulo incondicionado ativa um sinal modulador mediado pela dopamina que atua como reforço aversivo, do mesmo modo que a serotonina atua como reforço aversivo para o medo aprendido na *Aplysia*.

Uma abordagem genética reversa também foi utilizada para explorar a formação da memória na *Drosophila*. Nesses experimentos, muitos transgenes eram colocados sob controle de um promotor sensível ao calor. A sensibilidade ao calor permitia que genes fossem ativados de maneira controlada. Os experimentos foram realizados com animais maduros para minimizar algum efeito potencial no desenvolvimento do sistema nervoso. Quando a subunidade catalítica da PKA era temporariamente bloqueada por um transgene inibitório, as moscas eram incapazes de formar memória de curta duração, mostrando a importância da via de transdução de sinal do AMPc para o aprendizado associativo e a memória de curta duração na *Drosophila*.

A formação da memória de longa duração na *Drosophila* requer a síntese de novas proteínas, como ocorre na *Aplysia* e em outros animais. Assim como na *Aplysia*, a *Drosophila* expressa um gene ativador de CREB. O nocaute desse gene bloqueia seletivamente a memória de longa duração sem interferir com a memória de curta duração. De maneira recíproca, quando o gene é superexpresso, uma sessão de treino que produz somente memória de curta duração promove também a formação de memória de longa duração.

Como na *Aplysia*, certas formas de memória de longa duração na *Drosophila* também envolvem CPEB e podem depender da atividade do tipo priônica dessas proteínas. Machos dessas moscas aprendem a suprimir seu comportamento de corte como resultado da exposição a fêmeas não receptivas. Quando o domínio N-terminal de CPEB é deletado geneticamente, existe uma perda na memória de longa duração do comportamento de corte. Esse domínio N-terminal é rico em resíduos de glutamina e corresponde aos domínios do tipo priônicos ricos em glutamina da CPEB na *Aplysia*. Portanto, muitos mecanismos moleculares envolvidos na memória implícita são conservados da *Aplysia* até as moscas, e, como será visto, essa conservação se estende aos mamíferos.

A memória de medo aprendido em mamíferos envolve a amígdala

O medo inato, a capacidade de reconhecer e responder ao perigo, é necessário para a sobrevivência. Não apenas lesmas e moscas, mas todos os animais, bem como os seres humanos, necessitam distinguir predadores de presas e ambientes hostis de ambientes seguros. Devido ao fato de o medo inato ter sido conservado ao longo de toda a evolução das espécies, pode-se identificá-lo e estudá-lo em uma grande variedade de animais experimentais.

No começo do século XX, Pavlov e Freud descobriram de forma independente que o medo pode ser aprendido. Um estímulo previamente neutro, como um som, pode ser associado a um estímulo aversivo, como um choque doloroso, de modo que o som desencadeia o medo condicionado, o que Freud chamou de "ansiedade como sinal". Freud e Pavlov também observaram o fato de o medo aprendido – uma resposta antecipatória de defesa contra sinais de perigo – ser biologicamente adaptativo e, portanto, conservado durante a evolução. O medo aprendido prepara o indivíduo para uma resposta de luta ou fuga caso exista o menor sinal de um perigo externo.

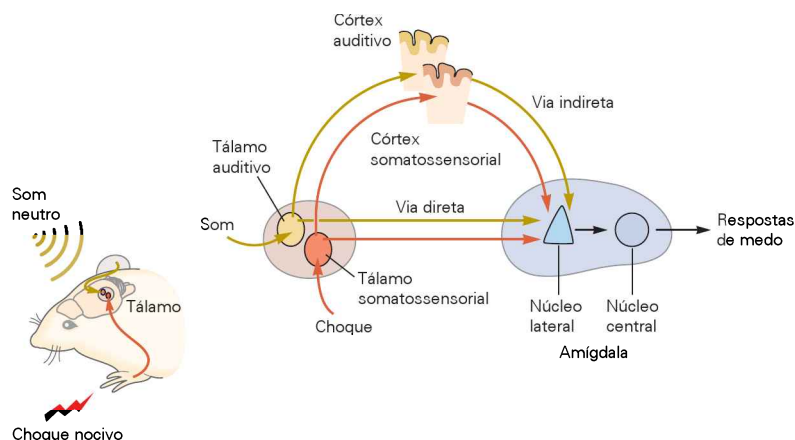
Devido aos trabalhos de Joseph LeDoux, Michael Davis e Michael Fanselow, hoje há um bom entendimento dos circuitos neuronais do medo aprendido e do medo inato em mamíferos. Em particular, sabe-se que ambos estão centralizados na amígdala, que participa na detecção e na avaliação de uma ampla gama de estímulos ambientais potencialmente perigosos e significativos (ver Capítulo 48). A amígdala recebe informações diretas sobre as respostas de medo inconsciente (estado emocional) e informações indiretas sobre o processamento cognitivo do medo (sentimentos) pelas conexões com o córtex cingulado.

Além de sua capacidade inata de responder às ameaças naturais e rotineiras, o sistema de defesa com base na amígdala também é capaz de aprender rapidamente a respeito de novos perigos. A amígdala pode associar novos estímulos neutros (condicionados) a um estímulo ameaçador conhecido (incondicionado) em uma única exposição, e esse medo aprendido pode ser lembrado por toda a vida. O núcleo de entrada da amígdala, o núcleo lateral, é o local de convergência para os sinais dos estímulos incondicionados (como um choque) e dos estímulos condicionados (como um som). Ambos os sinais são levados por uma via direta, proveniente do tálamo para a amígdala, e uma via indireta, que vai do tálamo ao córtex e, então, para a amígdala. Essas vias paralelas são importantes para o condicionamento de medo (Figura 66-12).

Memórias de longa duração para o medo aprendido em mamíferos requerem CREB, assim como na *Aplysia* e na *Drosophila*. De fato, em estudos da amígdala, Alcino Silva e colaboradores observaram que neurônios da amígdala são recrutados para a memória de longa duração com base em seus níveis basais de expressão de CREB. Neurônios com uma grande quantidade de CREB, requeridos para a formação da memória de longa duração, são seletivamente recrutados no medo aprendido. Na verdade, a atividade relativa da CREB no momento do aprendizado determina se o neurônio será recrutado. Da mesma forma, se esses neurônios com uma grande quantidade de CREB são seletivamente removidos depois do aprendizado, a memória de medo é bloqueada.

O condicionamento pavloviano clássico modifica a eficácia da transmissão sináptica na amígdala. Em resposta ao som, um sinal eletrofisiológico extracelular proporcional à resposta sináptica excitatória é registrado no núcleo lateral. Ocorrendo o pareamento do som com o choque, a resposta eletrofisiológica é aumentada devido ao aumento da transmissão sináptica (Figura 66-13).

O que causa um aumento na transmissão sináptica no medo aprendido? Essa questão foi abordada pela avaliação da transmissão sináptica em fatias isoladas de encéfalo contendo as vias de entrada e os núcleos da amígdala. Estimulações tetânicas de alta frequência das vias diretas ou

Figura 66-12 **As vias neuronais recrutadas durante o medo aprendido.** O sinal para o estímulo condicionado, aqui um som neutro, é carregado diretamente do tálamo auditivo para o núcleo lateral da amígdala e por uma via indireta através do córtex auditivo. Da mesma forma, o sinal do estímulo incondicionado, aqui um choque nas patas, é conduzido pela via nociceptiva diretamente da parte somatossensorial do tálamo para o núcleo lateral e pela via indireta através do córtex somatossensorial. O núcleo lateral da amígdala projeta-se para o núcleo central, o núcleo de saída da amígdala, o qual ativa circuitos neurais que aumentam a frequência cardíaca e produzem outras modificações autônomas, determinando comportamentos defensivos que constituem o estado de medo. (Reproduzida, com permissão, de Kandel, 2006.)

indiretas induzem um aumento de longa duração na resposta sináptica (Figura 66-14). Essa modificação é uma forma de plasticidade homossináptica chamada de *potenciação de longa duração* (LTP), examinada em detalhes no Capítulo 67, junto com a memória explícita e o hipocampo, onde esse mecanismo foi identificado pela primeira vez.

A LTP no núcleo lateral da amígdala é desencadeada pelo influxo de Ca^{2+} nos neurônios pós-sinápticos em resposta à grande atividade sináptica. A entrada de Ca^{2+} é mediada pela abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L e pela ativação dos receptores glutamatérgicos do tipo *N*-metil-D-asparato (NMDA) na célula pós-sináptica. O influxo de cálcio desencadeia uma cascata bioquímica, que aumenta a transmissão sináptica pela inserção adicional de receptores glutamatérgicos do tipo α-amino-hidróxi-S-metilisoxazol-propionato (AMPA) na membrana pós-sináptica e pelo aumento na liberação de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos. A persistência da memória no medo aprendido e as modificações sinápticas também requerem a PKA e a MAPK, que ativam o fator de transcrição CREB para iniciar a expressão gênica, semelhante ao medo aprendido na *Aplysia* e na *Drosophila*.

As modificações sinápticas dependentes de atividade induzidas experimentalmente são importantes para o estabelecimento do medo aprendido ou são apenas fenômenos corolários ou paralelos? Dois tipos de experimentos genéticos sustentam a ideia de que a LTP representa um mecanismo celular da formação da memória do medo aprendido. Em um dos experimentos, foi demonstrado que a ablação genética da subunidade GluN2B (NR2B) do receptor NMDA interfere no medo condicionado e a indução da LTP nas vias que transmitem o sinal do estímulo condicionado

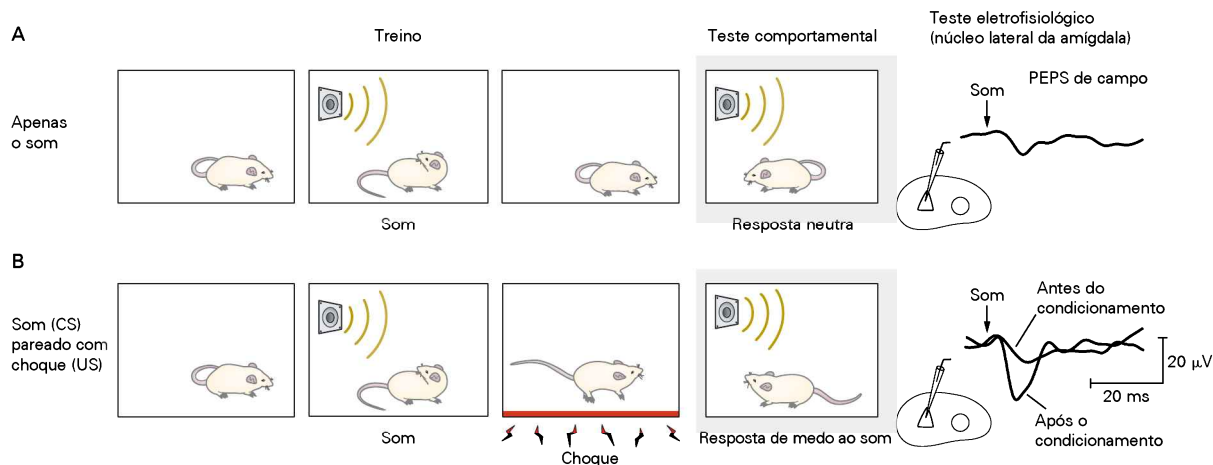



Figura 66-13 **O medo aprendido produz alterações comportamentais e eletrofisiológicas paralelas e correlacionadas.**
A. Um animal costuma ignorar um som neutro. O som produz uma pequena resposta sináptica na amígdala registrada por um eletrodo extracelular de campo. Esse PEPS de campo é gerado por uma pequena queda da voltagem entre o eletrodo de registro na amígdala e um segundo eletrodo no exterior do encéfalo, à medida que correntes sinápticas excitatórias entram nos dendritos de uma grande população de neurônios da amígdala.
B. Quando o som é apresentado imediatamente antes do choque nas patas (**US**), o animal aprende a associar o som (**CS**) com o choque. Agora o som sozinho determina o que o choque determinava. Assim, o som faz o animal apresentar congelamento, uma resposta intrínseca de medo. Após o condicionamento, a resposta eletrofisiológica ao som no núcleo lateral da amígdala é maior do que a resposta antes do condicionamento. (Reproduzida, com permissão, de Rogan et al., 2005.)

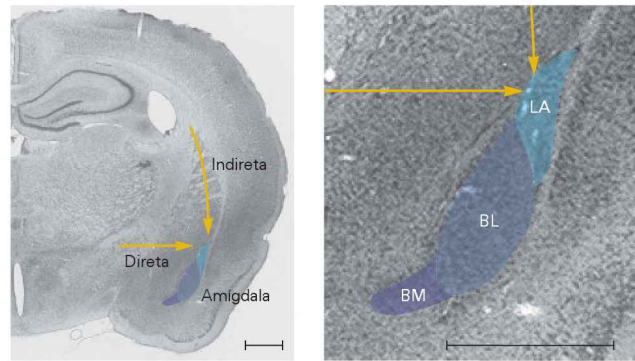
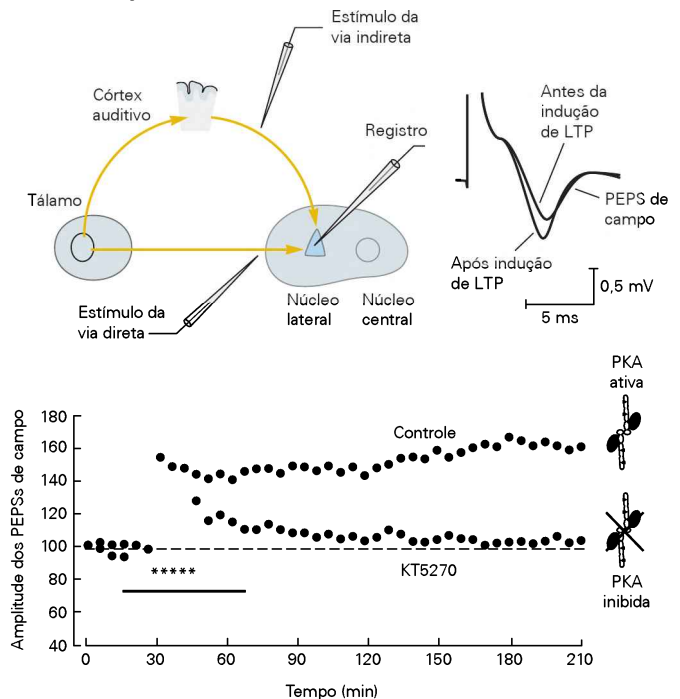



Figura 66-14 As alterações sinápticas de longa duração na amígdala podem mediar o medo condicionado.
A. Um corte coronal do encéfalo de um camundongo mostra a posição da amígdala. O maior aumento mostra três núcleos de entrada essenciais da amígdala – os núcleos lateral (**LA**), basolateral (**BL**) e basomedial (**BM**) – juntos formando o complexo basolateral. Esses núcleos projetam-se para o núcleo central, o qual se projeta para o hipotálamo e para o tronco encefálico. (Adaptada, com permissão, de Maren, 1999.)
B. A estimulação tetânica de alta frequência da via direta ou indireta para o núcleo lateral inicia a potenciação de longa duração (**LTP**). O desenho mostra a posição do eletrodo de registro de voltagem extracelular no núcleo lateral e a posição de dois eletrodos de estímulo usados para ativar as vias direta (do tálamo) e indireta (do córtex auditivo). O gráfico mostra a amplitude do PEPS extracelular de campo em resposta à estimulação da via cortical indireta durante o experimento. Quando a via é estimulada em baixa frequência (uma vez a cada 30 segundos), o PEPS de campo é estável. Entretanto, quando a estimulação tetânica de cinco trens de alta frequência é aplicada (**asteriscos**), a resposta é aumentada por um período de horas. A facilitação depende da PKA e é comprometida quando o inibidor da PKA, KT5270, é aplicado (a **barra** mostra o período da aplicação da substância). Os PEPSs de campo antes e depois da indução da LTP também são mostrados. (Adaptada, com permissão, de Huang e Kandel, 1998; Huang, Martin e Kandel, 2000.)

(som) para a amígdala lateral. Além disso, essa mutação afeta somente o medo aprendido (não altera as respostas de medo inato nem a transmissão sináptica basal). Da mesma forma, uma superexpressão da subunidade GluN2B facilita o medo aprendido. Similarmente, a interrupção da sinalização da CREB, um processo a jusante do influxo de Ca^{2+}, interfere com o medo condicionado, enquanto o aumento da atividade da CREB facilita o aprendizado.

Evidências convincentes de que a LTP é importante para o medo aprendido vieram do achado mostrando que o tamanho da LTP provocada por um estímulo elétrico em fatias de amígdala isolada de animais previamente treinados é menor do que o tamanho da LTP em fatias de animais que não foram treinados no medo condicionado. Esse resultado é considerado uma evidência de que o medo condicionado recruta a LTP. Como existe um limite máximo do quanto as sinapses podem ser potencializadas, a LTP induzida pelo medo condicionado impede a indução adicional de LTP em resposta à estimulação elétrica. Esses resultados também sugerem que a LTP artificialmente induzida e a LTP induzida pelo medo condicionado sejam relacionadas e se excluam mutuamente.

Uma segunda série de experimentos sugere que a memória de um único evento emocional requeira a indução da LTP, e que uma fração significativa da população total das células piramidais do núcleo lateral expresse LTP para gerar a memória de medo. Nesses experimentos, os neurônios piramidais no núcleo lateral foram infectados com vírus geneticamente programado que não danifica os neurônios, mas induz a expressão de receptores de AMPA marcados com fluorescência. O medo condicionado leva a um aumento da inserção de receptores de AMPA marcados na membrana celular, similar ao que é observado durante a indução experimental da LTP em fatias encefálicas. Quando um vírus diferente foi utilizado para expressar a porção C-terminal do receptor AMPA, que compete com a inserção de receptores AMPA endógenos e previne essa inserção, a memória do

medo aprendido foi substancialmente reduzida, embora o vírus infectasse apenas de 10 a 20% dos neurônios do núcleo lateral.

O aprendizado e a memória de hábitos requerem o estriado

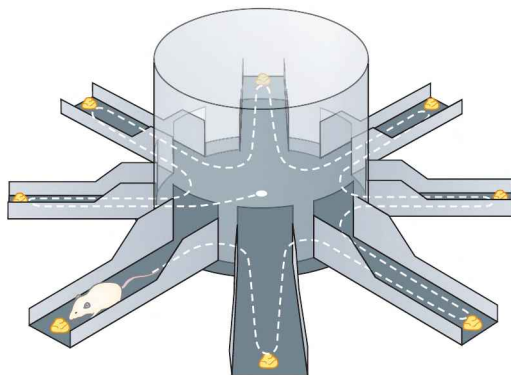
Hábitos são comportamentos rotineiros gradualmente adquiridos pela repetição e resultantes de uma forma distinta de aprendizado implícito. Um hábito é uma associação do tipo estímulo-resposta, um comportamento desencadeado simplesmente por estímulos particulares, sem visar (ou evitar) algum desfecho específico. O psicólogo americano William James, em seu livro clássico *Princípios de Psicologia*, caracterizou o hábito como a força motriz das operações diárias dos seres humanos – criaturas de hábitos. Como toda a forma de aprendizado implícito, os hábitos são expressos em ações, sem controle consciente e sem manifestações verbais.

Muitos hábitos são aprendidos precocemente e retidos por toda a vida. Aprende-se a navegar pelo mundo sem pensamento consciente. Aprendem-se habilidades motoras que evitam que se esbarre em objetos pelo caminho ou que se trombe com pessoas no corredor. Aprende-se por imitação, tentativa e erro, experiência e prática, a secar o corpo e pentear o cabelo depois do banho, vestir as roupas e mesmo dirigir até o trabalho. Toda essa sequência requer mínima atenção. Como proposto por Pavlov e pelo psicólogo americano Edward Thorndike, podem-se estabelecer comportamentos complexos combinando comportamentos simples aprendidos por condicionamento estímulo-resposta repetido.

Muitas formas de aprendizado de hábito dependem de quatro núcleos da base: estriado, globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico (ver Capítulo 43). O estriado, o núcleo de entrada, possui três subdivisões (pelo menos em seres humanos e outros primatas): o núcleo caudado, o putame e o estriado ventral. O núcleo caudado está envolvido em algumas formas de aprendizado de procedimento, incluindo associações estímulo-resposta e algumas formas de aprendizado de habilidades. Disfunções desse núcleo e do estriado ventral podem ocorrer em doenças nas quais o aprendizado de hábitos está prejudicado, incluindo o transtorno obsessivo-compulsivo e a dependência de substâncias químicas.

A memória implícita com base no estriado difere de muitas maneiras da memória explícita com base no hipocampo. Mark Packard e colaboradores demonstraram diferenças fundamentais na estrutura neural por trás desses dois tipos de memória. Eles testaram os dois tipos utilizando o labirinto radial de oito braços (Figura 66-15). A memória explícita foi testada com uma tarefa de forrageamento "ganho-mudança" (*win-shift*). Um rato era colocado no labirinto diariamente e removido após ter coletado comida de todos os braços, e esse procedimento era repetido por muitos dias consecutivos. A tarefa do rato era minimizar o esforço lembrando em que braços ele já havia achado a comida (ganho); para evitar revisitar esses braços, o rato tinha que mudar o foco para os braços que ainda não haviam sido visitados (mudança). Executando essa tarefa, o animal deve adquirir e usar a informação de um único evento. Ele precisa lembrar a localização específica já visitada naquele dia. Esse tipo de aprendizado requer o hipocampo e é prejudicado por sua lesão. Um dano no núcleo caudado não tem efeito no desempenho.

O mesmo labirinto foi usado para ensinar ao rato a estratégia "ganho com permanência" (*win-stay)* um exemplo de aprendizado implícito. Nessa tarefa, o animal aprende a visitar quatro dos oito braços do labirinto, que estão identificados por uma luz na entrada. Somente esses quatro braços possuem comida como recompensa. Em duas semanas, os animais aprendem a visitar somente os braços iluminados. O desempenho na tarefa "ganho com permanência", em contraste com o desempenho na tarefa "ganho-mudan-

A Aprendizado explícito

B Aprendizado implícito

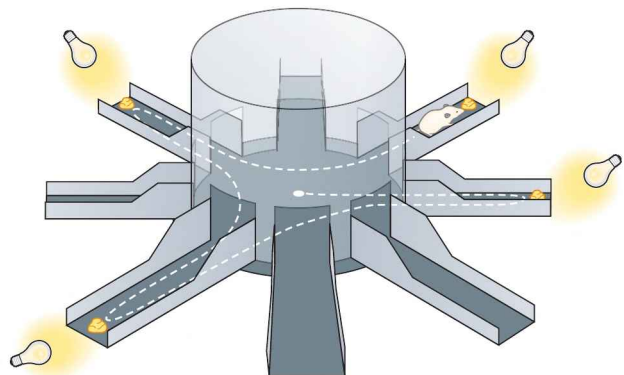



Figura 66-15 Um labirinto radial de oito braços é usado para demonstrar as diferenças entre aprendizado implícito e explícito. (Adaptada, com permissão, de Packard, Hirsh e White, 1989; Squire e Kandel, 2008.)

A. Na tarefa de memória explícita, o rato descobre que a comida está disponível no final de cada braço. Inicialmente, o rato entra nos braços de forma aleatória; com a prática, o animal aprende a encontrar cada porção de comida entrando em cada braço apenas uma vez (seguindo um caminho similar ao mostrado na **linha tracejada**).

B. Na versão de memória implícita, a comida está disponível somente nos quatro braços que estão iluminados. O animal aprende a visitar cada um desses braços pela associação entre a luz e a comida.

ça", é prejudicado por lesão no núcleo caudado, mas não no hipocampo. As duas tarefas são superficialmente similares, mas a tarefa de ganho com permanência requer que o animal aprenda sobre regularidades que são constantes ao longo dos dias (braços iluminados sempre contêm comida), em vez de lembrar eventos específicos ocorridos naquele dia (braços que já foram visitados, sem qualquer sinalização).

A investigação do aprendizado dependente do estriado em camundongos começou a elucidar os mecanismos moleculares envolvidos no aprendizado de hábitos. Como ocorre em muitas formas de memória implícita, memórias de hábitos dependentes do estriado também requerem a CREB. Animais com prejuízos seletivos na função da CREB no estriado apresentam um déficit em aprendizados dependentes do estriado.

No sistema de aprendizado estriatal, um provável local de plasticidade sináptica é a projeção do córtex para o estriado. Essa via sofre uma forma de LTP que é mediada por receptores NMDA, de maneira semelhante àqueles sítios sinápticos na amígdala envolvidos no medo aprendido. Como a LTP na amígdala, a persistência da LTP nas sinapses corticoestriatais também requer CREB e é prejudicada nos camundongos quando a função da CREB no estriado é seletivamente inibida. O prejuízo paralelo da plasticidade sináptica e do aprendizado no estriado é similar ao que foi visto na *Drosophila* e na *Aplysia*, assim como na amígdala em mamíferos, e sustenta a visão de que as alterações na força sináptica dependentes de transcrição fornecem um mecanismo geral para a memória implícita.

Mudanças induzidas pelo aprendizado em estruturas encefálicas contribuem para as bases biológicas da individualidade

O armazenamento da memória de longa duração requer alterações anatômicas nas sinapses. Em que grau essas alterações modificam a arquitetura funcional em grande escala do encéfalo maduro? A resposta é bem ilustrada pelo fato de os mapas da superfície corporal no córtex somatossensorial primário diferirem entre indivíduos de um modo que reflete o uso de vias sensoriais específicas. Esse achado notável resulta da expansão ou retração das conexões das vias sensoriais no córtex de acordo com as experiências de cada indivíduo (ver Capítulo 17).

A reorganização das vias aferentes em resultado do comportamento também é evidente em níveis inferiores do encéfalo, especificamente no nível dos núcleos da coluna dorsal, que contêm as primeiras sinapses do sistema somatossensorial. Portanto, mudanças na organização provavelmente ocorram por toda a via aferente somática.

O processo pelo qual a experiência altera o mapa somatossensorial no córtex é ilustrado em um experimento no qual macacos adultos foram treinados para usar apenas os três dedos médios para obter comida. Depois de milhares de tentativas, a área cortical que representava os dedos médios expandiu de maneira expressiva (ver Figura 66-16A). Portanto, a prática pode expandir as conexões sinápticas pelo aumento da efetividade de conexões existentes.

O desenvolvimento normal das vias aferentes para os neurônios corticais no sistema somatossensorial pode depender de diferentes níveis de atividade nas aferências axonais vizinhas. Quando as superfícies da pele de dois dedos adjacentes de macacos foram cirurgicamente conectadas, fazendo com que esses dedos fossem usados sempre juntos e, portanto, garantindo que as aferências somatossensoriais axonais fossem coativadas, foram abolidas as regiões normalmente descontínuas entre as zonas no córtex somatossensorial, que recebiam entradas desses dígitos. Desse modo, o desenvolvimento normal dos limites da representação dos dedos adjacentes no córtex pode ser guiado pela genética, mas também pela experiência. A sintonia fina das conexões corticais pode depender de mecanismos associativos como a LTP, similar ao papel da atividade cooperativa na modelagem do desenvolvimento das colunas de dominância ocular no sistema visual (ver Capítulo 56).

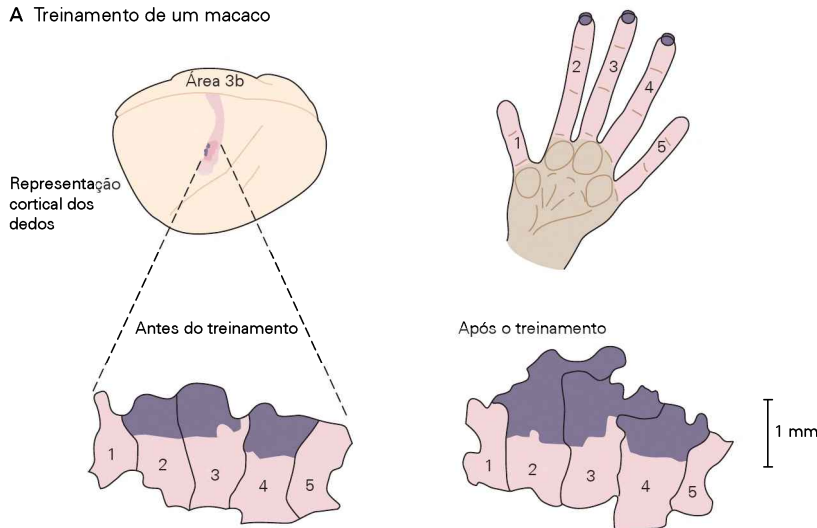
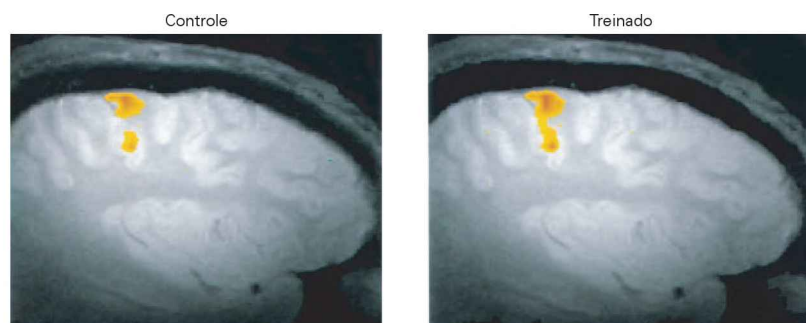
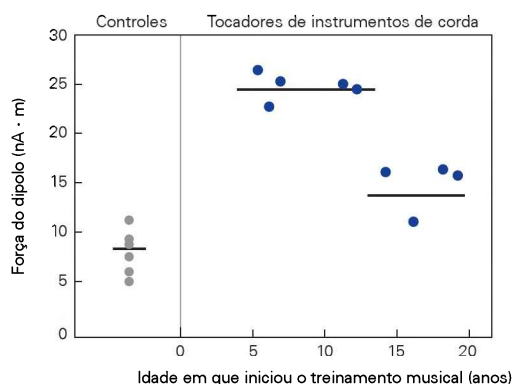
Essa plasticidade também é evidente nos seres humanos. Thomas Elbert investigou a representação da mão no córtex motor de alguns músicos que tocavam instrumentos de corda. Esses músicos usavam a mão esquerda para dedilhar as cordas, movimentando os dedos de maneira altamente individualizada. Em contraste, a mão direita, que pressiona as cordas, é usada quase como um punho. A representação da mão direita no córtex desses músicos é semelhante à sua representação no córtex de não músicos. Entretanto, a representação da mão esquerda é maior do que em não músicos e substancialmente proeminente naqueles músicos que começaram a tocar antes dos 13 anos de idade (Figura 66-16B).

Devido ao fato de cada indivíduo ser criado em um ambiente de certo modo diferente, ter vivenciado combinações diferentes de estímulos e ter desenvolvido habilidades motoras de diferentes modos, cada encéfalo é modificado de maneira única. Essas modificações ímpares na arquitetura encefálica, juntamente com a composição genética única, constituem a base biológica da individualidade.

Visão geral

Uma característica marcante do armazenamento da memória implícita ou de procedimentos é que a evocação dessas memórias é acompanhada sem o recurso do pensamento consciente. Muitos aspectos da personalidade de um indivíduo e muito do que ele faz diariamente é guiado pela memória implícita. Esses princípios são consistentes com o dogma da teoria psicanalítica de que não se tem consciência de muitos dos processos mentais. Grande parte do que é vivenciado – o que é percebido, pensado, fantasiado – não é diretamente acessada de modo consciente. Do mesmo modo, muitas vezes um indivíduo não consegue explicar o que motiva suas ações. A ideia de haver processos mentais inconscientes não é importante apenas por si só, mas também é crítica na abordagem de estudos neurocientíficos da formação da memória implícita e no consequente resultado para a individualidade.

Como visto no Capítulo 65, Brenda Milner fez a importante descoberta, em 1954, de que o lobo medial temporal, especialmente o hipocampo, medeia a formação do que hoje é chamado de memória explícita, a memória de pessoas, objetos e lugares que são conscientemente recordados. Em 1962, ela descobriu que, embora o paciente H.M. não tivesse recordações conscientes de novas experiências

Figura 66-16 **O treinamento expande as representações existentes no córtex dos sinais de entrada originários dos dedos.**
A. Um macaco foi treinado por 1 hora, por dia, para realizar uma tarefa que requer o uso repetido da ponta dos dedos 2, 3 e, ocasionalmente, 4. Depois do treino, a porção da área 3b do córtex somatossensorial que representa a ponta dos dedos estimulados (**cor escura**) está substancialmente maior do que o normal (medida três meses antes do treino). (Adaptada, com permissão, de Jenkins et al., 1990.)
B. 1. Um ser humano treinado para realizar uma sequência de movimentos rápidos dos dedos aumenta a velocidade e a acurácia depois de três semanas de treinamento diário (10 a 20 minutos por dia). A imagem por ressonância magnética funcional do córtex motor primário (com base em sinais dos níveis locais de oxigenação do sangue) mostra que, após três semanas de treinamento, a região ativada nos indivíduos treinados (**região em cor de laranja**) é maior do que a região ativada nos indivíduos-controle, que realizaram movimentos não exercitados nos dedos da mesma mão. A alteração na representação cortical nos indivíduos treinados persiste por muitos meses. (Reproduzida, com permissão, de Karni et al., 1998.)
2. O tamanho da representação cortical do quinto dedo da mão esquerda é maior em tocadores de instrumentos de corda do que em não músicos. O gráfico mostra a força do dipolo obtida da magnetoencefalografia, uma medida de atividade neural. O aumento é mais pronunciado em músicos que começaram o treinamento musical antes dos 13 anos. (Reproduzida, com permissão, de Elbert et al., 1995.)

com pessoas, lugares e objetos, ele era capaz de aprender novas habilidades motoras e perceptuais. Esse aprendizado é formado no que agora é chamado de memória implícita, que é "recordada" apenas pelo desempenho e não costuma ser acessada por evocação consciente.

O uso dos dois sistemas de memória é a regra, e não a exceção. Os dois sistemas de memória se sobrepõem e costumam ser usados juntos em muitas experiências de aprendizado. De fato, a repetição constante com frequência pode transformar um aprendizado explícito em um aprendizado implícito. Por exemplo, aprender a dirigir um automóvel envolve primeiro lembranças conscientes; no final, muitos aspectos do ato de dirigir transformam-se em atividades motoras automáticas e inconscientes.

A memória implícita abrange muitos processos que envolvem diferentes sistemas encefálicos. A aquisição de estados emocionais envolve a amígdala; a formação de novos hábitos motores (e talvez cognitivos) requer o neoestriado; o aprendizado de novos comportamentos motores depende do cerebelo, e o aprendizado de reflexos simples ocorre diretamente nas vias sensoriais e motoras. Em diferentes situações, a formação de memórias implícitas de-

pende de diferentes combinações desses componentes do sistema nervoso. Esse sistema de memória implícita também opera em paralelo com o sistema de memória explícita do hipocampo, podendo a memória explícita, por meio de extensivas experiências, ser expressa pelo sistema de memória implícita.

Na memória implícita, portanto, é apresentada uma manifestação biológica de um componente da vida mental inconsciente. Como esse processo inconsciente delineado biologicamente está relacionado com o conceito de inconsciente de Freud? Em seus últimos escritos, Freud usou o termo "inconsciente" de diferentes formas. Algumas vezes, ele usou o termo em um sentido estrito para se referir ao *inconsciente reprimido* ou *dinâmico*. Nesse inconsciente dinâmico, a informação sobre conflito e impulso a agir não atinge a consciência, graças a poderosos mecanismos de defesa, como a repressão. Esse inconsciente dinâmico é o que a literatura psicanalítica clássica refere simplesmente como inconsciente.

Ao mesmo tempo, Freud propôs outro componente da atividade inconsciente, que envolve hábitos e habilidades motoras e perceptuais. Esse componente encaixa-se no entendimento atual de memória implícita. De acordo com Freud, um indivíduo não está consciente da maior parte dos processos mentais por trás de seus hábitos e, consequentemente, por trás dos aspectos subjacentes de sua personalidade. Essa ideia é consistente com o pensamento neurobiológico atual de que muito do processamento mental humano é inconsciente.

Como esses argumentos deixam claro, o estudo empírico dos processos psíquicos inconscientes foi bastante limitado durante muitos anos pela falta de métodos experimentais adequados. Hoje, entretanto, a biologia possui uma vasta gama de métodos empíricos, que estão fornecendo informações moleculares e celulares e expandindo o conhecimento sobre uma ampla variedade de atividades mentais.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

Leituras selecionadas

Alberini CM. 2009. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. Physiol Rev 89:121–45.

Bailey CH, Kandel ER. 2008. Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in *Aplysia*. Prog Brain Res 169:179–198.

Busto GU, Cervantes-Sandoval I, Davis RL. 2010. Olfactory learning in *Drosophila*. Physiology (Bethesda) 25:338–346.

Dudai Y. 2002. *Memory from A to Z*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Hawkins RD, Kandel ER, Bailey CH. 2006. Molecular mechanisms of memory storage in *Aplysia*. Biol Bull 210:174–191.

Merzenich MM, Recanzone EG, Jenkins WM, Allard TT, Nudo RJ. 1988. Cortical representational plasticity. In: P Rakic, W Singer (eds). *Neurobiology of Neocortex*, pp. 41–67. New York: Wiley.

Sigurdsson T, Doyère V, Cain CK, LeDoux JE. 2007. Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. Neuropharmacology 52:215–227.

Tubon CT Jr, Yin JCP. 2008. CREB responsive transcription and memory formation. In: Dudek SM (ed). *Transcriptional Regulation by Neuronal Activity , Part III*, pp. 377–397. New York: Springer.

Referências

Bailey CH, Chen MC. 1983. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. Science 220:91–93.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. 2001. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd ed. Chicago, IL: Lippincott, Williams & Wilkins.

Casadio A, Martin KC, Giustetto M, Zhu H, Chen M, Bartsch D, Bailey CH, Kandel ER. 1999. A transcient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specfic synapses by local protein synthesis. Cell 99:221–237.

Castellucci VF, Carew TJ, Kandel ER. 1978. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia californica*. Science 202:1306–1308.

Castellucci VF, Kandel ER. 1974. A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. Proc Natl Acad Sci U S A 71:5004–5008.

Claridge-Chang A, Roorda RD, Vrontou E, Sjulson L, Li H, Hirsh J, Miesenböck G. 2009. Writing memories with light-addressable reinforcement circuitry. Cell 139:405–415.

Eichenbaum H, Cohen NJ. 2001. *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. Science 270:305–307.

Glanzman DL, Kandel ER, Schacher S. 1990. Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in *Aplysia* neurons. Science 249:799–802.

Guan Z, Giustetto M, Lomvardas S, Kim J-H, Miniaci MC, Schwartz JH, Thanos D, Kandel ER. 2002. Integration of long--term–memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. Cell 111:483–493.

Hawkins RD, Abrams TW, Carew TJ, Kandel ER. 1983. A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia:* Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. Science 219:400–405.

Hegde AN, Inokuchi K, Pei W, Casadio A, Ghirardi M, Chain DG, Martin KC, Kandel ER, Schwartz JH. 1997. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in *Aplysia*. Cell 89:115–126.

Huang YY, Kandel ER. 1998. Postsynaptic induction and PKA--dependent expression of LTP in the lateral amygdala. Neuron 21:169–178.

Huang YY, Martin KC, Kandel ER. 2000. Both protein kinase A and mitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of long--term potentiation. J Neurosci 20:6317–6325.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol 63:82–104.

Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030–1038.

Kandel ER. 2006. *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*. New York: WW Norton.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. 1998. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 95:861–868.

Keleman K, Krüttner S, Alenius M, Dickson BJ. 2007. Function of the *Drosophila* CPEB protein Orb2 in long-term courtship memory. Nat Neurosci 10:1587– 1593.

Klein M, Kandel ER. 1980. Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*. Proc Natl Acad Sci U S A 77:6912–6.

Maren S. 1999. Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. Trends Neurosci 22:561–567.

Martin KC, Casadio A, Zhu H, Yaping E, Rose JC, Chen M, Bailey CH, Kandel ER. 1997. Synapse-specific, long-term facilitation of *Aplysia* sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage. Cell 91:927–938.

McDonald RJ, White NM. 1993. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. Behav Neurosci 107:3–22.

Packard MG, Hirsh R, White NM. 1989. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. J Neurosci 9:1465–1472.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* GV Anrep (transl). Oxford: Oxford Univ. Press.

Pinsker H, Kupferman I, Castelucci V, Kandel ER. 1970. Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia.* Science 167:1740–1742.

Pittenger C, Fasano S, Mazzocchi-Jones D, Dunnett SB, Kandel ER, Brambilla R. 2006. Impaired bidirectional synaptic plasticity and procedural memory formation in striatum-specific cAMP response element-binding protein-deficient mice. J Neurosci 261:2808–2813.

Rogan MT, Leon KS, Perez DL, Kandel ER. 2005. Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and striatum of the mouse. Neuron 46:309–20.

Si K, Giustetto M, Etkin A, Hsu R, Janisiewicz AM, Miniaci MC, Kim JH, Zhu H, Kandel ER. 2003. A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in *Aplysia.* Cell 115:893–904.

Si K, Lindquist S, Kandel ER. 2003. A neuronal isoform of the *Aplysia* CPEB has prion-like properties. Cell 115:879–891.

Spencer AW, Thompson RF, Nielson DR Jr. 1966. Response decrement of the flexion reflex in the acute spinal cat and transient restoration by strong stimuli. J Neurophysiol 29:240–252.

Squire LR, Kandel ER. 2008. *Memory: From Mind to Molecules*, 2nd ed. Greenwood Village: Roberts & Co.

Yin JCP, Wallach JS, Del Vecchio M, Wilder EL, Zhuo H, Quinn WG, Tully T. 1994. Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila.* Cell 79:49–58.

67

Córtex pré-frontal, hipocampo e biologia do armazenamento da memória explícita

A MEMÓRIA EXPLÍCITA – A EVOCAÇÃO CONSCIENTE de informações acerca de pessoas, lugares e objetos – é o que as pessoas normalmente entendem por memória. Algumas vezes chamada de *memória declarativa*, ela conecta a vida mental, permitindo que o indivíduo evoque à vontade aquilo que comeu no café da manhã, onde fez essa refeição e com quem. Também permite que junte aquilo que fez hoje com o que fez ontem ou na semana passada ou no mês passado.

As duas estruturas que são críticas para a codificação e o armazenamento da memória explícita no encéfalo dos mamíferos são o córtex pré-frontal e o hipocampo. O córtex pré-frontal medeia a memória de trabalho (ver Capítulo 65). A informação armazenada na memória de trabalho pode ser ativamente mantida por períodos muito curtos e então rapidamente esquecida, como um número de telefone que é lembrado até ser discado; ou pode ser armazenada em outro lugar no encéfalo como memória de longa duração. O hipocampo armazena informação declarativa em uma forma mais estável por períodos que vão de dias a semanas ou anos, ou mesmo por toda a vida. Acredita-se que o sítio final de armazenamento para todas as memórias declarativas seja o córtex cerebral. Neste capítulo, são apresentados os mecanismos moleculares e celulares que formam a base da memória de trabalho e do armazenamento de longa duração das memórias explícitas.

A memória de trabalho depende de atividade neural persistente no córtex pré-frontal

Registros eletrofisiológicos *in vivo* de neurônios no córtex pré-frontal de primatas não humanos forneceram informações acerca das bases neurais da memória de trabalho. A atividade neural é medida enquanto o animal está envolvido na realização de uma tarefa de memória de trabalho por amostragem coincidente com retardo (*delayed match-to-sample*). Em tais tarefas, uma imagem é inicialmente mostrada ao animal (a amostra), que deve retê-la na memória de trabalho durante segundos a minutos após o desaparecimento da imagem inicial (o período de retardo ou intervalo). Então é mostrada ao macaco uma imagem-teste, e o animal deve pressionar uma alavanca se essa imagem for correspondente à amostra.

Neurônios no córtex pré-frontal disparam de modo persistente durante esse intervalo, supostamente contri-

buindo para a representação neural da imagem na memória de trabalho. Dois mecanismos principais podem contribuir para essa atividade neural persistente: as propriedades intrínsecas da membrana neuronal e a conectividade sináptica recorrente.

Propriedades intrínsecas da membrana podem gerar atividade persistente

Em alguns neurônios corticais, um breve estímulo elétrico pode levar a disparos persistentes, que duram segundos ou mesmo minutos após a finalização do estímulo (Figura 67-1A). Além disso, a frequência de disparos pode ser uma função graduada da intensidade do estímulo. Esse disparo persistente não é afetado por bloqueadores da transmissão sináptica rápida, excitatória ou inibitória, indicando que depende das propriedades intrínsecas da membrana de um neurônio.

O mecanismo intrínseco subjacente a esses disparos persistentes foi mais bem caracterizado em neurônios nas camadas profundas do córtex entorrinal. Normalmente, um breve pulso de corrente despolarizante determina uma salva transitória de potenciais de ação nesses neurônios. Contudo, quando os neurônios do córtex entorrinal são expostos à acetilcolina, que ativa receptores muscarínicos acoplados à proteína G, uma breve corrente despolarizante determina um trem prolongado de potenciais de ação que persiste por dezenas de segundos, bem mais que a duração da corrente estimuladora.

Esses disparos mantidos dependem da abertura de um tipo de canal denominado canal de cátions *não seletivo ativado por* Ca^{2+} (NAC). A abertura desses canais requer dois eventos simultâneos. Primeiro, a cascata de sinalização do receptor muscarínico deve ser estimulada por acetilcolina extracelular; segundo, deve haver um aumento no Ca^{2+} intracelular, normalmente gerado pela abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem durante o disparo de uma breve salva de potenciais de ação. O Ca^{2+} então abre o canal NAC ligando-se a um sítio na superfície citoplasmática do canal. Como o nível de Ca^{2+} citoplasmático permanece alto durante algum tempo após a salva de potenciais de ação, a corrente que entra através dos canais NAC leva a uma fase pós-despolarização prolongada após a salva de potenciais de ação.

Se o período inicial de estimulação for suficientemente intenso, o influxo de Ca^{2+} ativará corrente suficiente através dos canais NAC para a pós-despolarização disparar uma segunda salva de potenciais de ação. Isso, por sua vez, leva a maior influxo de Ca^{2+}, que ativa mais canais NAC, levando a uma maior pós-despolarização, que pode manter os disparos por um período bem maior que a duração do estímulo inicial. Assim, esses canais NAC contribuem para disparos persistentes participando em uma alça de retroalimentação positiva com canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Estudos recentes sugerem que esse mecanismo de disparos persistentes também é observado em neurônios do córtex pré-frontal.

Conexões de rede podem levar a uma atividade sustentada

O segundo tipo de mecanismo para disparos sustentados depende de conectividade sináptica recorrente dentro dos circuitos neurais. No caso mais simples, a atividade é mantida por conexões excitatórias recorrentes dentro da população de neurônios ativos. Uma rede pode compreender conexões de longo alcance entre regiões distintas do encéfalo ou circuitos locais (Figura 67-1B). Os disparos mantidos por meio de tais cadeias são chamados de atividade *reverberatória.*

Outro circuito que pode manter a atividade depende de sinapses inibitórias recíprocas entre duas populações de neurônios (Figura 67-1B). Neurônios em ambas as populações disparam de modo espontâneo em um nível basal, que costuma ser mantido estável por sinapses inibitórias recíprocas. Entretanto, uma breve estimulação a uma população de neurônios aumentará transitoriamente sua frequência de disparos, levando a um aumento de suas eferências inibitórias sobre a segunda população. Como resultado, a frequência de disparos da segunda população diminui. Isso diminui os sinais de entrada inibitórios que chegam à primeira população de neurônios, estimulando ainda mais sua frequência de disparos.

Esse mecanismo de retroalimentação positiva, denominado *desinibição*, pode levar a disparos da primeira população de neurônios que ultrapassam o estímulo inicial. Uma rede de conexões inibitórias recíprocas entre populações distintas de neurônios contribui para os disparos sustentados dos neurônios oculomotores, como aqueles do peixe-dourado (*goldfish*), responsáveis por lembrar a posição dos olhos. É provável que a atividade persistente durante a memória de trabalho envolva uma combinação de atividade de rede e mecanismos intrínsecos.

A memória de trabalho depende do transmissor modulador dopamina

Embora a importância relativa da atividade intrínseca em relação à atividade de rede na memória de trabalho ainda seja incerta, está claro que a eficiência da memória de trabalho e da atividade persistente nos neurônios do córtex pré-frontal depende do estado de ativação de receptores D_1 de dopamina. Esses receptores estão acoplados a uma proteína G do tipo G_s e à produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc, de *cyclic adenosine monophosphate*).

Patricia Goldman-Rakic e colaboradores descobriram que há uma relação em U invertido entre o grau de ativação de receptores D_1 e a memória de trabalho: a memória de trabalho é mais eficiente em níveis intermediários de ativação de receptores D_1. Acredita-se que defeitos na regulação dopaminérgica da memória de trabalho no córtex pré-frontal contribuam para déficits cognitivos associados à esquizofrenia.

A memória explícita envolve diferentes formas de potenciação de longa duração no hipocampo de mamíferos

Quais mecanismos neurais são responsáveis pela memória explícita de longa duração, mediada pelo hipocampo e suas estruturas associadas no lobo temporal medial do encéfalo dos mamíferos? Diferentemente da memória de trabalho, acredita-se que o armazenamento de longa duração da informação pelo hipocampo não dependa de disparos

Imagem mantida na memória de trabalho

A Disparos intrínsecos persistentes

B Atividade de rede reverberatória persistente

1 Interações sinápticas de longo alcance

2 Rede excitatória local

3 Rede de inibição mútua

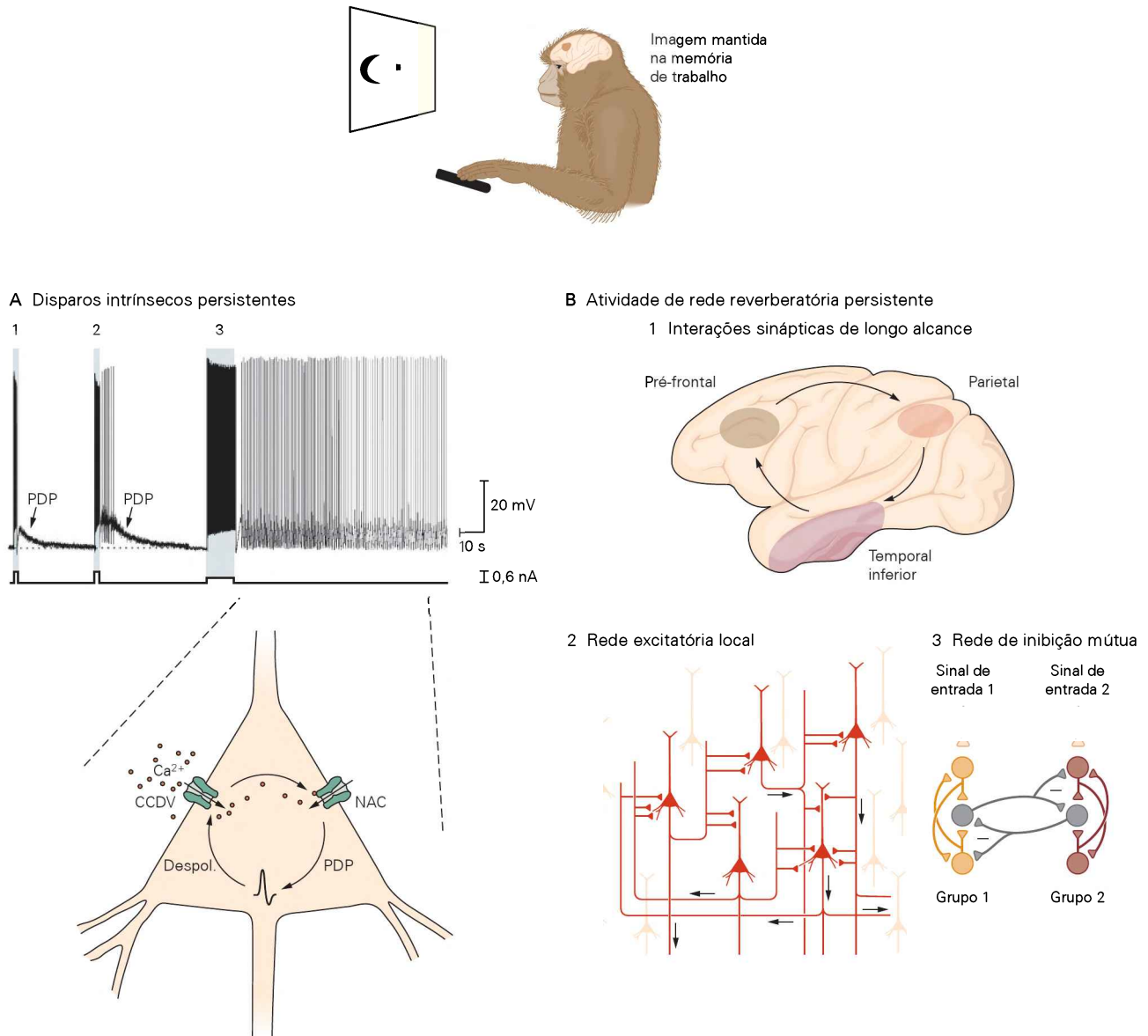



Figura 67-1 Mecanismos de atividade neuronal persistente que podem contribuir para a memória de trabalho. Quando um macaco desempenha uma tarefa de memória de trabalho, neurônios no córtex pré-frontal disparam persistentemente durante o intervalo (período de retardo) da tarefa.

A. Mecanismos intrínsecos de atividade persistente e graduada. Um breve estímulo despolarizante em um neurônio piramidal do córtex entorrinal determina uma breve salva de potenciais de ação, seguida por uma pós-despolarização (**PDP**) (**1**). Um estímulo ligeiramente mais longo determina uma salva mais longa de espigas, seguida por uma PDP maior (**2**). Quando o estímulo é ainda mais longo, a PDP é suficiente para disparar potenciais de ação adicionais, levando a disparos persistentes por dezenas de segundos (**3**). O diagrama ilustra um mecanismo potencial para os disparos persistentes. O influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (**CCDVs**) durante um potencial de ação abre canais de cátions não seletivos ativados por Ca^{2+} (**NAC**). A corrente resultante de entrada através dos canais NAC produz uma PDP que pode levar à produção de potenciais de ação. Os potenciais de ação ativam novos CCDVs, perpetuando o ciclo. Os registros foram obtidos na presença de carbacol, que ativa receptores colinérgicos muscarínicos e uma cascata de sinalização a jusante que permite a abertura de canais NAC quando o Ca^{2+} intracelular também estiver elevado. (Reproduzida, com permissão, de Egorov et al., 2002.)

B. Redes recorrentes de neurônios conectados por sinapses podem levar a atividade reverberatória persistente. **1**. Algumas interações nessas redes ocorrem entre duas populações bastante separadas de neurônios excitatórios em regiões encefálicas distintas. **2**. Outras redes excitatórias são locais, aqui ilustradas por neurônios piramidais vizinhos no neocórtex, reciprocamente conectados. **3**. Atividade persistente pode ser gerada por meio de inibição mútua. Este exemplo consiste em duas populações de neurônios, os grupos 1 e 2. Dentro de cada população, os neurônios estão reciprocamente conectados por sinapses excitatórias. Cada população, contudo, inibe mutuamente a outra. Dessa forma, um sinal de entrada excitatório no grupo 1 leva ao silenciamento do grupo 2. A perda de sinais inibitórios a partir do grupo 2 (um processo chamado de *desinibição*), por sua vez, estimula os disparos do grupo 1. (B1 e B2 reproduzidas, com permissão, de Wang, 2001; B3 reproduzida, com permissão, de Aksay et al., 2007.)

neurais persistentes, mas sim envolva mudanças de longa duração na eficácia das conexões sinápticas.

O hipocampo recebe sinais sensoriais multimodais e informações espaciais do córtex entorrinal vizinho. A principal eferência do hipocampo se dá pelos neurônios piramidais na região CA1, que se projeta de volta ao córtex entorrinal e ao subículo, outra estrutura do lobo temporal medial. A importância crucial dos neurônios de CA1 no aprendizado e na memória pode ser apreciada na profunda perda de memória apresentada por pacientes com lesões nessa região, o que tem sido complementado por numerosos estudos em modelos animais. A informação do córtex entorrinal alcança os neurônios em CA1 por meio de duas vias excitatórias, uma via direta e uma indireta. Juntas, essas aferências são chamadas de *vias perfurantes*.

A *via direta* tem suas origens nos neurônios da camada III do córtex entorrinal. Os axônios desses neurônios estabelecem sinapses nos dendritos apicais mais distais dos neurônios de CA1 (tais projeções perfurantes são também chamadas de *via temporoamônica*). Na *via indireta*, a informação dos neurônios da camada II do córtex entorrinal alcança os neurônios de CA1 pela *via trissináptica*. No segmento inicial dessa via, os axônios de neurônios da camada II projetam-se pela *via perfurante* para células granulares do giro denteado (uma área considerada parte do hipocampo). Os axônios das células granulares projetam-se na *via das fibras musgosas*, excitando células piramidais na região CA3 do hipocampo. Finalmente, axônios de CA3 projetam-se pela *via das colaterais de Schaffer* para estabelecer sinapses excitatórias nas regiões mais proximais dos dendritos das células piramidais de CA1 (Figura 67-2).

O fato de que neurônios piramidais em CA1 recebem informação cortical por duas vias levou à visão de que os neurônios de CA1 comparam as informações no circuito indireto com sinais de entrada sensoriais da via direta. Estudos com lesões indicam que ambas as entradas direta e indireta para CA1 possam ser necessárias para o aprendizado e a memória normais. Lesões da via indireta das colaterais de Schaffer limitam a capacidade de camundongos de desempenhar uma tarefa complexa envolvendo aprendizado e memória espaciais, embora certa forma de aprendizado espacial continue intacta. Lesões da via direta para CA1 não parecem alterar a formação inicial da memória, mas inibem a capacidade de um animal armazenar aquelas memórias iniciais como sendo de longa duração, um processo chamado de *consolidação*. Inativação genética da via direta também interfere com a memória episódica, na qual um animal deve aprender acerca da relação temporal entre dois ou mais eventos.

Em 1973, Timothy Bliss e Terje Lomø descobriram que o estágio inicial da via trissináptica – a via perfurante da camada II do córtex entorrinal para os neurônios granulares do giro denteado – é notavelmente sensível à atividade prévia. Um breve trem de estímulos de alta frequência (tétano) produz uma *potenciação de longa duração* (LTP, de *long-term potentiation*), um aumento de longa duração na amplitude dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs) nos neurônios granulares do denteado. (No Capítulo 66, foi visto como uma forma similar de potenciação sináptica nas sinapses da amígdala contribui para o medo condicionado.) Estudos subsequentes mostraram que breves trens de estímulos de alta frequência podem induzir formas de LTP em todas as três sinapses da via trissináptica, bem como nas sinapses da via perfurante direta com os neurônios de CA1 (Figura 67-3). A LTP pode durar por dias ou mesmo semanas quando induzida em um animal intacto utilizando eletrodos implantados. A LTP também pode ser examinada em fatias de hipocampo e em culturas de células, onde pode durar diversas horas.

Estudos nessas diferentes vias mostraram que a LTP não é uma forma única de plasticidade sináptica. Em vez disso, ela compreende uma família de processos que reforçam a transmissão sináptica em diferentes sinapses hipocampais por meio de distintos mecanismos celulares e moleculares. De fato, mesmo em uma única sinapse, diferentes formas de LTP podem ser induzidas por diferentes padrões de atividade sináptica. Esses processos distintos, no entanto, também compartilham muitas similaridades importantes.

Todas as formas de LTP são induzidas por atividade sináptica na via que está sendo potenciada – ou seja, a LTP é homossináptica. No entanto, as várias formas de LTP diferem quanto à importância relativa de diferentes receptores e canais iônicos. Além disso, diferentes formas de LTP podem recrutar distintas vias de sinalização que usam segundos mensageiros, seja na célula pré-sináptica, alterando a liberação de transmissores, ou na célula pós-sináptica, alterando sua sensibilidade ao neurotransmissor glutamato.

As similaridades e diferenças dos mecanismos da LTP nas colaterais de Schaffer, nas fibras musgosas e nas eferências do córtex entorrinal para CA1 podem ser observadas pelo exame do papel do receptor glutamatérgico pós-sináptico do tipo NMDA na indução da LTP nas três vias. Em todas essas vias, a transmissão sináptica é persistentemente aumentada em resposta a uma breve estimulação tetânica. No entanto, a contribuição do receptor de NMDA para a indução da LTP difere nas três vias.

Nas sinapses das colaterais de Schaffer com neurônios piramidais em CA1, a indução da LTP em resposta a uma breve estimulação de 100 Hz é completamente bloqueada quando o tétano é aplicado na presença de um antagonista do receptor de NMDA, o ácido 2-amino-5-fosfonovalérico (AP5 ou APV). Contudo, o APV inibe apenas parcialmente a indução da LTP nas sinapses entorrinais diretas com os neurônios de CA1 e não tem efeito na LTP das sinapses das fibras musgosas com os neurônios piramidais de CA3 (Figura 67-3). Nas duas próximas seções, são considerados os mecanismos da LTP em maior detalhe, inicialmente na via das fibras musgosas e, então, na via das colaterais de Schaffer.

A potenciação de longa duração na via de fibras musgosas é não associativa

O glutamato liberado nas sinapses das fibras musgosas liga-se a receptores glutamatérgicos dos tipos AMPA e NMDA na membrana pós-sináptica dos neurônios de CA3. Entretanto, geralmente os receptores de NMDA têm apenas um papel menor na transmissão sináptica nessa via. Além disso, como observado anteriormente, o bloqueio desses receptores não tem efeito na LTP (Figura 67-3C). Em vez

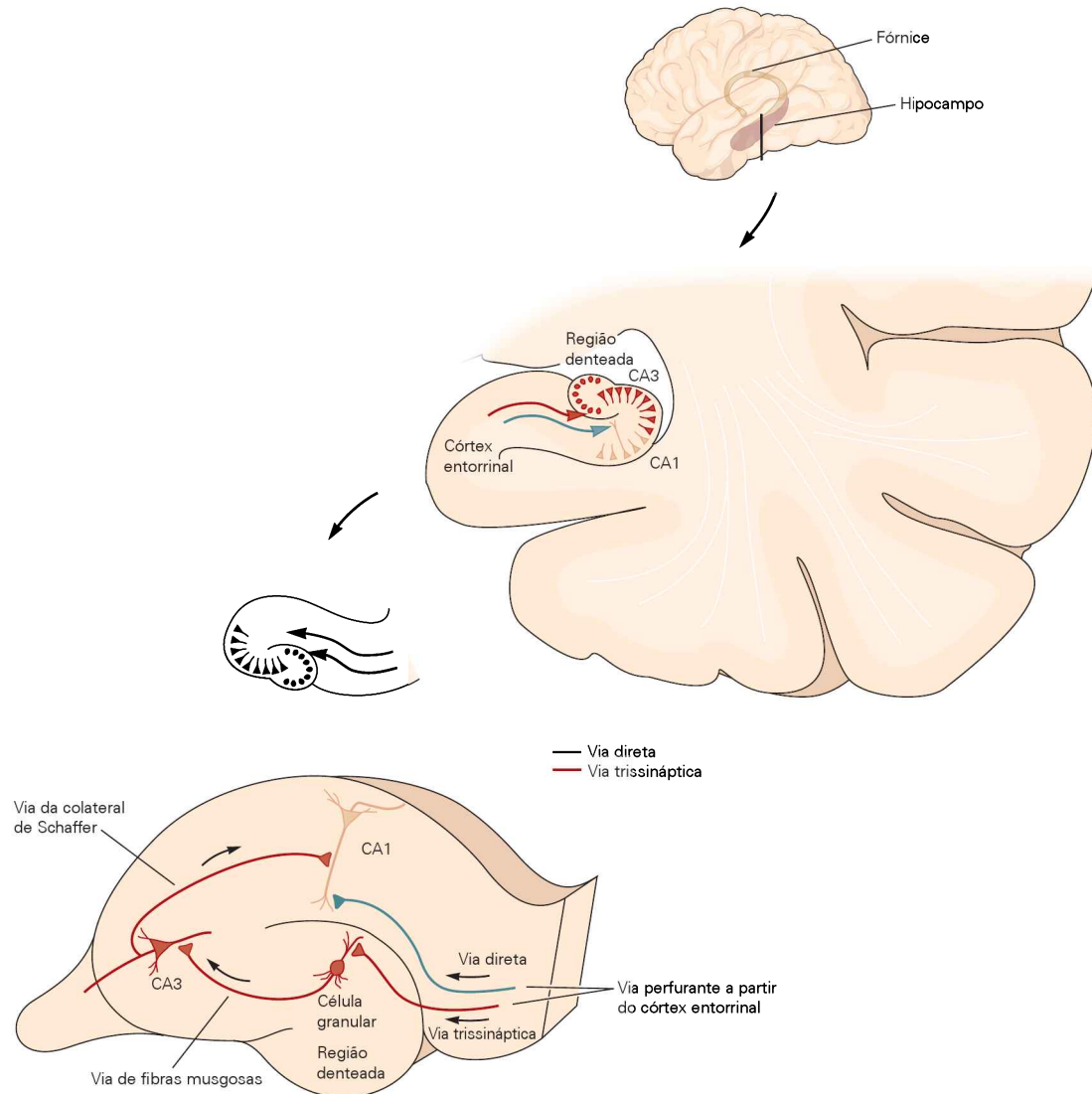



Figura 67-2 O circuito sináptico hipocampal é importante para a memória declarativa. A informação chega ao hipocampo a partir do córtex entorrinal pela *via perfurante*, que fornece sinais de entrada diretos e indiretos aos neurônios piramidais de CA1, principal via de saída do hipocampo. (As **setas** denotam a direção do fluxo de impulsos.) Na *via trissináptica* indireta, neurônios na camada II do córtex entorrinal enviam seus axônios pela via perfurante, estabelecendo sinapses excitatórias com as células granulares do giro denteado. As células granulares projetam-se pela via das fibras musgosas e estabelecem sinapses excitatórias com células piramidais na área CA3 do hipocampo. As células em CA3 excitam células piramidais em CA1 por meio da via da colateral de Schaffer. Na *via direta*, neurônios na camada III do córtex entorrinal projetam-se pela via perfurante, estabelecendo sinapses excitatórias com dendritos distais de neurônios piramidais em CA1, sem sinapses intervenientes.

disso, a LTP nas fibras musgosas é disparada pelo grande influxo de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos durante um tétano. Na célula pré-sináptica, o influxo de Ca^{2+} ativa um complexo adenilato-ciclase dependente de Ca^{2+}/calmodulina, aumentando assim a produção de cAMP e ativando a proteína-quinase A (PKA, de *protein kinase A*). Isso leva a um aumento na liberação de glutamato a partir dos terminais das fibras musgosas, resultando na LTP. A atividade na célula pós-sináptica não é necessária para essa forma de LTP. Assim, a LTP nas fibras musgosas é não associativa.

Acredita-se que o aumento na liberação de transmissor dependa da capacidade da PKA de fosforilar RIM1α, uma proteína de vesícula sináptica que interage com diversas outras proteínas pré-sinápticas importantes para a exocitose (ver Capítulo 12). Assim, a LTP nas fibras musgosas é abolida em camundongos nos quais o gene para a RIM1α tenha sido removido por engenharia genética. A importância da PKA na LTP nas fibras musgosas assemelha-se a aspectos das alterações sinápticas responsáveis pelo aprendizado associativo no reflexo de retirada da brânquia da *Aplysia* e no medo aprendido com base na amígdala em roedores (ver Capítulo 66). Outra semelhança com as mudanças sinápticas na *Aplysia* é que a indução da LTP nas fibras musgosas está sob controle de um sistema de sinais de entrada mo-

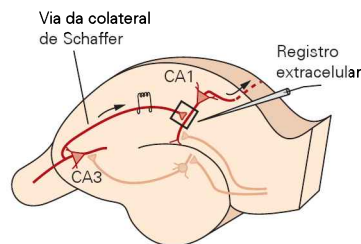
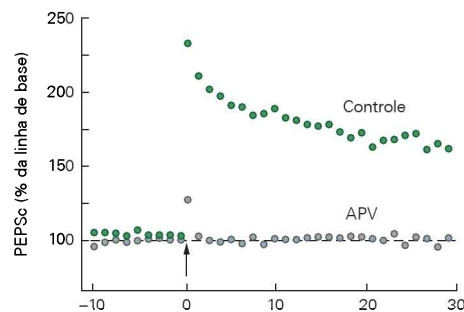
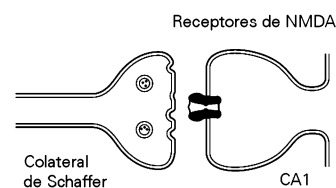
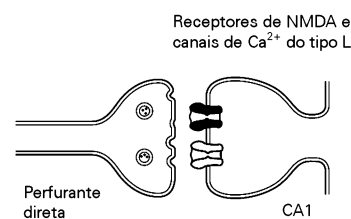
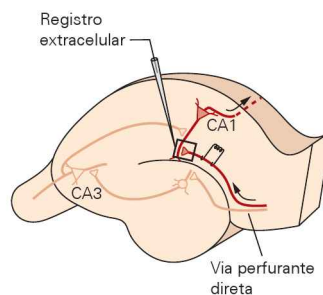
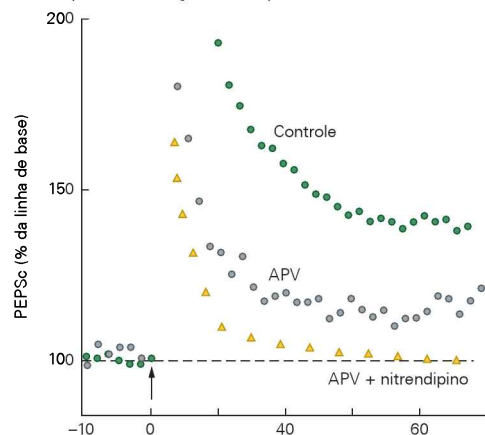
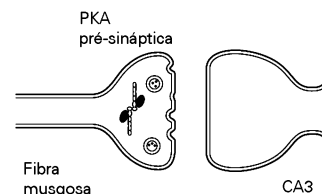
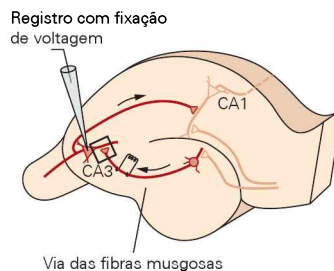
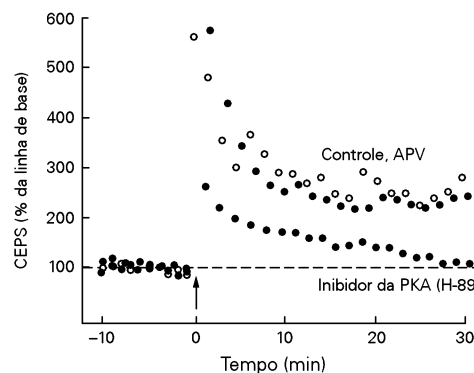



Figura 67-3 Diferentes mecanismos neurais formam a base da potenciação de longa duração em cada uma das três sinapses na via trissináptica no hipocampo. A potenciação de longa duração (LTP) está presente em sinapses em todo o hipocampo, mas depende de diferentes graus da ativação de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA.

A. A estimulação tetânica da via da colateral de Schaffer (na seta) induz a LTP nas sinapses entre os terminais pré-sinápticos dos neurônios piramidais de CA3 com os neurônios piramidais de CA1 pós-sinápticos. O gráfico mostra o tamanho do PEPS de campo extracelular (**PEPSc**) expresso como porcentagem do PEPSc na linha de base inicial antes da indução da LTP. Nessas sinapses, a LTP requer a ativação de receptores de NMDA nos neurônios de CA1, sendo completamente bloqueada quando o tétano é aplicado na presença de APV, antagonista do receptor de NMDA. (Reproduzida, com permissão, de Morgan e Teyler, 2001.)

B. A estimulação tetânica da via direta do córtex entorrinal para neurônios em CA1 gera LTP do PEPSc que depende parcialmente da ativação de receptores de NMDA e parcialmente da ativação de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem do tipo L. Ela é, portanto, apenas parcialmente bloqueada por APV. A adição de APV e nitrendipina, uma di-hidropiridina que bloqueia canais do tipo L, é necessária para a inibição completa da LTP. (Reproduzida, com permissão, de Remondes e Schuman, 2003.)

C. A estimulação tetânica da via de fibras musgosas induz a LTP nas sinapses com as células piramidais na região CA3. Neste experimento, a corrente excitatória pós-sináptica (CEPS) foi medida sob condições de fixação de voltagem. Essa LTP não requer a ativação de receptores de NMDA, não sendo bloqueada por APV. Ela requer a ativação da PKA e, sendo assim, é bloqueada pelo inibidor da quinase H-89. (Reproduzida, com permissão, de Zalutsky e Nicoll, 1990.)

duladores. Assim como a ativação da adenilato ciclase pela serotonina é importante para a facilitação de longa duração na *Aplysia*, a LTP nas fibras musgosas é facilitada pela ligação de noradrenalina a receptores β-adrenérgicos, aumentando a ativação da adenilato-ciclase.

A potenciação de longa duração na via das colaterais de Schaffer é associativa

Assim como nos terminais das fibras musgosas na região CA3, o glutamato liberado dos terminais das colaterais de Schaffer ativa ambos os receptores, de AMPA e NMDA, na membrana pós-sináptica dos neurônios piramidais de CA1. Entretanto, de maneira diferente do que ocorre no sistema das fibras musgosas, a LTP na via das colaterais de Schaffer requer a ativação dos receptores de NMDA na célula pós-sináptica, o que dispara uma complexa cascata de sinalização pós-sináptica.

A abertura dos receptores de NMDA, diferentemente dos receptores de AMPA, requer que dois eventos ocorram de modo simultâneo. Primeiro, como qualquer receptor ionotrópico, o glutamato deve ligar-se ao receptor de NMDA para abrir o canal. No entanto, quando a membrana está no potencial de repouso ou apenas modestamente despolarizada por uma estimulação sináptica fraca, a ligação do glutamato por si é insuficiente para que os receptores de NMDA conduzam íons, pois o poro do receptor/canal é bloqueado por Mg^{2+} extracelular (Figura 67-4A; ver Capítulo 10). Para que o receptor funcione de maneira eficiente, a membrana pós-sináptica deve sofrer uma despolarização significativa para expelir, por repulsão eletrostática, o Mg^{2+} ligado. Dessa forma, o receptor atua como um detector de coincidência: ele funciona apenas quando os potenciais de ação no neurônio pré-sináptico liberarem glutamato que se liga ao receptor *e* o potencial de membrana da célula pós-sináptica estiver suficientemente despolarizado.

Devido ao bloqueio dos receptores de NMDA pelo Mg^{2+}, em voltagens negativas próximas ao potencial de repouso, os PEPSs são gerados principalmente pela abertura de receptores de AMPA. A salva de forte atividade sináptica durante a indução da LTP abre um grande número de receptores de AMPA, gerando um PEPS que é suficiente para disparar um potencial de ação pós-sináptico. O potencial de ação gera uma forte despolarização, capaz de expelir o Mg^{2+} do poro do receptor de NMDA, permitindo ao receptor conduzir cátions e contribuir para a despolarização pós-sináptica.

Por que os receptores de NMDA são necessários para a indução da LTP se os receptores de AMPA são suficientes para produzir uma forte despolarização pós-sináptica? A resposta está no fato de que, além de conduzirem íons Na^+ e K^+ monovalentes, semelhante às propriedades de condutância dos receptores de AMPA, os receptores de NMDA também apresentam alta permeabilidade ao Ca^{2+}. Assim, a ativação desses receptores leva a um aumento significativo na concentração intracelular de Ca^{2+} na célula pós-sináptica. O aumento de Ca^{2+} é vital para a indução da LTP; a injeção de um quelante químico de Ca^{2+} na célula CA1 pós-sináptica bloqueia a indução da LTP. O aumento de Ca^{2+} ativa diversas vias de sinalização a jusante, incluindo a ativação da proteína-quinase II dependente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII, de *calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*), da proteína-quinase C (PKC, de *protein kinase C*) e de tirosinas-quinase. Essas vias de sinalização levam a alterações que estimulam a resposta da célula pós-sináptica ao glutamato e aumentam a quantidade de glutamato liberado dos terminais pré-sinápticos nas colaterais de Schaffer (Figura 67-4B).

Neurocientistas frequentemente acham útil distinguir entre os mecanismos responsáveis pela *indução* da LTP (as reações bioquímicas ativadas pela estimulação tetânica) e aqueles responsáveis pela *expressão* da LTP (as alterações de longa duração que ocorrem na sinapse, responsáveis pelo aumento da transmissão sináptica). Os mecanismos responsáveis pela indução da LTP na sinapse CA3-CA1 são pós-sinápticos. Quais os mecanismos envolvidos na expressão da LTP nessa sinapse? O aumento da transmissão é causado por um aumento na liberação de transmissor, por uma resposta pós-sináptica aumentada a uma quantidade fixa de transmissor, ou por uma combinação desses dois mecanismos?

Estudos recentes sugerem que os mecanismos celulares responsáveis pela expressão da LTP sejam distintos dependendo do padrão preciso de atividade que a induz. Em muitos casos, a LTP que é induzida unicamente por influxo de Ca^{2+} através dos receptores de NMDA parece ser causada basicamente por um aumento na resposta da membrana pós-sináptica do neurônio de CA1 ao glutamato. Contudo, outros padrões de estimulação determinam outras formas de LTP na mesma sinapse, e esses padrões também têm efeitos pré-sinápticos que aumentam a liberação do transmissor.

Uma das evidências-chave da contribuição pré-sináptica à expressão da LTP nas sinapses das colaterais de Schaffer vem de um exame das chamadas "sinapses silenciosas" (Figura 67-5). Em alguns registros de pares de neurônios piramidais hipocampais, a estimulação de um potencial de ação em um neurônio falha em determinar uma resposta sináptica em um segundo neurônio (pós-sináptico) quando o neurônio está em seu potencial de repouso (cerca de −70 mV).

Esse resultado não é surpreendente, pois qualquer dado neurônio pré-sináptico hipocampal está conectado apenas a uma pequena fração de outros neurônios. O que é surpreendente, contudo, é que, em alguns pares neuronais, quando o segundo neurônio é despolarizado por fixação de voltagem (*voltage clamp*) para +30 mV, o que remove o bloqueio de Mg^{2+} dos receptores de NMDA, a estimulação do neurônio pré-sináptico determina uma forte corrente excitatória pós-sináptica (CEPS) no neurônio pós-sináptico, mediada pelos receptores de NMDA. Esse resultado indica que os dois neurônios estavam conectados por sinapses, mas o pós-sináptico continha apenas receptores de NMDA em seu contato sináptico com o neurônio pré-sináptico. Essas conexões são chamadas de sinapses silenciosas, pois não geram um PEPS no potencial de repouso normal da célula, em função do bloqueio dos receptores de NMDA pelo Mg^{2+}. Sinapses de outros neurônios pré-sinápticos sobre a mesma célula pós-sináptica podem conter receptores de AMPA além dos receptores de NMDA (sinapses não silenciosas).

O achado-chave desses experimentos é visto após a indução da LTP. Pares de neurônios inicialmente conectados apenas por sinapses silenciosas agora costumam apresentar, no potencial de repouso, grandes PEPSs mediados por receptores de AMPA. Esses resultados indicam que a LTP deve envolver um aumento na resposta dos receptores de AMPA ao glutamato nas sinapses previamente silenciosas, um processo que Roberto Malinow chamou de "AMPAficação".

Como a indução da LTP aumenta a resposta dos receptores de AMPA em sinapses previamente silenciosas? A forte estimulação sináptica utilizada para induzir a LTP disparará a liberação de glutamato nas sinapses silenciosas e nas não silenciosas, no mesmo neurônio pós-sináptico. Isso leva à abertura de um grande número de receptores de AMPA nas sinapses não silenciosas, o que, por sua vez, produz uma grande despolarização pós-sináptica. A despolarização se propagará pelo neurônio, aliviando o bloqueio de Mg^{2+} dos receptores de NMDA tanto nas sinapses não silenciosas quanto nas silenciosas. Nas sinapses silenciosas, o influxo de Ca^{2+} através dos receptores de NMDA ativa uma cascata bioquímica que, por fim, leva à inserção de grupos de receptores de AMPA na membrana pós-sináptica, a partir de um conjunto de receptores intracelulares armazenados em vesículas endossômicas de reciclagem. A fusão dessas vesículas com a membrana plasmática é desencadeada por fosforilação, pela PKC, da cauda citoplasmática dos receptores de AMPA no endossoma (Figura 67-4B, C).

Como discutido anteriormente, a LTP não é um processo unitário, mesmo em uma única sinapse. Nas sinapses das colaterais de Schaffer, a LTP gerada por um breve tétano de 100 Hz depende unicamente do influxo de Ca^{2+} através dos receptores de NMDA, enquanto a LTP induzida por um tétano de 200 Hz depende do influxo de Ca^{2+} através dos receptores de NMDA e de canais de Ca^{2+} do tipo L, dependentes de voltagem. (Um mecanismo semelhante contribui para a LTP na via direta do entorrinal para os neurônios de CA1.) Essa forma de alta frequência de LTP é expressa tanto por mecanismos pré-sinápticos que aumentam a liberação de glutamato quanto por mecanismos pós-sinápticos que aumentam a resposta da membrana ao glutamato. Assim, tanto a indução quanto a expressão da LTP dependem de um conjunto de processos pré e pós-sinápticos.

Uma vez que a indução da LTP requer o influxo de Ca^{2+} na célula pós-sináptica, o aumento na liberação de transmissor durante a LTP implica que a célula pré-sináptica deve receber informação da célula pós-sináptica de que a LTP foi induzida. Existem evidências de que segundos mensageiros ativados por Ca^{2+} na célula pós-sináptica, ou talvez o próprio Ca^{2+}, façam a célula pós-sináptica liberar um ou mais mensageiros químicos que se difundem para os terminais pré-sinápticos para aumentar a liberação do transmissor (ver Figura 67-4B, C e Capítulo 11). Um dado importante é que esses sinais retrógrados difusíveis parecem afetar apenas aqueles terminais pré-sinápticos que foram ativados pela estimulação tetânica, assim preservando a especificidade sináptica.

A potenciação de longa duração na via das colaterais de Schaffer segue regras hebbianas de aprendizado

Os receptores de NMDA dotam a LTP na via das colaterais de Schaffer com diversas propriedades interessantes que têm relevância direta para o aprendizado e a memória. Primeiro, a LTP nessa via requer a ativação quase simultânea de um grande número de axônios aferentes, uma característica denominada *cooperatividade* (Figura 67-6). Esse requerimento vem do fato de que a remoção do bloqueio pelo Mg^{2+} do receptor de NMDA requer uma forte despolarização.

A segunda propriedade importante da LTP na via das colaterais de Schaffer é que ela é *associativa*. Fracos sinais de entrada sinápticos normalmente não produzem despolarização pós-sináptica suficiente para induzir a LTP. Contudo, se esse estímulo fraco for coativado ou pareado com um forte estímulo de entrada sináptico que produz despolarização acima do limiar, então essa marcante despolarização será capaz de se propagar até a sinapse com sinais fracos de entrada, levando à remoção do bloqueio de Mg^{2+} no receptor de NMDA, na membrana pós-sináptica naquele sítio, e à indução da LTP.

A terceira propriedade-chave da LTP é que ela é *específica para a sinapse*. Se determinada sinapse não for ativada durante um período de forte estimulação sináptica, os receptores de NMDA naquele sítio não serão capazes de ligar glutamato e, assim, não serão ativados, apesar da forte despolarização pós-sináptica. Como resultado, aquela sinapse não apresentará LTP.

Cada uma dessas três propriedades de cooperatividade, associatividade e especificidade para a sinapse repre-

Figura 67-4 (Página ao lado) Um modelo para a indução da potenciação de longa duração nas sinapses das colaterais de Schaffer.

A. Durante transmissão sináptica normal, de baixa frequência, o glutamato liberado dos axônios das colaterais de Schaffer de CA3 atua tanto em receptores de NMDA quanto em receptores de AMPA na membrana pós-sináptica dos espinhos dendríticos (o sítio de sinais de entrada excitatórios) dos neurônios de CA1. Há um fluxo de Na^+ e K^+ através dos receptores de AMPA, mas não através dos receptores de NMDA, pois, em potenciais de membrana negativos, seu poro está bloqueado por Mg^{2+}.

B. Durante um tétano de alta frequência, a grande despolarização da membrana pós-sináptica (causada pela forte ativação dos receptores de AMPA) libera o bloqueio de Mg^{2+} dos receptores de NMDA, permitindo que Ca^{2+}, Na^+ e K^+ fluam através desses canais. O aumento resultante de Ca^{2+} no espinho dendrítico ativa quinases dependentes de Ca^{2+} – quinase dependente de cálcio/calmodulina (**CaMKII**) e **PKC** – assim como a tirosina-quinase Fyn, levando à indução da LTP.

C. Cascatas de segundos mensageiros ativadas durante a indução da LTP têm dois efeitos principais na transmissão sináptica. A fosforilação, pela ativação de proteínas-quinase, incluindo a PKC, aumenta a corrente através dos receptores de AMPA, em parte pela inserção de novos receptores nas sinapses dos espinhos. Além disso, a célula pós-sináptica libera (de formas ainda não bem compreendidas) mensageiros retrógrados que ativam proteínas-quinase no terminal pré-sináptico, estimulando a liberação subsequente de neurotransmissor. Um desses mensageiros retrógrados pode ser o óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*), produzido pela enzima NO-sintase (mostrada na parte B).

senta a base de um componente-chave do armazenamento da memória. A cooperatividade assegura que apenas eventos de alto grau de significância, aqueles ativados por sinais de entrada suficientes, resultarão em armazenamento da memória. A associatividade, como o condicionamento associativo pavloviano, permite que um evento (ou estímulo condicionado) que tem pouco significado por si possa ser dotado de alto grau de significado se ocorrer logo antes

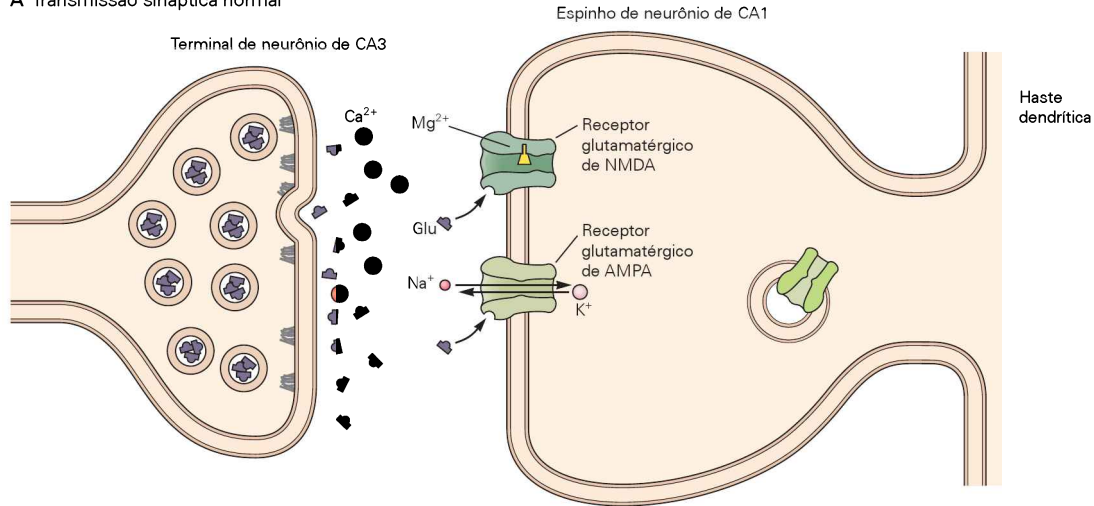
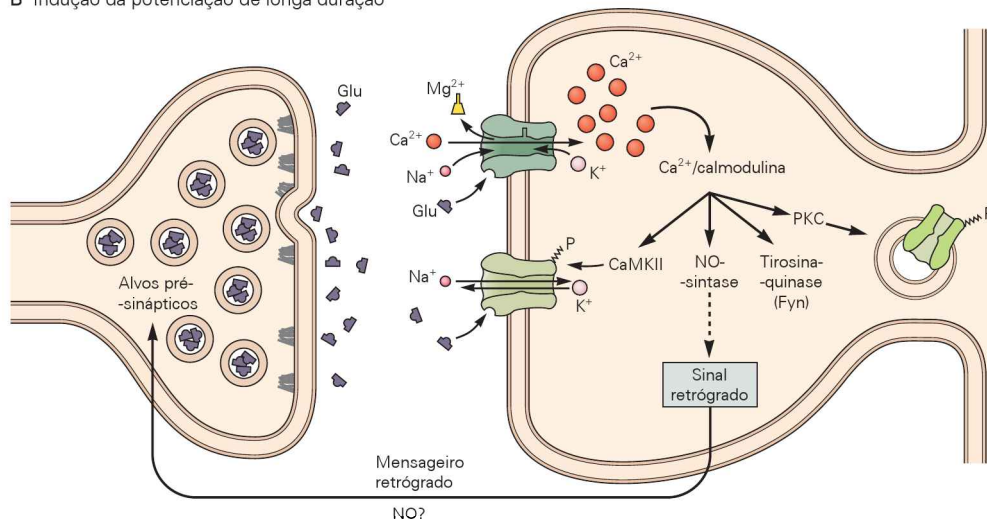
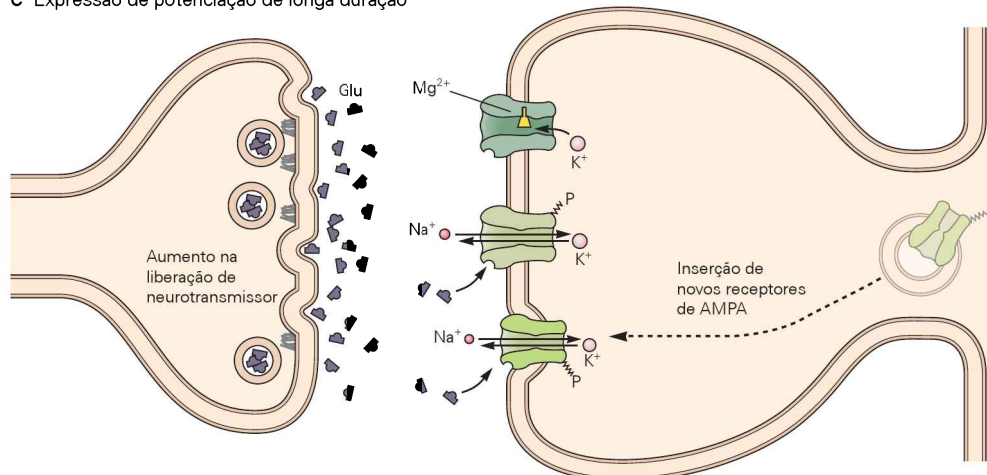
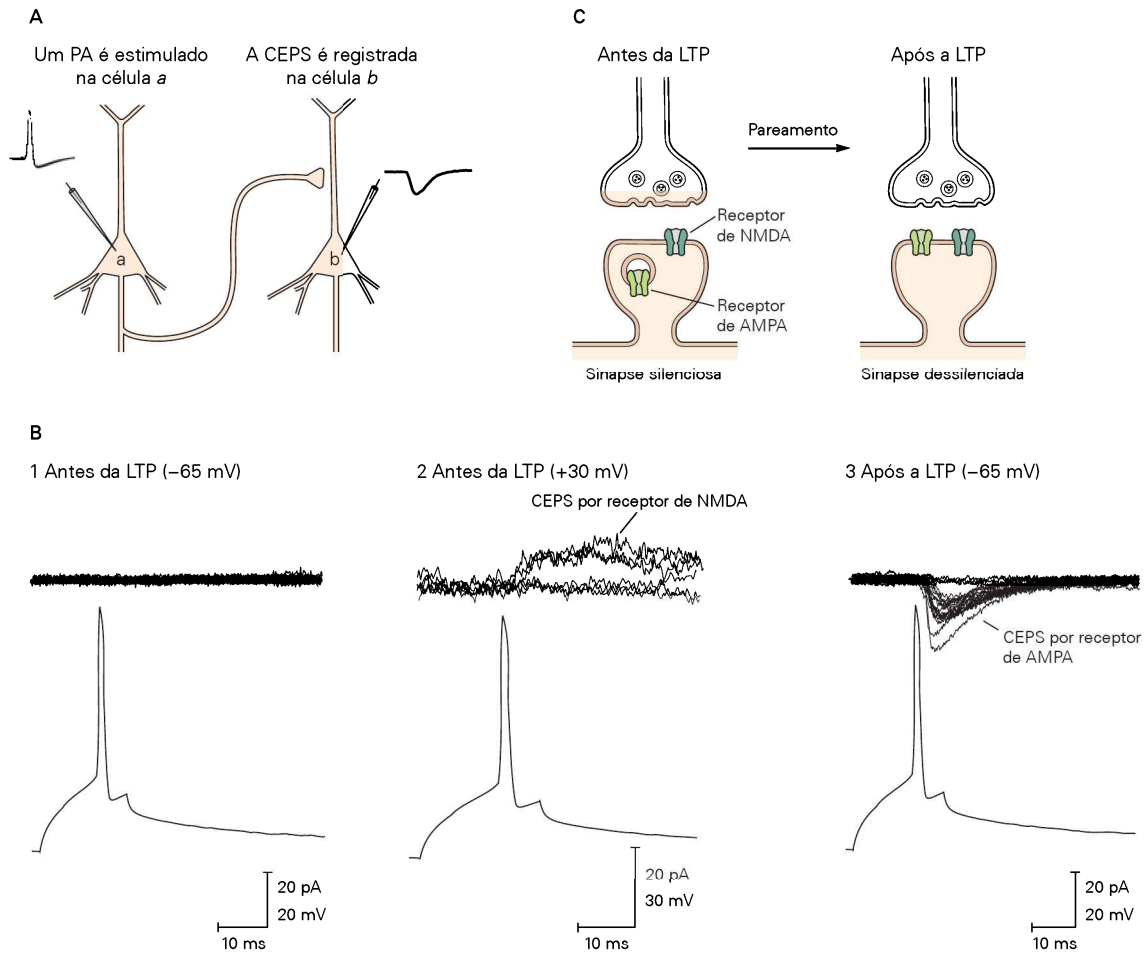



Figura 67-5 ***Dessilenciamento*** **de sinapses silenciosas durante a potenciação de longa duração.**

A. Registros intracelulares são obtidos de um par de neurônios piramidais do hipocampo. Um potencial de ação (PA) é disparado no neurônio *a* por um pulso de corrente despolarizante, e a corrente excitatória pós-sináptica (**CEPS**) resultante produzida no neurônio *b* é registrada sob condições de fixação de voltagem.

B. Efeito da indução da LTP em sinapses silenciosas. Antes da indução da LTP, não há CEPS na célula *b* em resposta a um potencial de ação na célula *a* quando o potencial de membrana do neurônio *b* está em seu potencial de repouso de –65 mV (**1**). Contudo, lentas CEPSs mediadas por receptores de NMDA são observadas quando o neurônio *b* é despolarizado por fixação de voltagem em +30 mV (**2**). A LTP é então induzida pelo pareamento de potenciais de ação no neurônio *a* com despolarização pós-sináptica no neurônio *b* para liberar o bloqueio de Mg^{2+} do receptor de NMDA. Após esse pareamento, CEPSs rápidas, mediadas pelo receptor de AMPA, são observadas a –65 mV (**3**).

C. Mecanismo para o dessilenciamento das sinapses silenciosas. Antes da LTP, o espinho dendrítico contatado pelo terminal pré-sináptico de um neurônio de CA3 contém apenas receptores de NMDA. Após a indução da LTP, vesículas intracelulares contendo receptores de AMPA fundem-se com a membrana plasmática na sinapse, adicionando novos receptores no espinho.

ou simultaneamente a outro evento mais significativo (um estímulo não condicionado). Finalmente, a especificidade sináptica assegura que sinapses cujos sinais de entrada trazem informação não relacionada a determinado evento não sejam reforçadas para participar em uma dada memória.

O achado de que a indução da LTP na via das colaterais de Schaffer requer que a atividade pré-sináptica seja forte o suficiente para determinar disparos no neurônio pós-sináptico fornece evidências para a *regra de Hebb*, proposta em 1949 pelo psicólogo Donald Hebb como um mecanismo teórico de como os circuitos neuronais são modificados pela experiência: "Quando um axônio da célula A [...] excita a célula B e de modo repetido ou persistente toma parte em sua estimulação causando disparos, ocorre algum processo de crescimento ou alteração metabólica em uma ou em ambas as células, de modo que a eficiência de A como uma das células que causa disparos em B é aumentada". Um princípio similar está envolvido no ajuste fino das conexões sinápticas durante os últimos estágios do desenvolvimento (ver Capítulo 56).

A natureza hebbiana da LTP é mais bem ilustrada pelo fenômeno de plasticidade dependente do momento do disparo de potenciais de ação (*spike timing-dependent plasticity*). Sob a maioria das circunstâncias, os neurônios hipocampais não produzem os trens de potenciais de ação de alta frequência em geral usados para induzir a LTP. Contudo, uma forma de LTP pode ser induzida pelo pareamento de um único estímulo pré-sináptico com o disparo de um único potencial de ação na célula pós-sináptica. De fato, essa detecção de coincidência é muito estrita. De acordo com

Sem sinal de entrada
Fraco sinal de entrada ativo
Forte sinal de entrada ativo

Transmissão sináptica normal — Sem LTP
Cooperatividade — LTP
Associatividade — LTP
Especificidade quanto à sinapse — LTP / Sem LTP / LTP

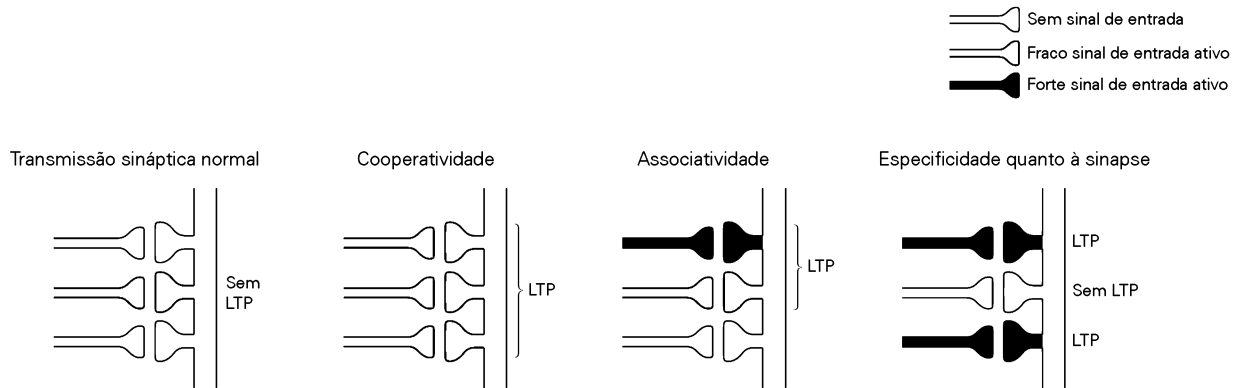



Figura 67-6 Potenciação de longa duração em neurônios piramidais de CA1 do hipocampo mostrando cooperatividade, associatividade e especificidade quanto à sinapse. Com transmissão sináptica normal, um único potencial de ação em um ou poucos axônios (sinal de entrada fraco) leva a um pequeno PEPS, que é insuficiente para expelir o Mg^{2+} do poro do receptor glutamatérgico de NMDA, não podendo, então, induzir a LTP. Isso assegura que estímulos irrelevantes não sejam lembrados. A ativação quase simultânea de diversos sinais de entrada fracos durante uma ativação forte (cooperatividade) produz um PEPS supralimiar, que aciona o disparo de potenciais de ação e resulta em LTP em todas as vias. A estimulação em conjunto de sinais de entrada fortes e fracos (associatividade) causa LTP em ambas as vias. Desse modo, um sinal de entrada fraco torna-se significativo quando pareado com um sinal poderoso. Uma sinapse não estimulada não apresentará LTP, a despeito da forte estimulação das sinapses vizinhas. Isso assegura que memórias sejam formadas de modo seletivo em sinapses ativas (especificidade quanto à sinapse).

o postulado de Hebb, o protocolo de pareamento produz LTP apenas se a célula pós-sináptica dispara uns poucos milissegundos *após* o PEPS. Ou seja, a célula pré-sináptica deve disparar antes que a pós-sináptica dispare. Se a célula pós-sináptica dispara logo antes do PEPS, ocorre uma redução de longa duração no tamanho do PEPS (essa depressão de longa duração é descrita de modo mais detalhado a seguir). Se o potencial de ação ocorre mais de uma centena de milissegundos antes ou após o PEPS, a eficácia sináptica não é alterada.

As regras de pareamento para a plasticidade dependente do momento do disparo do potencial de ação resultam em grande parte das propriedades cooperativas do receptor de NMDA. Se o potencial de ação pós-sináptico ocorre durante o PEPS, ele é capaz de liberar o bloqueio do receptor pelo Mg^{2+} em um momento quando o receptor de NMDA foi ativado pela ligação do glutamato. Isso leva a um maior fluxo de Ca^{2+} através do receptor e à indução da LTP. No entanto, se o potencial de ação pós-sináptico ocorrer antes da liberação do glutamato, qualquer liberação do bloqueio pelo Mg^{2+} ocorrerá quando o portão do receptor estiver fechado, devido à ausência de glutamato. Como resultado, haverá influxo insuficiente de Ca^{2+} através do receptor para induzir a LTP.

Esses estudos da via da colateral de Schaffer indicam que dois mecanismos associativos sequenciais asseguram que a indução da LTP seja restrita àquelas sinapses nas quais ocorre atividade tanto pré-sináptica quanto pós-sináptica, de acordo com a regra de aprendizado de Hebb. O primeiro mecanismo é a propriedade associativa do receptor glutamatérgico de NMDA. O segundo é a ação seletiva de mensageiros retrógrados liberados da célula pós-sináptica apenas naqueles sítios pré-sinápticos que estão ativos. Como visto no Capítulo 66, esses dois mecanismos associativos em série também contribuem para o condicionamento associativo clássico na *Aplysia* e na amígdala. Assim, mecanismos de plasticidade sináptica importantes para o aprendizado e a memória foram conservados ao longo da evolução das espécies em classes amplas de sinapses e para distintas formas de aprendizado.

A potenciação de longa duração apresenta as fases precoce e tardia

A LTP tem duas fases. Um trem de potenciais de ação produz uma fase que dura 1 a 3 horas, chamada de *LTP precoce*. Esse componente, que é a fase considerada até aqui, não requer nova síntese de proteínas, produção de AMPc ou ativação da PKA. Contudo, quatro ou mais trens de estimulação sináptica induzem uma LTP tardia, que dura até 24 horas; essa LTP tardia requer AMPc e PKA, assim como mudanças na transcrição gênica e síntese de novas proteínas (Figura 67-7).

Embora os mecanismos para a LTP precoce nas vias da colateral de Schaffer e das fibras musgosas sejam bastante diferentes, o mecanismo para a LTP tardia nessas duas vias parece similar. Em ambas, a LTP tardia recruta a via de sinalização por AMPc e PKA, que recruta a proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (CREB, de *AMPc response element binding protein*), um fator de transcrição, levando à síntese de novos RNAs mensageiros (mRNAs) e proteínas.

Como os mecanismos sinápticos diferem para a expressão da LTP precoce e tardia? Análise quântica (ver Capítulo 12) foi utilizada para examinar a transmissão sináptica entre um único neurônio de CA3 pré-sináptico e uma única célula de CA1 pós-sináptica (Figura 67-8).

Antes da LTP, um neurônio de CA3 geralmente forma apenas uma sinapse com um neurônio de CA1. Nessa sinapse, um potencial de ação pré-sináptico libera com baixa probabilidade uma única vesícula de neurotransmissor. Essa conexão fraca entre um único neurônio de CA3 e um único neurônio de CA1 significa que um grande número de neurônios de CA3 deve ser coativado para disparar um potencial de ação na célula pós-sináptica em

CA1. Após a indução da LTP precoce, a probabilidade de que um potencial de ação pré-sináptico libere uma vesícula é aumentada (Figura 67-8C).

A LTP tardia *vs.* LTP precoce

LTP tardia (4 trens de estímulos)

LTP precoce (1 trem)

PEPSc (% da linha de base)

Tempo (min)

B A LTP precoce não requer síntese proteica

Controle

Síntese proteica inibida (anisomicina)

PEPSc (% da linha de base)

Tempo (min)

C A LTP tardia requer síntese proteica

Controle

Síntese proteica inibida (anisomicina)

PEPSc (% da linha de base)

Tempo (min)

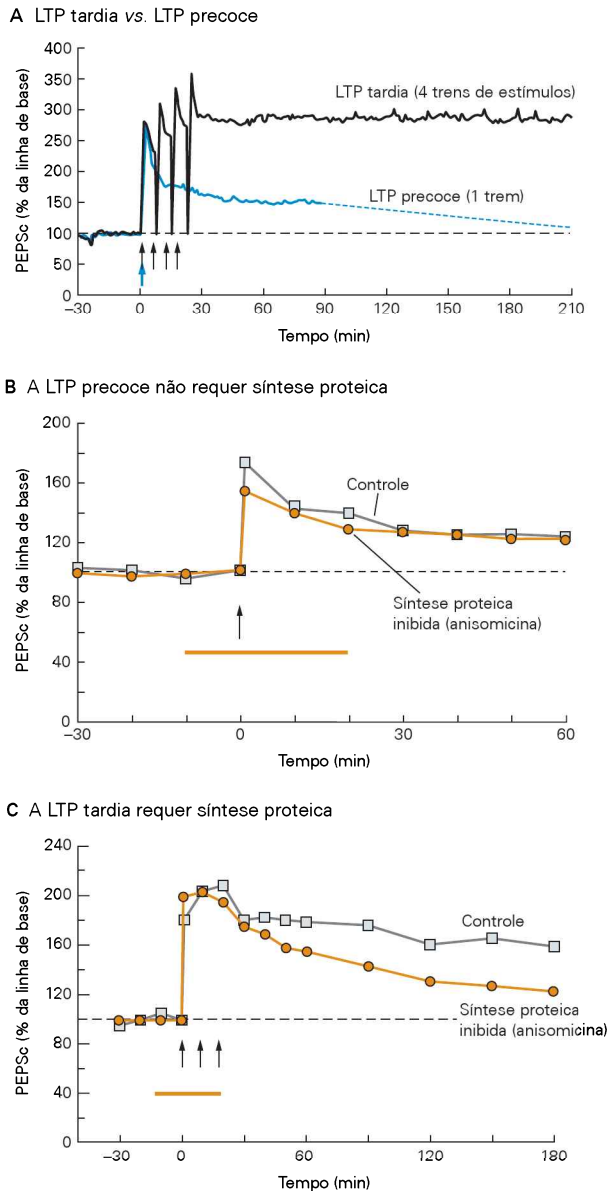



Figura 67-7 Fases precoce e tardia da potenciação de longa duração na região CA1 do hipocampo.

A. A LTP precoce é induzida por um único tétano de 100 Hz que dura 1 segundo. A LTP tardia é induzida por quatro tétanos aplicados com 10 minutos entre eles. A fase precoce da LTP do PEPSc dura apenas 1 a 2 horas, enquanto a LTP tardia dura mais de 8 horas (apenas as primeiras 3,5 horas são mostradas). (Reproduzida, com permissão, de Kandel, 2001.)

B. A LTP precoce, induzida por um tétano, não é bloqueada por anisomicina, um inibidor da síntese proteica. A barra indica a aplicação de anisomicina durante o protocolo de indução da LTP. (Reproduzida, com permissão, de Huang e Kandel, 1994.)

C. A LTP tardia, induzida por três trens de estímulos, é bloqueada por anisomicina. (Três ou quatro trens podem ser utilizados para induzir a LTP tardia.) (Reproduzida, com permissão, de Huang e Kandel, 1994.)

A indução da fase tardia da LTP pela aplicação direta de um análogo químico do AMPc muda drasticamente a resposta à estimulação sináptica. Nessas condições, um potencial de ação pré-sináptico determina um PEPS muito grande, pela liberação de múltiplos quanta de transmissor (Figura 67-8D). Uma vez que se acredita que cada sítio de liberação (zona ativa) no terminal pré-sináptico libere no máximo uma vesícula, de forma tudo-ou-nada, o aumento no número de quanta indica que a LTP tardia recruta novos sítios de liberação pré-sinápticos justapostos a novos agrupamentos de receptores de AMPA na membrana pós-sináptica. Além disso, a formação de novas sinapses requer nova síntese proteica, consistente com a ideia de que a LTP tardia envolva um processo de crescimento. Estudos de imagens

Figura 67-8 (Página ao lado) Análise quântica das fases precoce e tardia da potenciação de longa duração. (Reproduzida, com permissão, de Bolshakov et al., 1997.)

A. Quando uma única célula de CA3 pré-sináptica é estimulada para disparar um potencial de ação, ela produz uma pequena corrente excitatória pós-sináptica (CEPS) em uma célula de CA1 pós-sináptica, registrada em condições de fixação de voltagem. Quando a célula de CA3 é estimulada sucessivamente em uma frequência muita baixa para induzir LTP ou LTD, a CEPS varia de estímulo para estímulo. O estímulo ou evoca uma CEPS (um sucesso) ou não evoca qualquer resposta mensurável (uma falha). A amplitude dos sucessos é igual à da CEPS em miniatura, a resposta elementar ou do quanta.

B. Antes da LTP, a estimulação da célula pré-sináptica resulta em muitas falhas; a sinapse tem baixa probabilidade de liberar uma vesícula. A distribuição das amplitudes das CEPSs pode ser mostrada por duas curvas aproximadamente gaussianas, uma centrada na corrente zero (as falhas) e a outra centrada em –4 pA (as respostas com sucesso). Esses histogramas são consistentes com o tipo de sinapse ilustrada aqui, no qual uma única célula de CA3 estabelece uma única conexão sináptica com uma célula de CA1. Essa conexão tem uma única zona ativa, da qual uma única vesícula é liberada em uma forma tudo-ou-nada (falhas ou sucessos) em resposta aos sucessivos estímulos. A membrana pós-sináptica contém tanto receptores de NMDA quanto receptores de AMPA, sendo esses últimos responsáveis pela rápida CEPS em potenciais negativos.

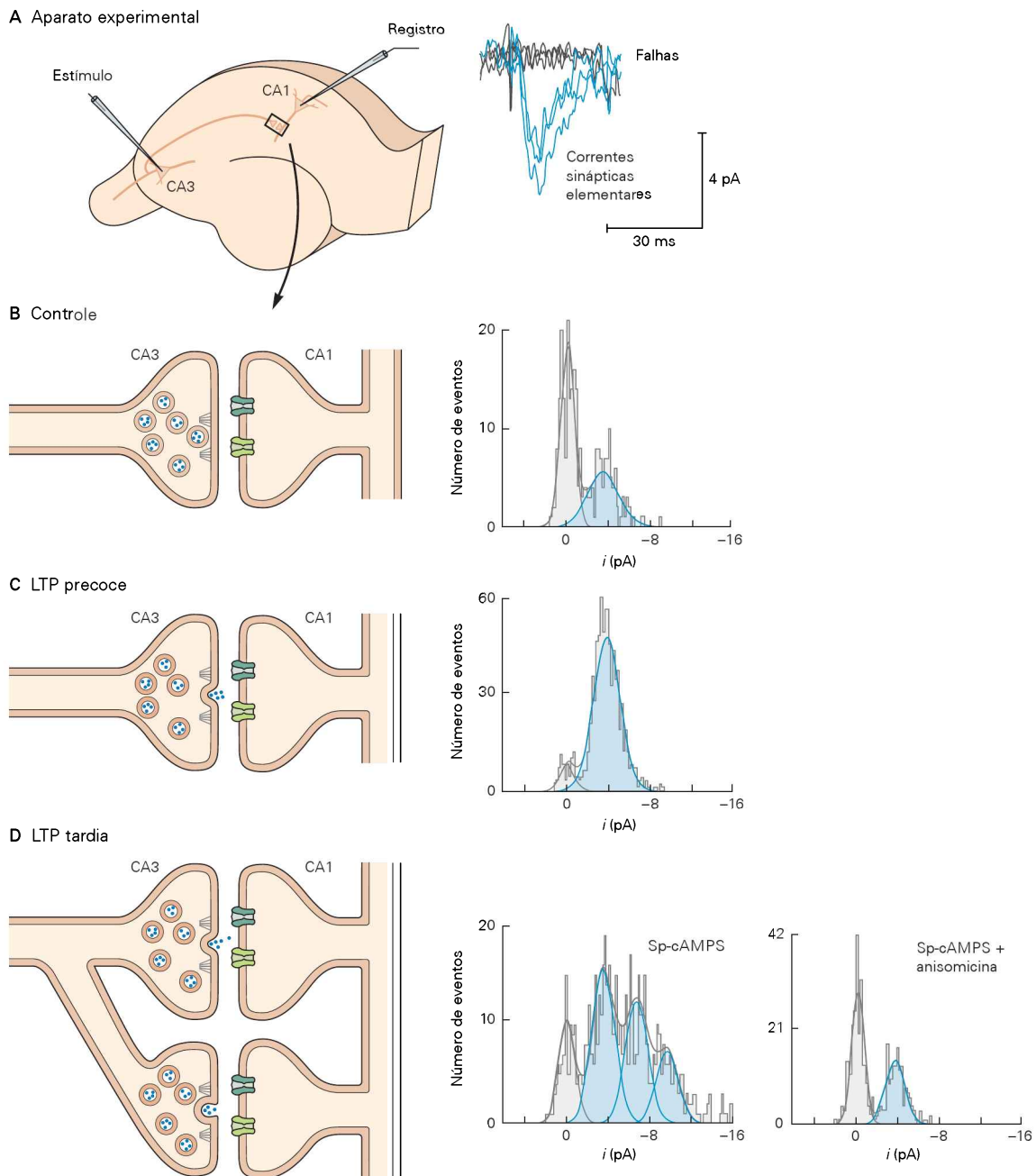
C. Uma vez que a LTP precoce tenha sido induzida, a probabilidade de liberação de transmissores aumenta de modo significativo, levando a uma redução na fração de falhas e a um aumento na fração de sucessos. O histograma das CEPSs é novamente ajustado para duas curvas gaussianas, consistente com a ideia de que ainda existe apenas um sítio de liberação, que libera no máximo uma única vesícula, mas agora com uma alta probabilidade de liberação. (Esse estudo examinou a LTP em sinapses não silenciosas, sob condições em que não foi observada a inserção de novos receptores de AMPA.)

D. Quando a LTP tardia é induzida pela aplicação prolongada de um análogo do cAMP permeável à membrana (Sp-cAMPS), a distribuição das respostas com sucesso não mais se ajusta a uma única curva gaussiana. Em vez disso, três ou quatro curvas gaussianas são observadas, sugerindo que um único potencial de ação pré-sináptico libere múltiplos quanta (vesículas sinápticas) de transmissor. Esses efeitos são bloqueados por anisomicina, um inibidor da síntese proteica. O aumento no número de quanta é consistente com o crescimento de novos sítios de transmissão sináptica entre os neurônios pré e pós-sinápticos. (**Sp-cAMPS**, diastereoisômero Sp do fosforotioato de adenosina cíclico, de *Sp-diastereomer of adenosine cyclic 3′-5′-phosphorothioate*.)

por microscopia óptica de neurônios vivos em fatias hipocampais fornecem evidências diretas de que a LTP induz a formação de novos espinhos dendríticos, sítios de novos sinais de entrada sinápticos excitatórios.

Como no caso da sensibilização do reflexo de retirada da brânquia na *Aplysia*, a LTP tardia na via da colateral de Schaffer é sinapse-específica. Quando dois conjuntos independentes de sinapses no mesmo neurônio de CA1 pós-sináptico são estimulados usando dois eletrodos espaçados por certa distância, a aplicação de quatro trens de estimulação tetânica a um conjunto de sinapses induz a LTP tardia apenas nas sinapses ativadas; a transmissão sináptica no segundo conjunto de sinapses não estimulado não é alterada. No entanto, Uwe Frey e Richard Morris descobriram que, se um único tétano é aplicado a um segundo conjunto de sinapses logo após os quatro tétanos terem sido aplicados ao primeiro conjunto, esse único trem é capaz de induzir a LTP tardia nas sinapses que ativa. Esse fenômeno é similar à captura sinapse-específica da facilitação de longa duração nas sinapses neuronais sensório-motoras da *Aplysia* (ver Capítulo 66). Nas sinapses das colaterais de Schaffer, o único tétano marca, de algum modo, as sinapses ativadas, permitindo a elas responder, ou capturar novas proteínas sintetizadas em resposta a sinais nas sinapses que receberam os quatro tétanos.

Como uns poucos breves trens de estimulação sináptica podem produzir tais aumentos de longa duração na transmissão sináptica? Estudos de Todd Sacktor mostra-

ram que a manutenção da LTP tardia depende de uma nova isoforma de PKC, denominada PKMζ (PKM zeta). A maioria das isoformas de PKC contém tanto um domínio regulador quanto um domínio catalítico (ver Capítulo 11). A ligação de diacilglicerol, fosfolipídeos e Ca^{2+} ao domínio regulador da PKC alivia sua ligação inibitória ao domínio catalítico, o qual fica livre para fosforilar seus substratos proteicos. Em contraste, a PKMζ não apresenta um domínio regulador, sendo ativa de modo constitutivo.

Normalmente, os níveis de PKMζ no hipocampo são baixos. A estimulação tetânica que induz a LTP leva a um aumento na síntese de PKMζ por meio da tradução aumentada de seu mRNA. Esse mRNA está presente nos dendritos do neurônio de CA1, habilitando sua tradução local para rapidamente alterar a eficácia sináptica. O bloqueio da PKMζ com um inibidor específico não bloqueia a LTP precoce, mas bloqueia a LTP tardia. Além disso, a aplicação do bloqueador da PKMζ diversas horas após o protocolo de indução da LTP pode reverter a LTP tardia após seu estabelecimento. Esse resultado indica que a manutenção da LTP tardia requer a atividade continuada e persistente da PKMζ, que leva ao aumento persistente da inserção de receptores de AMPA na membrana pós-sináptica (Figura 67-9).

A memória espacial depende da potenciação de longa duração hipocampal

A LTP é uma alteração induzida de modo experimental na eficácia sináptica, produzida por estimulação forte e direta de vias neurais. Essa forma de alteração sináptica ocorre fisiologicamente para o armazenamento da memória explícita? Se assim for, como ela afeta o processamento normal da informação para o armazenamento da memória no hipocampo?

Até agora, um grande número de abordagens experimentais tem mostrado que a inibição da LTP interfere com a memória espacial. Um teste de memória espacial utiliza um tanque preenchido com um fluido opaco (o labirinto aquático de Morris). Para escapar do líquido, um camundongo deve encontrar uma plataforma submersa abaixo da superfície de fluido, a qual está completamente escondida. O animal é largado de locais ao acaso ao redor do tanque e é por acaso que inicialmente encontra a plataforma. Contudo, em tentativas subsequentes, o camundongo rapidamente aprende a localizar a plataforma, e então lembra sua posição com base em dicas espaciais *contextuais* – marcas nas paredes da sala onde o tanque está localizado. Essa tarefa necessita do hipocampo. Em uma versão *não contextual* desse teste, a plataforma é colocada acima da superfície da água, ou marcada com uma bandeira, de modo que está visível, permitindo ao camundongo navegar diretamente para a plataforma, usando vias nervosas que não necessitam de um hipocampo intacto.

Quando os receptores de NMDA são bloqueados pela injeção intra-hipocampal de um antagonista farmacológico, o animal consegue encontrar a plataforma visível na versão não contextual da tarefa, mas não consegue lembrar a localização da plataforma escondida na versão contextual. Esses experimentos sugerem, então, que algum mecanismo envolvendo os receptores de NMDA no hipocampo, talvez a LTP, esteja envolvido no aprendizado espacial. Como visto anteriormente, os receptores de NMDA são necessários para a indução, mas não para a persistência ou manutenção da LTP. Do mesmo modo, a injeção de um bloqueador de receptor de NMDA no hipocampo *após* o animal ter aprendido uma tarefa de memória espacial não impede a evocação subsequente da memória para aquela tarefa.

Como também foi visto anteriormente, a PKMζ é necessária para a manutenção da LTP, mas não está envolvida em sua indução inicial. Todd Sacktor e colaboradores descobriram uma necessidade correspondente de PKMζ para a persistência da memória. Assim, a injeção de um inibidor farmacológico da PKMζ no hipocampo um dia após o animal ter sido treinado em uma tarefa espacial prejudica a memória para aquela tarefa.

Evidências mais diretas para a correlação da memória com a LTP vêm de experimentos com camundongos mutantes que apresentam alterações genéticas que interferem com a LTP. Uma mutação interessante é produzida pelo nocaute genético da subunidade NR1 do receptor de NMDA. Neurônios que não produzem essa subunidade não conseguem formar receptores de NMDA funcionais. Camundongos com um nocaute geral da subunidade morrem logo após o nascimento, mostrando a importância desses receptores para a função neural. Contudo, é possível gerar linhagens de camundongos mutantes em que o cancelamento do gene NR1 está restrito aos neurônios piramidais de CA1 do hipocampo, ocorrendo apenas 1 a 2 semanas após o nascimento (Quadro 67-1). Esses camundongos sobrevivem até a idade adulta e mostram uma falha na LTP na via das colaterais de Schaffer. Essa perturbação é altamente localizada. Ainda assim, os camundongos mutantes apresentam uma séria deficiência na memória espacial (Figura 67-12).

Embora talvez não seja surpreendente que a manipulação genética possa prejudicar a função neuronal, em alguns casos, alterações genéticas podem, na verdade, facilitar tanto a LTP hipocampal quanto o aprendizado e a memória espaciais. Um dos primeiros exemplos de tal facilitação vem do estudo de um camundongo mutante com alta expressão da subunidade NR2B do receptor de NMDA. Essa subunidade costuma estar presente nos estágios iniciais do desenvolvimento, mas tem sua expressão diminuída em sinapses hipocampais de animais adultos. Os receptores que incorporam essa subunidade permitem maior influxo de Ca^{2+} que aqueles que não têm tal subunidade. Em camundongos mutantes com alta expressão da subunidade NR2B, a LTP é aumentada, presumivelmente devido ao maior influxo de Ca^{2+}. É importante observar que o aprendizado e a memória para diversas tarefas diferentes também são facilitados (Figura 67-13).

Uma preocupação a respeito dos nocautes gênicos ou da expressão de transgenes é que tais mutações poderiam levar a anormalidades sutis durante o desenvolvimento. Ou seja, alterações na LTP ou na memória espacial nos animais mutantes poderiam ser o resultado de uma alteração no início do desenvolvimento nos circuitos hipocampais e não de uma alteração nos mecanismos básicos da LTP. Essa possibilidade pode ser investigada pelo "acionamento" e "desligamento" reversível de um transgene que interfere com a LTP (ver Quadro 67-1).

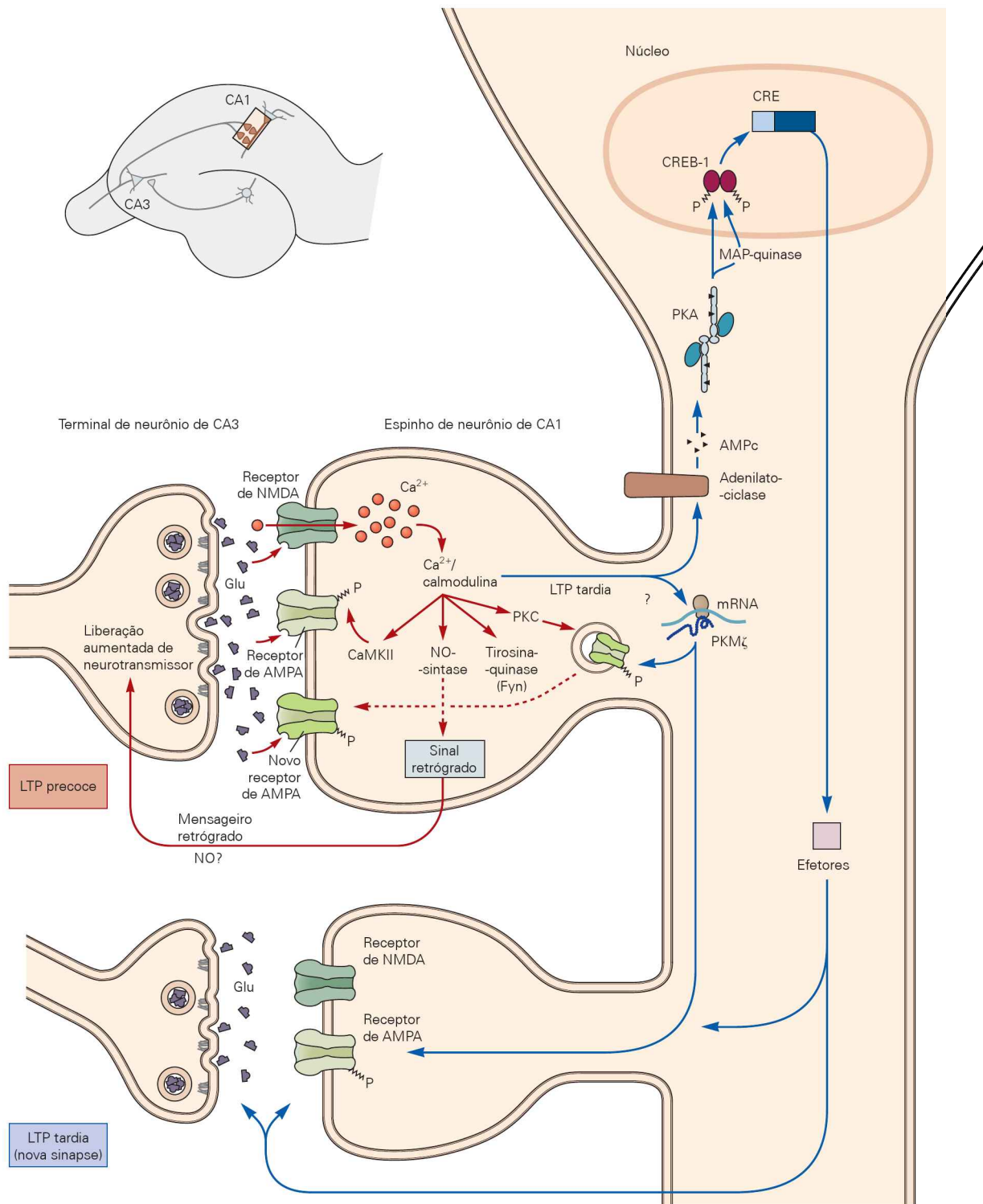



Figura 67-9 Um modelo para os mecanismos moleculares das fases precoce e tardia da potenciação de longa duração. Um único tétano induz a LTP precoce ativando receptores de NMDA, disparando o influxo de Ca^{2+} na célula pós-sináptica e a ativação de um conjunto de segundos mensageiros. Com tétanos repetidos, o influxo de Ca^{2+} também recruta uma adenilato-ciclase, que gera AMPc, o qual ativa a PKA. Isso leva à ativação da MAP-quinase, que é translocada ao núcleo, onde fosforila CREB-1. CREB-1, por sua vez, ativa a transcrição de alvos (contendo o elemento CRE) que, acredita-se, leva ao crescimento de novas conexões sinápticas. A estimulação repetida também ativa a tradução, nos dendritos, do mRNA que codifica a PKMζ, uma isoforma constitutivamente ativa da PKC. Isso leva a um aumento de longa duração no número de receptores de AMPA na membrana pós-sináptica. Acredita-se que um sinal retrógrado, talvez o NO, difunda-se da célula pós-sináptica para o terminal pré-sináptico, aumentando a liberação de transmissor.

Quadro 67-1 Restrição do nocaute gênico e regulação da expressão transgênica

A análise biológica do aprendizado requer o estabelecimento de uma relação causal entre moléculas específicas e o aprendizado. No passado, essa relação era difícil de demonstrar em mamíferos, mas agora ela pode ser estudada com sucesso em camundongos, tanto pelo uso de transgenes quanto pelo uso de nocaute gênico.

Com o nocaute gênico, a remoção de um gene específico é induzida em células-tronco embrionárias por meio de recombinação homóloga (ver Figura 3-8). Experimentos utilizando transgenes e nocaute gênico tornaram possível examinar a relação dos receptores de NMDA e de diferentes proteínas-quinase ativadas por vias de segundos mensageiros com a LTP no hipocampo e com o aprendizado espacial.

O nocaute gênico convencional é amplo, isto é, os animais herdam o material genético sem o gene em questão em todos os tipos celulares. A remoção genética global pode causar defeitos no desenvolvimento que interferem, mais tarde, no funcionamento de circuitos neurais importantes para o armazenamento da memória. Como resultado, a interpretação de resultados de experimentos usando nocaute gênico convencional incorre em dois tipos de problemas.

Primeiro, com frequência é difícil excluir a possibilidade de que fenótipos anormais observados em animais maduros resultem direta ou indiretamente de um defeito no desenvolvimento, em vez de ocorrerem devido a um papel ativo e específico do gene no aprendizado e na memória. Em segundo lugar, o nocaute gênico global torna difícil atribuir fenótipos anormais a determinado tipo celular ou a uma região específica no encéfalo.

Controle regional da expressão gênica

Para aprimorar a utilização da tecnologia de nocaute gênico, foram desenvolvidos métodos que restringem o nocaute a células em um tecido específico ou a pontos específicos do desenvolvimento de um animal. Um método de restrição regional utiliza o sistema *Cre/loxP*. O *Cre/loxP* é um sistema de recombinação específico para certos sítios, derivado do fago P1, no qual a enzima Cre-recombinase do fago catalisa a recombinação entre sequências de reconhecimento *loxP*, com 34 pb, as quais normalmente não estão presentes em genomas animais.

As sequências *loxP* podem ser inseridas no genoma de células-tronco embrionárias por recombinação homóloga, de modo que flanqueiam um ou mais éxons de um gene de interesse (chamado de gene *floxado*). Quando as células-tronco são injetadas em um embrião, pode ser criado um camundongo no qual o gene de interesse está floxado, mas ainda assim funcional em todas as células do animal.

Uma segunda linhagem de camundongos transgênicos pode então ser gerada, expressando Cre-recombinase sob controle de uma sequência promotora neural, normalmente expressa em uma região encefálica restrita. Fazendo-se cruzamentos entre a linhagem transgênica Cre e a linhagem de camundongos com o gene de interesse floxado, o gene será inativado apenas naquelas células que expressam o transgene Cre (Figura 67-10).

No exemplo mostrado na Figura 67-10, o gene que codifica a subunidade NR1 (ou GluN1) do receptor glutamatérgico de NMDA foi flanqueado com elementos *loxP* e, então, cruzado com uma linhagem de camundongos expressando Cre-recombinase sob controle do promotor de *CaMKII*, que costuma ser expresso em neurônios do prosencéfalo. Nessa linhagem em particular, a expressão foi afortunadamente limitada à região CA1 do hipocampo, resultando na inativação seletiva da subunidade NR1 nessa região encefálica. Uma vez que o promotor de *CaMKII* apenas ativa a transcrição gênica no período pós-natal, alterações precoces no desenvolvimento são minimizadas por essa estratégia.

Controle temporal da expressão gênica

Além da restrição regional da expressão gênica, a utilização efetiva de camundongos geneticamente modificados requer controle sobre o momento em que a expressão gênica ocorre. A capacidade de "ligar" e "desligar" um transgene confere ao investigador um grau adicional de flexibilidade e pode excluir a possibilidade de que qualquer anormalidade observada no fenótipo de animal maduro seja o resultado de um defeito produzido pelo transgene durante o desenvolvimento. Isso pode ser feito em camundongos, construindo-se um gene cuja expressão possa ser acionada ou inibida pelo uso de uma substância.

Inicia-se criando duas linhagens de camundongos. Uma linhagem é portadora de determinado transgene, por exemplo, *CaMKIIα-Asp286*, uma forma mutante do gene *CaMKIIα*, que codifica uma quinase constitutivamente ativa. Em vez de ser ligado a seu promotor normal, o transgene é ligado ao promotor *tetO*, que costuma ser encontrado apenas em bactérias (Figura 67-11).

Esse promotor não pode, *per se*, acionar o gene. Ele precisa ser ativado por um regulador transcricional específico. Assim, a segunda linhagem de camundongos expressa um segundo transgene, que codifica um fator transcricional híbrido, o transativador da tetraciclina (tAT), que reconhece e se liga ao promotor *tetO.* A expressão do tAT fica, então, sob controle de um promotor que é específico para uma região, como o promotor do gene *CaMKIIα*.

Quando as duas linhagens de camundongos são cruzadas, parte da prole carregará ambos os transgenes. Nesses camundongos, o tAT liga-se ao promotor *tetO* e ativa o gene mutado *CaMKIIα*. Essa mutação causa anormalidades na LTP (ver Figura 67-14).

Contudo, quando o antibiótico doxiciclina (similar à tetraciclina) é administrado, ele se liga ao fator transcricional tAT, que então sofre uma alteração conformacional que causa seu desligamento do promotor. Na presença do antibiótico, as células param de expressar a CaMKIIα-Asp286, e a LTP volta a ocorrer normalmente, demonstrando que o transgene exerce seu efeito perturbando a sinalização no encéfalo adulto, e não interferindo no desenvolvimento neural.

Pode-se também gerar camundongos que expressem uma forma mutante do tAT, chamada de tAT reverso (rtAT). Esse transativador não se liga ao *tetO*, a menos que se administre doxiciclina ao animal. Nesse caso, o transgene está sempre "desligado", a não ser que a substância seja administrada.

A Restrição regional da expressão gênica

CA1
CA3
Subunidade
loxP NR1 loxP
Subunidade
loxP NR1 loxP

Camundongo transgênico da linhagem 1:
Homozigoto para o gene floxado que codifica a subunidade NR1 do receptor glutamatérgico do tipo NMDA

CA1
CA3
Cre-recombinase
CaMKII p

Camundongo transgênico da linhagem 2:
O gene *Cre* é controlado pelo promotor do gene *CaMK*IIα; a Cre-recombinase é expressa em níveis suficientes de modo seletivo nas células de CA1

Na região CA1, a Cre-recombinase remove os genes flanqueados por sítios *lox*

Neurônio de CA1

CA1
CA3
loxP Subunidade loxP
NR1
loxP
Ausência de receptores de NMDA

Prole

A recombinação não ocorre nas demais células do camundongo, pois a Cre-recombinase não é expressa

Neurônio de CA3

Subunidade
loxP NR1 loxP
Receptores de NMDA normais

B A ação da Cre-recombinase é restrita à região CA1

Tipo selvagem

Mutante

CA1
CA3
GD

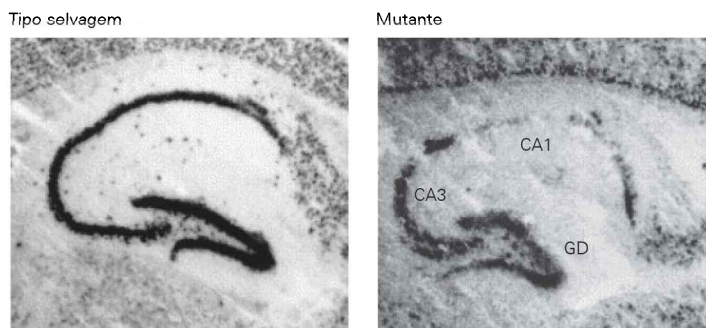



Figura 67-10 Sistema *Cre/loxP* para nocaute gênico.
A. Uma linhagem de camundongos é criada, na qual o gene que codifica a subunidade NR1 do receptor de NMDA é flanqueado por elementos genéticos *loxP* (linhagem 1 de camundongos transgênicos). Esses camundongos, chamados de "floxados NR1", são então cruzados com uma segunda linhagem de camundongos, nos quais um transgene que codifica a Cre-recombinase está sob controle de um promotor transcricional específico para um tipo celular ou para um tecido (linhagem 2 de camundongos transgênicos). Nesse exemplo, o promotor do gene *CaMKIIα* é utilizado para acionar a expressão do gene *Cre*. Na prole que é homozigota para o gene floxado e que carrega o transgene da Cre-recombinase, o gene floxado será removido por recombinação *loxP* mediada por *Cre* apenas no(s) tipo(s) celular(es) no(s) qual(is) o promotor que aciona a expressão de *Cre* estiver ativo.
B. Hibridização *in situ* é utilizada para detectar mRNA para a subunidade NR1 em fatias hipocampais de camundongos do tipo selvagem e mutantes, que contêm dois alelos NR1 "floxados" e expressam a Cre-recombinase sob controle do promotor do gene *CaMKIIα*. Observa-se que a expressão de mRNA para NR1 (**coloração escura**) está muito reduzida na região CA1 do hipocampo, mas continua normal em CA3 e no giro denteado (**GD**). (Reproduzida, com permissão, de Tsien, Huerta e Tonegawa, 1996.)

Continua

Quadro 67-1 *Continuação*

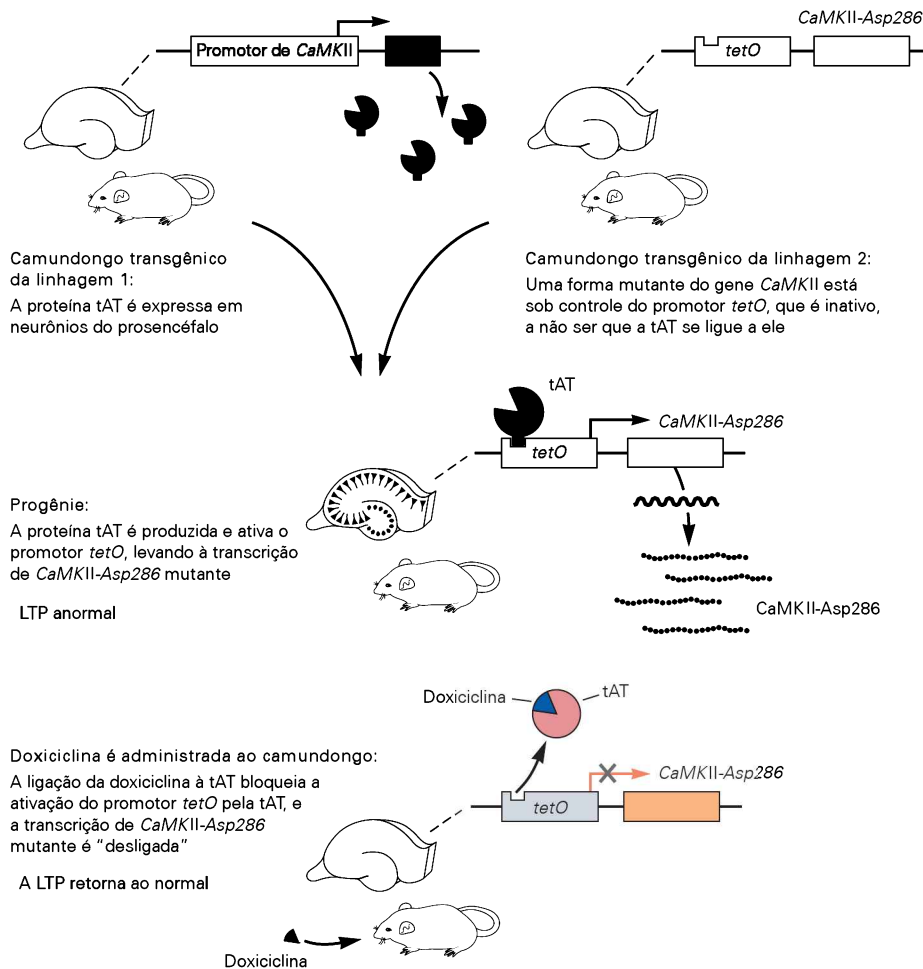



Figura 67-11 Sistema tetraciclina para a regulação temporal e espacial da expressão transgênica. Duas linhagens independentes de camundongos transgênicos são criadas. Uma linhagem expressa, sob controle do promotor de *CaMKIIα*, o transativador da tetraciclina (tAT), uma proteína criada por engenharia genética, que incorpora um fator transcricional bacteriano que reconhece o óperon *tetO* bacteriano. A segunda linhagem contém um transgene de interesse, aqui codificando uma forma constitutivamente ativa da CaMKII (*CaMKII-Asp286*) – que torna essa quinase persistentemente ativa, mesmo na ausência de Ca^{2+} – e cuja expressão está sob controle do *tetO*. Quando as duas linhagens são cruzadas, a prole expressa a proteína tAT, em um padrão restrito ao prosencéfalo. Quando a proteína tAT se ligar ao *tetO*, ativará a transcrição do gene de interesse a jusante. Se tetraciclina (ou doxiciclina) é administrada à prole, esse antibiótico liga-se à proteína tAT, causando uma alteração conformacional que faz essa proteína se desligar do *tetO*, bloqueando a expressão do transgene. Assim, os camundongos expressarão a CaMKII-Asp286 no prosencéfalo, e essa expressão pode ser inativada pela administração de doxiciclina. (Reproduzida, com permissão, de Mayford et al., 1996.)

A expressão gênica reversível foi utilizada para investigar o papel da enzima CaMKII, cuja função na LTP foi discutida anteriormente. Após uma breve exposição ao Ca^{2+}, a CaMKII pode ser convertida em uma forma independente de Ca^{2+} por meio de sua autofosforilação no resíduo de treonina 286 (Thr286). Essa capacidade de se tornar persistentemente ativa em resposta a um estímulo transitório de Ca^{2+} levou à sugestão de que a CaMKII poderia atuar como um interruptor molecular simples na manutenção da memória. Mutações na Thr286, em que é colocado, no lugar desse resíduo de treonina, um resíduo de aspartato, negativamente carregado, mimetizam o efeito da autofosforilação na Thr286 e convertem a CaMKII em uma forma independente de Ca^{2+}.

A expressão transgênica dessa mutação dominante da CaMKII (CaMKII-Asp286) resulta em uma mudança sistemática na relação entre a frequência da estimulação durante um tétano e a alteração na eficácia (força) sináptica durante a plasticidade de longa duração. Nos camundongos transgênicos, uma estimulação tetânica de frequência

A Potenciação de longa duração

B Aprendizado no labirinto aquático de Morris

C Teste da memória

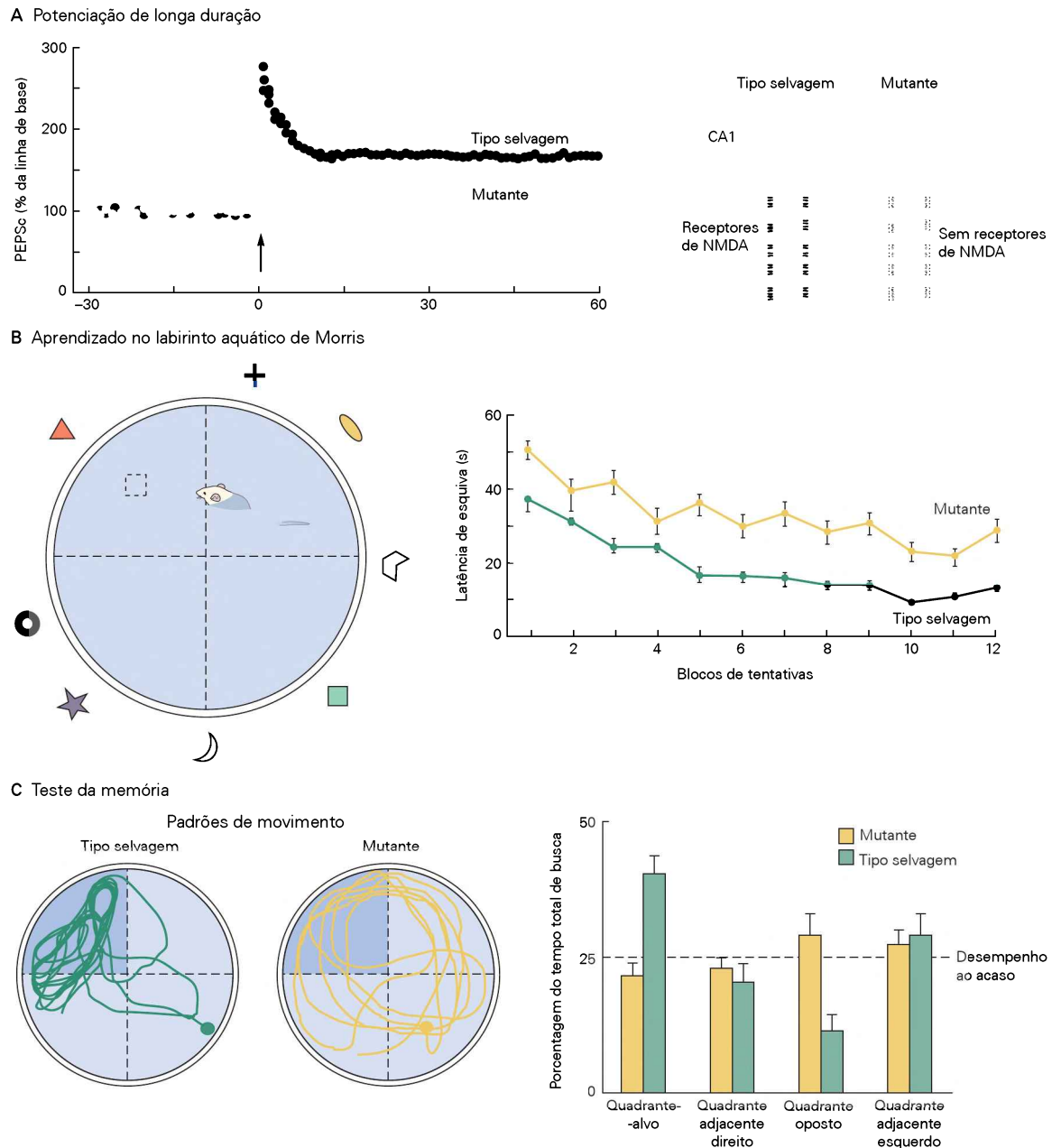



Figura 67-12 A potenciação de longa duração e o aprendizado e a memória espaciais são prejudicados em camundongos que não apresentam o receptor de NMDA na região CA1 do hipocampo. (Reproduzida, com permissão, de Tsien, Huerta e Tonegawa, 1996.)

A. A LTP é abolida em camundongos nos quais o receptor de NMDA é removido de modo seletivo dos neurônios piramidais de CA1 por nocaute do gene da subunidade NR1. PEPSs de campo (PEPSc) são registrados em resposta à estimulação de colaterais de Schaffer. Uma estimulação tetânica de 100 Hz durante 1 segundo (**seta**) causa uma forte potenciação nos camundongos selvagens, mas falha em induzir a LTP nos camundongos nocaute para o receptor de NMDA (mutantes).

B. Camundongos que não apresentam o receptor de NMDA em neurônios piramidais de CA1 apresentam prejuízo na memória espacial. Uma plataforma (**linha tracejada**) está submersa em um fluido opaco, dentro de um tanque circular (o labirinto aquático de Morris). Para evitar permanecer na água, o camundongo deve encontrar a plataforma, usando dicas espaciais (contextuais) nas paredes que cercam o tanque, e subir nela. O gráfico mostra as latências de esquiva (o tempo necessário para o camundongo encontrar a plataforma escondida) em tentativas sucessivas. Os camundongos mutantes apresentam maior latência de esquiva em cada bloco de tentativas (quatro tentativas por dia) do que os camundongos do tipo selvagem. Além disso, os camundongos mutantes não alcançam, após 12 dias de treino, um desempenho ótimo, como aquele obtido pelos camundongos do grupo-controle, embora apresentem certa melhora no desempenho com o treino.

C. Após os camundongos serem treinados no labirinto de Morris, a plataforma é removida. Nesse teste, os camundongos do tipo selvagem passam um tempo muito maior no quadrante que anteriormente continha a plataforma (o quadrante-alvo), indicando que lembram a localização da plataforma. Camundongos mutantes passam um período similar (25%) em todos os quadrantes, isto é, apresentam um desempenho ao acaso, indicando memória deficiente.

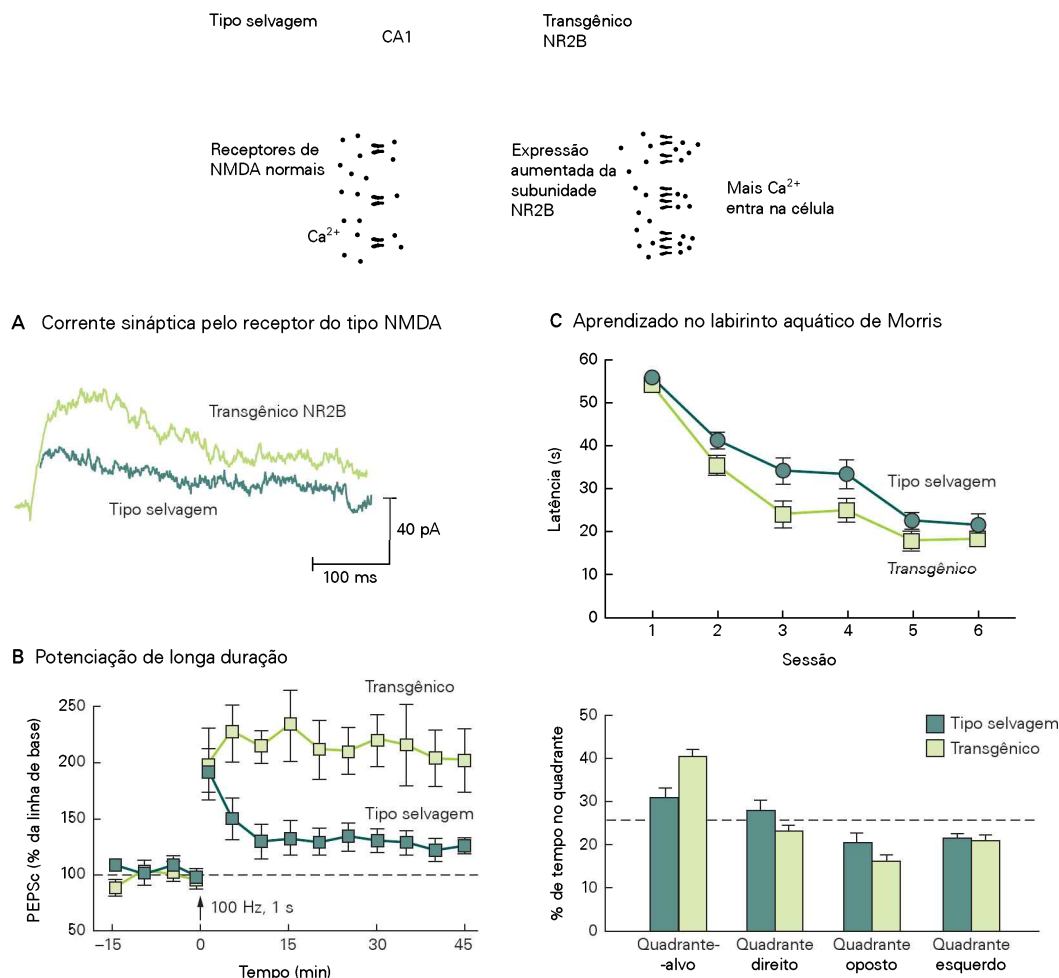



Figura 67-13 Aprendizado e memória são aumentados em camundongos que expressam grande quantidade da subunidade NR2B do receptor glutamatérgico de NMDA. (Reproduzida, com permissão, de Tang et al., 1999.)

A. A amplitude da corrente gerada pelos receptores de NMDA em resposta a um breve pulso de glutamato é aumentada e seu curso temporal é prolongado em neurônios hipocampais obtidos de camundongos que contêm um transgene que expressa níveis elevados da subunidade NR2B, em comparação com camundongos do tipo selvagem.

B. A LTP produzida pela estimulação tetânica das sinapses das colaterais de Schaffer é maior nos camundongos transgênicos do que nos do tipo selvagem.

C. O aprendizado espacial é melhorado nos camundongos transgênicos, como demonstrado no **gráfico superior**. A taxa de aprendizado em um labirinto aquático de Morris (a redução na latência para encontrar a plataforma escondida ou latência de esquiva) é acelerada nos camundongos transgênicos em comparação com os do tipo selvagem. A memória espacial também está aumentada nos camundongos transgênicos, como demonstrado no teste (**gráfico inferior**). Eles passam mais tempo no quadrante-alvo, que previamente continha a plataforma escondida, do que os camundongos do tipo selvagem (ver Figura 67-12C).

intermediária de 10 Hz (que normalmente induz pequeno grau de LTP) induz uma depressão de longa duração na transmissão sináptica na via da colateral de Schaffer (Figura 67-14A). Em contrapartida, a LTP na via da colateral de Schaffer em resposta a um tétano de 100 Hz não é alterada. O defeito na plasticidade sináptica com estimulação de frequência intermediária está associado com uma incapacidade do camundongo mutante de lembrar tarefas espaciais (Figura 67-14C). No entanto, as deficiências na LTP e na memória espacial podem ser completamente superadas quando o gene mutante é "desligado" no adulto, mostrando, assim, que o defeito na memória não se deve a uma anormalidade no desenvolvimento (Figura 67-14).

Esses vários experimentos utilizando nocautes restritos, expressão aumentada do receptor de NMDA e superexpressão regulada da CaMKII-Asp286 tornam claro que as vias moleculares importantes para a LTP na via das colaterais de Schaffer também são necessárias para a memória espacial. Contudo, os neurônios de CA1, além de receberem sinais de entrada através das colaterais de Schaffer, também recebem sinais de entrada excitatórios do córtex entorrinal. A plasticidade sináptica das aferências do entorrinal para CA1 também contribui para o aprendizado e a memória espacial. O canal de cátions ativado por hiperpolarização HCN1 apresenta forte expressão nos dendritos mais distais dos neurônios de CA1, sítio dos sinais de

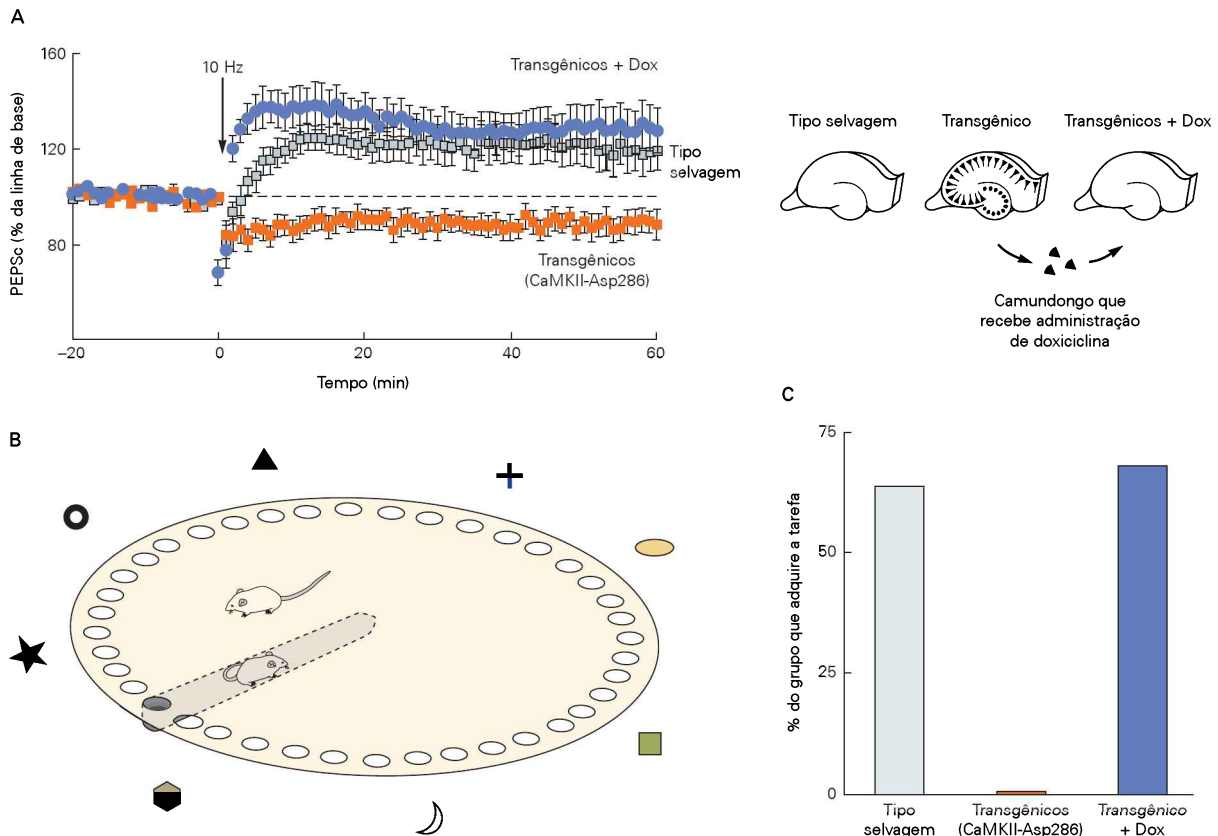



Figura 67-14 Déficits na potenciação de longa duração e na memória espacial devidos a um transgene são revertidos. (Reproduzida, com permissão, de Mayford et al., 1996.)

A. Um déficit na LTP é observado em fatias hipocampais de camundongos transgênicos que expressam maior quantidade de uma forma constitutivamente ativa da CaMKII, a CaMKII-Asp286. A expressão dessa quinase está sob controle de *tetO* e do fator de transcrição tAT (ver Quadro 67-1). Os grupos de camundongos testados foram: camundongos transgênicos que receberam administração de doxiciclina (Dox), que bloqueia a expressão da quinase; camundongos transgênicos que não receberam doxiciclina, nos quais a quinase é expressa; e camundongos do tipo selvagem que receberam ou não doxiciclina. Nos camundongos do tipo selvagem, um tétano de 10 Hz induz a LTP, e a doxiciclina não tem efeito (dados não mostrados). Nos camundongos transgênicos, o tétano falha na indução da LTP, causando uma leve depressão sináptica. Nos camundongos transgênicos que receberam doxiciclina, o déficit na LTP é revertido.

B. O efeito da quinase sobre a memória espacial foi testado no labirinto de Barnes. Este consiste em uma plataforma com 40 buracos, um dos quais leva a um túnel de escape, que permite que o camundongo deixe a plataforma. O animal é colocado no centro da plataforma. Camundongos não gostam de espaços abertos e iluminados, de modo que tentam escapar da plataforma, procurando o buraco que leva ao túnel de escape. O modo mais eficiente de aprender e lembrar a localização desse buraco (e a única maneira de alcançar o critério estabelecido para essa tarefa pelo pesquisador) é pela utilização de marcas distintas nas quatro paredes como dicas para a memória espacial dependente do hipocampo.

C. Camundongos transgênicos que expressam a quinase CaMKII-Asp286 e que recebem doxiciclina apresentam desempenho tão bom quanto os do tipo selvagem no aprendizado do labirinto de Barnes (cerca de 65% dos animais aprendem a tarefa), enquanto camundongos transgênicos que não recebem doxiciclina (nos quais a quinase é expressa em altas quantidades) não aprendem a tarefa.

entrada entorrinais. Esses canais estão parcialmente abertos no potencial de repouso, o que diminui a resistência da membrana (R_m) do dendrito. Isso reduz o tamanho do PEPS em resposta a uma dada corrente sináptica excitatória ($\Delta V_{PEPS} = I_{PEPS} \times R_m$) e diminui a constante de tempo da membrana ($\tau_m = R_m \times C_m$). O efeito resultante é uma redução na integração espacial e temporal dos PEPSs na via perfurante.

Camundongos que não têm a subunidade HCN1 mostram marcante aumento da somação temporal dos PEPSs nos dendritos distais em resposta a um tétano, devido ao aumento na constante de tempo da membrana. Isso contribui para um maior aumento na magnitude da LTP nas sinapses da via perfurante. Em contraste, os mesmos camundongos mostram relativamente pouca alteração nos PEPSs ou na LTP nas sinapses das colaterais de Schaffer, as quais são estabelecidas em regiões mais proximais dos dendritos de CA1, onde a expressão de HCN1 é relativamente modesta. Importante ainda, esses camundongos mutantes se tornam mais espertos, mostrando taxa acelerada de aprendizado para encontrar uma plataforma escondida no labirinto de Morris, em relação a seus irmãos que expressam níveis normais de HCN1. Tais experimentos apoiam a ideia de que a LTP nas sinapses mais distais da via perfurante com os neurônios de CA1 também contribua para o aprendizado e a memória espaciais.

Os experimentos precedentes demonstraram que um amplo espectro de manipulações farmacológicas e genéticas que alteram a LTP se correlaciona com mudanças no aprendizado e na memória espaciais. Contudo, tais resultados não demonstram uma associação real e direta entre o aprendizado e a memória espacial e uma maior eficácia da transmissão sináptica hipocampal. Mark Bear e colaboradores investigaram essa questão monitorando a eficácia da transmissão sináptica nas sinapses das colaterais de Schaffer em CA1 *in vivo* em ratos, utilizando um conjunto de eletrodos de registro extracelulares.

Registros da força sináptica foram feitos enquanto os ratos eram treinados para evitar um lado de uma caixa onde era administrado um choque nas patas. Esses experimentos mostraram que, após o treino, há um aumento pequeno, mas significativo, na amplitude da transmissão sináptica em um subconjunto de eletrodos de registro. Importante notar que, nos sítios monitorados pelos eletrodos onde o aumento era maior, a LTP induzida por uma estimulação tetânica através de um eletrodo independente era diminuída. Esse resultado implica que o aumento na transmissão sináptica após um treino espacial é, na verdade, causado pela indução da LTP; como a quantidade de LTP em uma dada sinapse é finita, a indução prévia da LTP durante o aprendizado oclui a indução subsequente da LTP por estimulação elétrica. Esse efeito é semelhante à oclusão da LTP na amígdala durante o medo condicionado, como discutido no Capítulo 66.

Um mapa espacial do mundo externo é formado no hipocampo

Em 1971, John O'Keefe e John Dostrovsky fizeram a notável descoberta de que, em ratos, o hipocampo contém um mapa cognitivo do ambiente espacial onde o animal se move. A familiaridade de um animal com determinado ambiente é representada no hipocampo pelo padrão de disparos de populações de células piramidais, chamadas de *células de lugar*, nas regiões CA3 e CA1. Uma célula de lugar dispara quando o animal entra em certa localização em determinado ambiente, o *campo de lugar* da célula (Figura 67-15). A população de campos de lugar especifica o ambiente. Quando o animal entra em um novo ambiente, novos campos de lugar são estabelecidos dentro de minutos, sendo estáveis por semanas a meses. Assim, se for registrada a atividade elétrica de certo número de células de lugar, é possível determinar onde o animal está em seu ambiente. Desse modo, acredita-se que o hipocampo constitua um mapa cognitivo do ambiente que cerca o animal.

A demonstração das células de lugar por O'Keefe forneceu a primeira evidência para uma representação neural do ambiente, que permite que o animal se mova delibe-

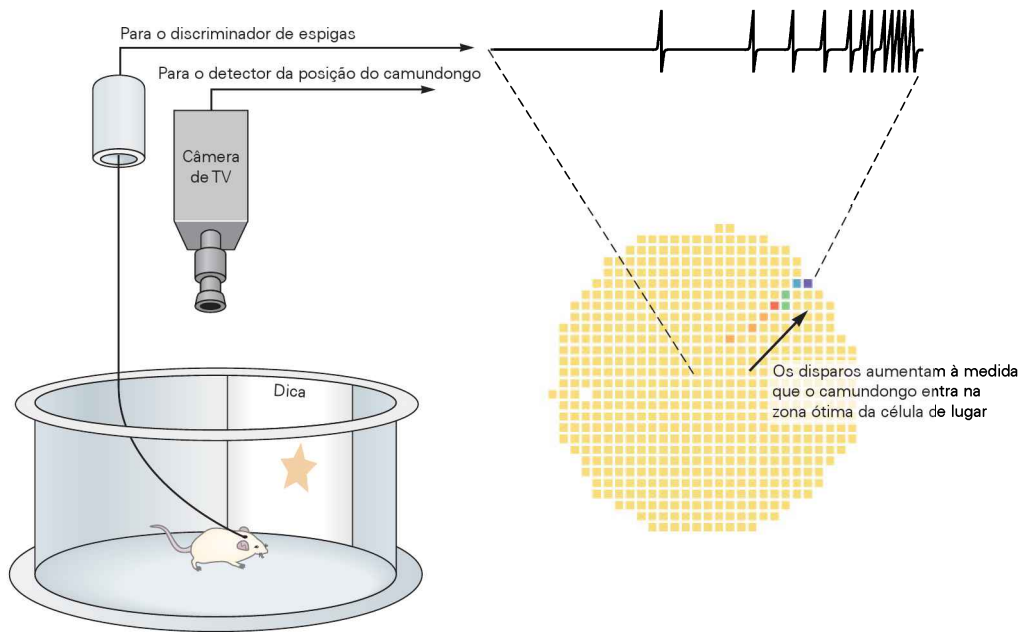



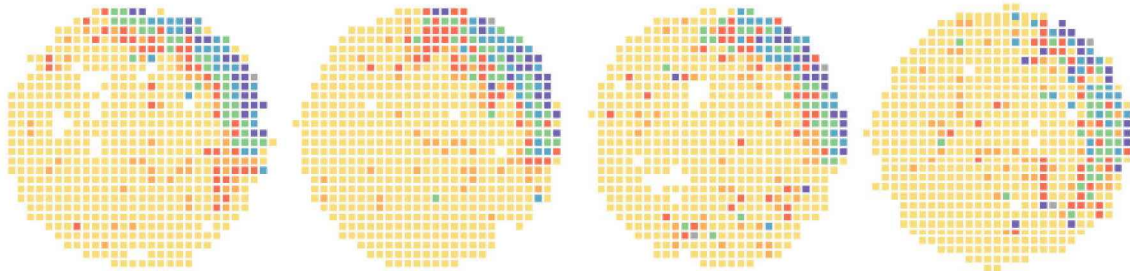
Figura 67-15 Os padrões de disparo de células piramidais no hipocampo criam uma representação interna da localização do animal no local onde ele se encontra. Eletrodos implantados no hipocampo de um camundongo são conectados a um cabo de registro, que, por sua vez, é conectado a um amplificador que se conecta a um programa de discriminação de espigas (potenciais de ação) em um computador. O camundongo é colocado em um cilindro sobre o qual está uma câmera, que transmite as imagens para um aparelho que detecta a posição do camundongo. O cilindro também contém uma dica visual para orientar o animal. Potenciais de ação em neurônios piramidais individuais do hipocampo (células de lugar) são detectados pelo programa de discriminação de espigas. A taxa de disparos de cada célula é, então, colocada em uma representação em função da localização do animal no cilindro. Essa informação é visualizada como um mapa bidimensional de taxas de disparo codificadas por cores para aquela célula, a partir do qual é possível determinar o campo de lugar da célula. *Pixels* nas cores **amarela**, **cor de laranja**, **vermelha**, **verde**, **azul** e **púrpura** mostram regiões com taxas de disparo progressivamente maiores. O campo de lugar é a localização no espaço que determina maior taxa de disparos nessa célula. (Adaptada, com permissão, de Muller, Kubie e Ranck, 1987.)

radamente no mundo. A ideia de um mapa cognitivo foi prevista anteriormente pelo psicólogo cognitivo Edward Tolman. Ele propôs que, em algum lugar no encéfalo, deve haver uma representação do ambiente. Esse mapa cognitivo não é topográfico ou egocêntrico em sua organização, como os mapas para o tato ou a visão na superfície do córtex cerebral. Em vez disso, o mapa é alocêntrico (ou geocêntrico); ele é fixado usando como referência um ponto no mundo externo.

Como é formado o mapa espacial? Que tipo de informação espacial é transmitida pelas conexões aferentes às células de lugar hipocampais? Em 2005, Edvard e May-Britt Moser e colaboradores na Noruega descobriram que neurônios no córtex entorrinal medial, cujos axônios formam a via perfurante para o hipocampo, mapeiam o espaço de uma forma muito diferente das células de lugar do hipocampo. Em vez de dispararem quando o animal está em uma localização única, como as células de lugar, os neurônios entorrinais, chamados de *células de grade* (*grid cells*), disparam sempre que o animal estiver em qualquer de diversas posições regularmente espaçadas, formando uma matriz triangular semelhante a uma grade. Essa grade permite ao animal localizar seu corpo dentro de um sistema de coordenadas externas do tipo cartesiano, que é independente do contexto, de sinais do ambiente ou de marcas específicas. A informação espacial dessa grade transmitida por sinais de entrada entorrinais é transformada dentro do hipocampo em localizações espaciais únicas, representadas pelos disparos das células de lugar.

Uma vez que o padrão de disparos de uma população de neurônios hipocampais é estabelecido para um dado ambiente, de que modo ele é mantido? Como as células de lugar são os mesmos neurônios piramidais hipocampais que podem apresentar LTP experimental, uma questão natural é se a LTP é importante. Essa questão foi investigada em experimentos utilizando camundongos nos quais a LTP estava prejudicada.

Surpreendentemente, nos camundongos que não apresentam a subunidade NR1 do receptor de NMDA, os neurônios piramidais hipocampais ainda disparam em campos de lugar, a despeito de a LTP estar bloqueada. Assim, essa forma de LTP não é necessária para a transformação de informação sensorial espacial em campos de lugar. No entanto, os campos de lugar dos neurônios hipocampais nos camundongos mutantes são maiores e apresentam contornos indistintos quando comparados com aqueles dos animais normais. Em um segundo experimento com camundongos mutantes, a LTP tardia e a memória espacial de longa duração foram perturbadas de modo seletivo pela expressão de um transgene que codifica uma proteína inibidora da PKA. Nesses camundongos, os campos de lugar também são estabelecidos, mas os padrões de disparo de células individuais são estáveis apenas por cerca de uma hora (Figura 67-16). Assim, a LTP tardia é necessária não

Camundongo do tipo selvagem

Camundongo mutante (LTP inibida)

Sessão 1 Sessão 2 Sessão 3 Sessão 4

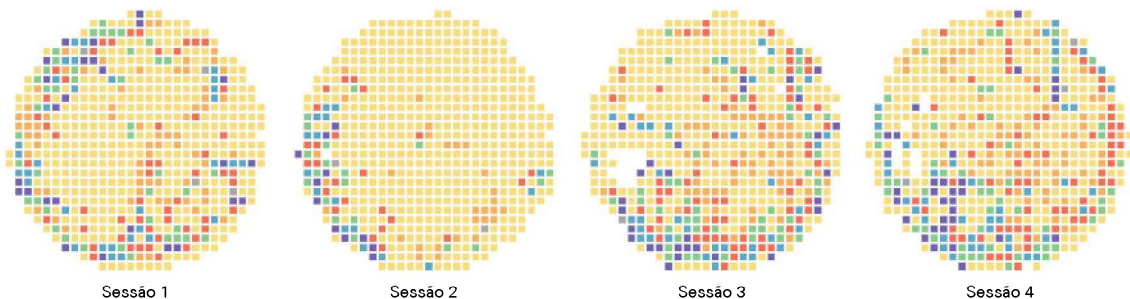



Figura 67-16 A disrupção da potenciação de longa duração altera a estabilidade da formação do campo de lugar nas células hipocampais. Mapas de frequências de disparos em códigos de cores (ver Figura 67-15) mostram os campos de lugar registrados em quatro sessões sucessivas para um único neurônio piramidal hipocampal em um camundongo do tipo selvagem e para um neurônio em um camundongo mutante que expressa a forma persistentemente ativa da CaMKII (que inibe a indução da LTP). Antes de cada sessão de registro, o animal é removido do cilindro, sendo reintroduzido nele após certo período. Em cada uma das quatro sessões, o campo de lugar é estável para a célula no animal do tipo selvagem. Neste exemplo, a célula de lugar dispara sempre que o animal está na região superior à direita da área delimitada pelo cilindro. Em contrapartida, o campo de lugar na célula do animal mutante é instável ao longo das distintas sessões. (Reproduzida, com permissão, de Rotenberg et al., 1996.)

para a formação, mas para a estabilização de longa duração dos campos de lugar.

Esses experimentos levantaram uma última questão: qual a relevância desses mapas do ambiente do animal para a mediação da memória explícita? Em seres humanos, a memória explícita é definida como a evocação consciente de fatos acerca de pessoas, lugares ou objetos. Embora a consciência não possa ser estudada empiricamente no camundongo, a atenção seletiva, que é necessária para a evocação consciente, pode ser examinada.

Quando os camundongos são submetidos a diferentes tarefas comportamentais, a estabilidade de longa duração do campo de lugar de um neurônio correlaciona-se fortemente com o grau de atenção necessário para executar a tarefa. Quando um camundongo não despende atenção ao lugar onde caminha, campos de lugar formam-se, mas são instáveis após 3 a 6 horas. Animais com campos de lugar instáveis são incapazes de aprender uma tarefa espacial. Contudo, quando um camundongo é forçado a prestar atenção ao lugar, por exemplo, quando ele procura por alimento, os campos de lugar são estáveis por dias.

Como funciona esse mecanismo de atenção? Estudos em primatas mostraram a importância do córtex pré-frontal e do sistema modulador dopaminérgico para a atenção. De fato, o estabelecimento de campos de lugar estáveis em camundongos requer a ação da dopamina em receptores do tipo D_1/D_5, o que estimula a adenilato-ciclase, levando à produção de AMPc e à ativação da PKA. Isso demonstra que a memória de longa duração de um campo de lugar formado de maneira estável não é uma forma de memória implícita armazenada e evocada sem esforço consciente, mas, ao contrário, requer que o animal preste atenção a seu ambiente, como ocorre para as memórias explícitas em seres humanos.

Distintas sub-regiões hipocampais são necessárias para a separação de padrões e para o completamento de padrões

A memória explícita é usada para armazenar fatos (memória semântica) e episódios (memória episódica). Armazenamento e evocação bem-sucedidos para a memória explícita requerem a capacidade de distinguir entre duas imagens ou episódios ou configurações espaciais bastante relacionados – uma capacidade denominada *separação de padrões*. A memória explícita também pode utilizar dicas parciais para evocar memórias previamente armazenadas, preenchendo um padrão incompleto com base em conhecimento preexistente – uma capacidade chamada de *completamento de padrões*. Ambas as capacidades são essenciais para um ótimo desempenho da memória. É preciso distinguir entre memórias similares quando as diferenças entre elas são importantes e evocar memórias quando apenas dicas parciais estão disponíveis para a evocação.

Uma variedade de estudos de fisiologia celular e computação, começando com o trabalho teórico de David Marr na década de 1970, sugere que o completamento de padrões dependa de conexões recorrentes entre células piramidais de CA3 e que a separação de padrões dependa da projeção direta do córtex entorrinal para o giro denteado. O papel do giro denteado na separação de padrões foi sugerido porque o número de células granulares nessa estrutura excede em muito o número de neurônios piramidais de CA3 ou CA1. Essas ideias agora receberam apoio de experimentos genéticos realizados por Susumu Tonegawa e colaboradores.

A importância da LTP entre neurônios de CA3 é observada em estudos realizados em camundongos nos quais o receptor glutamatérgico de NMDA não é expresso, de modo seletivo, nos neurônios de CA3. Esses camundongos experimentam uma deficiência seletiva de LTP nas sinapses recorrentes entre neurônios de CA3, sem alterações na LTP nas sinapses das fibras musgosas com neurônios de CA3 ou nas sinapses das colaterais de Schaffer, entre neurônios de CA3 e CA1. Apesar desse déficit, os camundongos apresentam aprendizado e memória normais no labirinto aquático. Contudo, quando o animal deve encontrar uma plataforma escondida com menos dicas espaciais que o normal, seu desempenho torna-se prejudicado. Isso indica que a LTP nas sinapses recorrentes entre os neurônios de CA3 é importante para o completamento de padrões.

De modo similar, o mecanismo da separação de padrões foi examinado em camundongos nos quais uma subunidade crítica do receptor de NMDA foi seletivamente nocauteada nos neurônios granulares do giro denteado, ou em camundongos nos quais a atividade dos neurônios granulares estava bloqueada. Camundongos mutantes que não apresentam um receptor de NMDA funcional no giro denteado têm dificuldade em distinguir entre dois contextos similares, ou seja, esses camundongos não podem desempenhar separação de padrões.

Um dos achados mais inesperados nas neurociências foi que a neurogênese não está limitada aos estágios iniciais do desenvolvimento. Novos neurônios continuam sendo produzidos durante a vida adulta e tornam-se incorporados em circuitos neurais. A neurogênese no adulto, contudo, é limitada a dois tipos de neurônios em duas regiões encefálicas: células granulares inibitórias no bulbo olfatório e neurônios granulares excitatórios no giro denteado. Quando a neurogênese no giro denteado é bloqueada, seja por irradiação utilizando raios X em regiões encefálicas específicas, seja pela administração de uma substância química que interfere com a síntese de DNA, observam-se diferentes efeitos sobre o aprendizado e a memória; algumas formas de memória dependente do hipocampo são prejudicadas, enquanto outras parecem intactas. No entanto, resultados recentes muito interessantes mostram que a separação de padrões requer especificamente a participação de neurônios granulares surgidos na idade adulta. Além disso, procedimentos que estimulam a neurogênese aumentam a capacidade do camundongo de realizar a separação de padrões durante uma tarefa de memória contextual, que requer que o animal discrimine entre ambientes bastante relacionados. Métodos para aumentar a neurogênese agora estão sendo investigados como uma forma de tratamento para diferentes tipos de perda de memória relacionada à idade.

A memória também depende da depressão de longa duração da transmissão sináptica

Se as conexões sinápticas pudessem apenas ser reforçadas e nunca atenuadas, a transmissão sináptica poderia saturar rapidamente – a força das conexões sinápticas poderia alcançar um ponto além do qual reforço adicional não seria possível. Ainda assim, os animais são capazes de aprender e armazenar novas memórias durante toda a vida. Esse paradoxo levou à sugestão de que os neurônios devem ter mecanismos para diminuir a sensibilidade da função sináptica para contrabalançar a LTP.

De fato, tal mecanismo inibitório, chamado de *depressão de longa duração* (LTD, de *long-term depression*), foi descoberto inicialmente no cerebelo, onde é importante para o aprendizado motor. Desde então, a LTD também foi caracterizada em diversas sinapses dentro do hipocampo. Enquanto a LTP costuma ser induzida por um tétano breve de alta frequência, a indução da LTD requer períodos prolongados de estimulação sináptica de baixa frequência, como uma estimulação de 1 Hz por 15 minutos. A LTD também pode ser induzida por um protocolo de pareamento, em que um PEPS é evocado após uma célula pós-sináptica disparar um potencial de ação. Isso sugere uma regra de aprendizado anti-hebbiana: sinapses que não contribuem para o disparo de uma célula são enfraquecidas. Como no caso da LTP, diversos mecanismos moleculares e sinápticos são disponibilizados na produção da LTD.

Surpreendentemente, muitas formas de LTD também requerem a ativação dos mesmos receptores envolvidos na LTP, ou seja, os receptores de NMDA (Figura 67-17A). Além disso, como no caso da LTP, acredita-se que a LTD requeira influxo de Ca^{2+} através de receptores de NMDA para dentro do neurônio pós-sináptico. De que modo a ativação de um único tipo de receptor que produz níveis elevados de um único segundo mensageiro, o Ca^{2+}, pode produzir tanto potenciação quanto depressão?

Uma diferença-chave pode ser observada nos protocolos utilizados para induzir LTP ou LTD. Em comparação com a estimulação de alta frequência utilizada para induzir a LTP, o tétano de baixa frequência usado para induzir a LTD produz uma despolarização pós-sináptica relativamente modesta, que é, portanto, muito menos efetiva em remover o bloqueio de Mg^{2+} do receptor de NMDA. Como resultado, o aumento na concentração de Ca^{2+} pós-sináptico é muito menor que aquele observado durante a indução da LTP. Acredita-se que essa baixa concentração de Ca^{2+} seja insuficiente para ativar a CaMKII, a enzima implicada na LTP. Acredita-se também que a LTD resulte da ativação da fosfatase dependente de Ca^{2+} calcineurina, um complexo enzimático com alta afinidade por Ca^{2+}, quando comparada à afinidade da CaMKII (ver Capítulo 11).

A ativação da calcineurina dispara uma cascata de sinalização que ativa ainda outras fosfatases, que desfosforilam diversas proteínas, incluindo a subunidade GluA1 (também conhecida como GluR1) do receptor de AMPA. Além da ativação de fosfatases, o protocolo de indução da LTD também aumenta a fosforilação da subunidade GluA2 (ou GluR2) do receptor de AMPA pela PKC. Os efeitos combinados de desfosforilação de GluA1 e fosforilação de GluA2 disparam a endocitose de receptores de AMPA, reduzindo o número de receptores na membrana pós-sináptica e assim diminuindo o tamanho do PEPS.

Formas distintas de LTD podem ser induzidas pela ativação de receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Tais formas não requerem a ativação de fosfatases, mas dependem da ativação das vias de sinalização da proteína ativada por mitógenos (MAP, de *mitogen-activated protein*) quinase (ver Capítulo 11). Essas formas de LTD levam à redução na transmissão sináptica por meio de um decréscimo na liberação de glutamato a partir dos terminais das colaterais de Schaffer, assim como por alterações no tráfego de receptores de AMPA nas células pós-sinápticas.

Muito menos é conhecido acerca do papel da LTD no comportamento, em comparação com o que se conhece acerca da LTP, mas algumas informações surgiram de estudos recentes utilizando um camundongo transgênico que expressa um inibidor da proteína-fosfatase sob controle regulado. Esse camundongo apresenta um déficit na LTD dependente de receptores de NMDA quando o transgene é expresso, mas apresenta LTD normal quando a expressão do transgene é suprimida (Figura 67-17B). Em contrapartida, a expressão do transgene não afeta a LTP ou formas de LTD que envolvam receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Os camundongos que expressam esse transgene também apresentam aprendizado normal na primeira vez em que são testados no labirinto de Morris. Contudo, quando os camundongos mutantes são testados após a plataforma escondida ter sido movida para uma nova localização, eles apresentam uma menor capacidade de aprender a nova localização e tendem a perseverar na busca pela plataforma em locais próximos à localização previamente aprendida (Figura 67-17C). Esse resultado sugere que a LTD seja necessária para a flexibilidade comportamental. Assim, a LTD pode ser necessária não apenas para impedir a saturação pela LTP, mas também como participante ativa no armazenamento da memória.

Mudanças epigenéticas na estrutura da cromatina são importantes para a plasticidade sináptica de longa duração e para o aprendizado e a memória

Assim como ocorre com a memória implícita de longa duração, o armazenamento da memória explícita de longa duração também requer alterações covalentes na estrutura da cromatina. Tais alterações são denominadas epigenéticas. Uma forma de regulação epigenética envolve a acetilação de histonas, proteínas componentes da unidade de repetição do nucleossoma da cromatina. A CREB liga-se ao elemento de reconhecimento do AMPc (CRE, de *cAMP-recognition element*) no promotor e recruta um corregulador transcricional, a proteína de ligação à CREB (CBP, de *CREB binding protein*), que funciona como uma histona acetilase. A acetilação da porção N-terminal das histonas pela CBP rompe a estrutura repressiva da cromatina e expõe a região promotora dos genes-alvo, permitindo a ligação da RNA-polimerase II para iniciar a transcrição (Figura 67-18A).

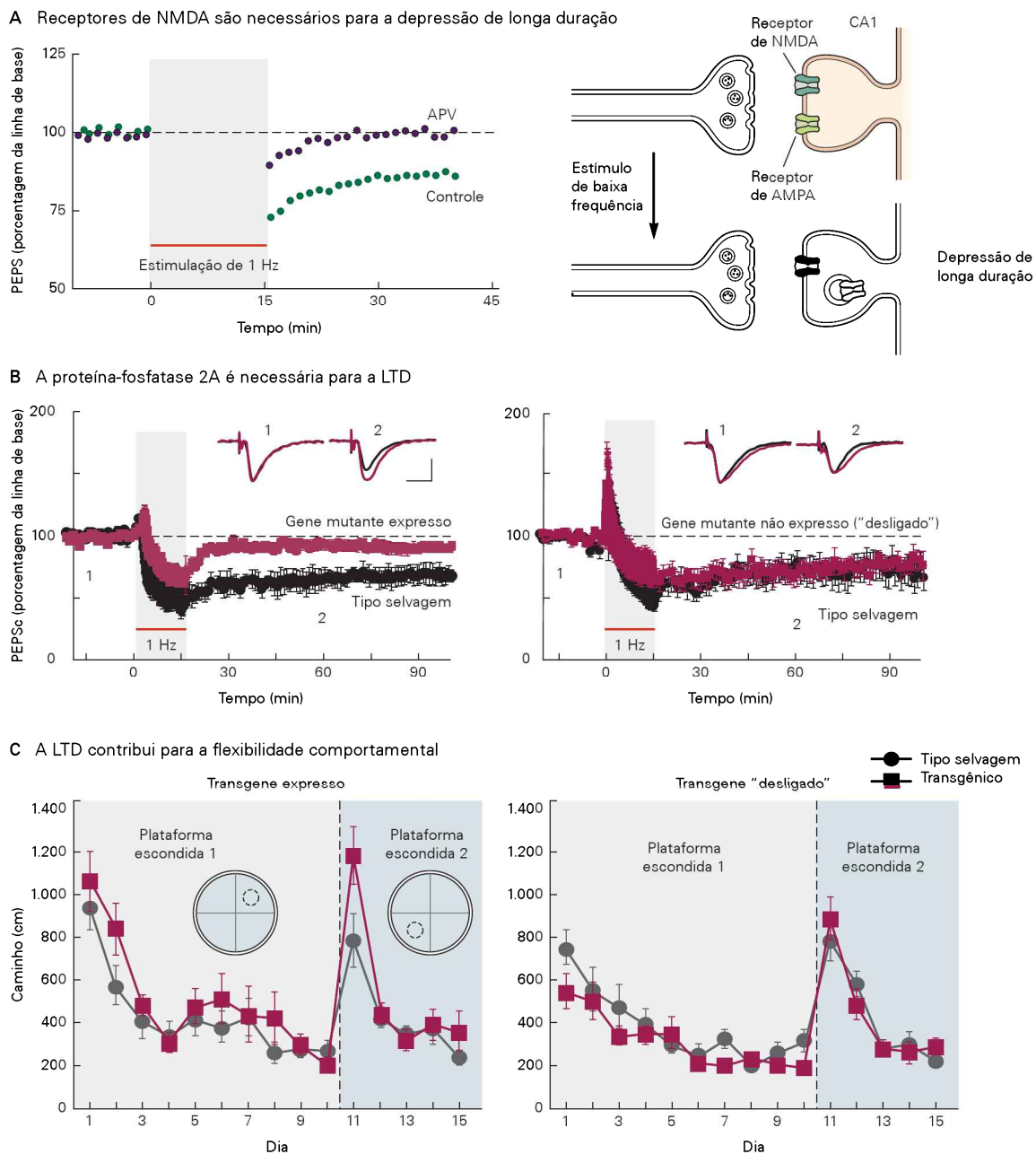



Figura 67-17 A depressão de longa duração da transmissão sináptica requer receptores de NMDA e atividade de fosfatase. **A.** A estimulação prolongada de baixa frequência (1 Hz por 15 minutos) das fibras colaterais de Schaffer produz uma redução de longa duração no tamanho dos PEPSs de campo na região CA1 hipocampal, uma redução que ultrapassa o período da estimulação (controle). O diagrama mostra que uma depressão de longa duração (**LTD**) resulta da remoção de receptores de AMPA da membrana pós-sináptica por endocitose. Essa LTD é bloqueada quando a estimulação de 1 Hz é realizada na presença de APV, para bloquear os receptores de NMDA. (Reproduzida, com permissão, de Dudek e Bear, 1992.)
B. A LTD requer desfosforilação de proteínas. Os gráficos comparam a LTD na região CA1 de camundongos do tipo selvagem e de camundongos transgênicos que expressam uma proteína que inibe a fosfoproteína-fosfatase 2A. A expressão do transgene está sob controle do sistema tAT. Na ausência de doxiciclina, quando o inibidor proteico é expresso, a indução da LTD é inibida (**gráfico à esquerda**). Quando a expressão da proteína inibidora é "desligada" pela administração de doxiciclina, uma LTD de características normais é induzida (**gráfico à direita**).
C. A inibição da fosfatase 2A altera a flexibilidade comportamental. Camundongos transgênicos que expressam o inibidor da fosfatase aprendem a localização da plataforma submersa no labirinto de Morris na mesma taxa que camundongos do tipo selvagem (dias 1 a 10). O aprendizado é medido pela redução diária no caminho percorrido pelo animal enquanto busca a plataforma durante o treino. Após o dia 10, a plataforma escondida é colocada em uma nova posição, e os camundongos são novamente testados (dias 11 a 15). Agora, os camundongos transgênicos percorrem caminhos significativamente mais longos para encontrar a plataforma no primeiro dia de novo teste (dia 11). Quando a expressão do transgene é inibida com doxiciclina, os camundongos transgênicos apresentam aprendizado normal em todas as fases do teste. (Painéis B e C reproduzidos, com permissão, de Nicholls et al., 2008.)

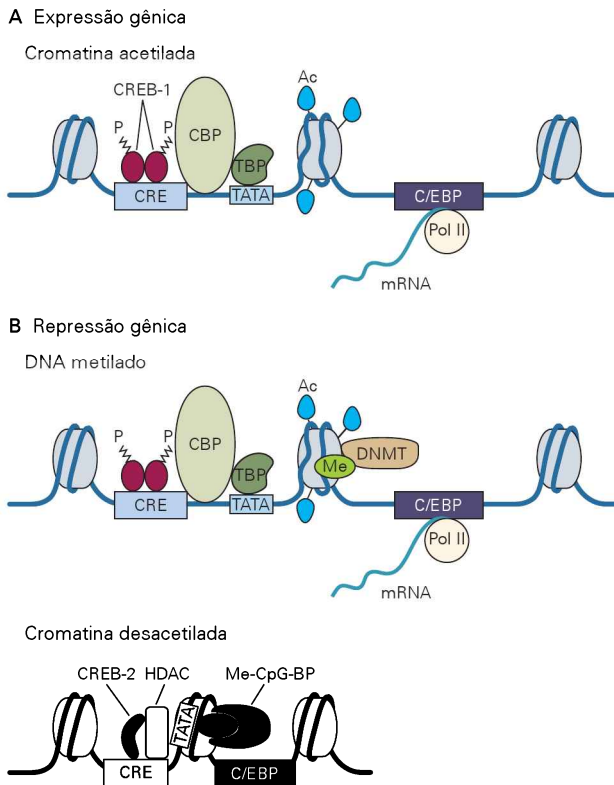



Figura 67-18 **A memória de longa duração requer alterações epigenéticas na estrutura da cromatina.**

A. A fosforilação de CREB-1 após a indução da fase tardia da LTP no hipocampo recruta a ligação de CBP à região promotora de genes-alvo. Por sua vez, a CBP acetila certos resíduos de lisina positivamente carregados na porção N-terminal de histonas, proteínas que formam a unidade nucleossoma da cromatina. A acetilação enfraquece a ligação do DNA negativamente carregado às histonas, favorecendo a transcrição e resultando na fase tardia da LTP.

B. A indução da LTP também leva a alterações na metilação de certas bases citosina que precedem nucleotídeos da guanina (sítios CpG) no DNA, pela ação de DNA metiltransferases (**DNMTs**). Isso recruta proteínas de ligação a metil-CpG (**Me-CpG-BP**, de *metil-CpG binding proteins*), que, por sua vez, recrutam histonas desacetilases (**HDACs**), levando a uma redução na acetilação das histonas que, com a CREB-2, reprimem a transcrição.

Mutações na CBP são responsáveis pela síndrome de Rubinstein-Taybi, uma condição rara, caracterizada por deficiência mental e anormalidades esqueléticas. Essa síndrome pode ser modelada em camundongos pela inserção de uma forma truncada, não funcional, do gene da CBP no genoma do animal. Esses camundongos apresentam uma redução na acetilação das histonas e prejuízo na fase tardia da LTP, que está associado com um déficit em certas formas de memória de longa duração dependentes do hipocampo.

Enquanto defeitos na acetilação de histonas resultam em prejuízo da memória, um aumento na acetilação das histonas, pela utilização de inibidores da histona desacetilase (HDAC), pode facilitar a memória. Um fato notável é que, em uma linhagem de camundongos mutantes que sofrem degeneração hipocampal significativa, as capacidades mnemônicas perdidas após a morte neuronal podem ser recuperadas pelo tratamento com inibidores de HDAC, sugerindo uma possível utilidade clínica para esses compostos, que foram os primeiros desenvolvidos como agentes antitumorais.

Uma segunda forma de modulação da cromatina que foi implicada no aprendizado e na memória envolve a metilação do DNA (Figura 67-18B). Certas bases de citosina que precedem guaninas no DNA (sítios CpG) podem ser metiladas por DNA-metiltransferases. A metilação do DNA recruta proteínas de ligação à metil-CpG, que, por sua vez, ligam complexos correpressores transcricionais que inibem a expressão gênica, em parte porque esses complexos contêm HDACs. Acredita-se que a metilação do DNA seja de especial importância durante o início do desenvolvimento, quando ajuda inicialmente a determinar o destino celular e a manter a identidade celular. Evidências de que a metilação do DNA seja importante para um desenvolvimento adequado do sistema nervoso humano são ilustradas pelo fato de que mutações na proteína 2 de ligação à metil-CpG são a base da síndrome de Rett, um transtorno pervasivo do neurodesenvolvimento, discutido no Capítulo 64.

Experimentos recentes sugerem que a metilação do DNA também possa desempenhar um papel no aprendizado e na memória no adulto. Assim, o condicionamento de medo ao contexto em camundongos causa um aumento na metilação do gene que codifica a neurotrofina BDNF na região CA1 do hipocampo, o que leva a alterações na expressão do BDNF. Injeções de inibidores farmacológicos da metilação do DNA na região CA1 inibem essa alteração na expressão do BDNF e prejudicam a memória de medo 24 horas após o condicionamento. Consistente com achados para outras formas de aprendizado e memória dependentes do hipocampo, as alterações na metilação do DNA requerem a ativação de receptores de NMDA. Atualmente, o mecanismo que liga a ativação de receptores de NMDA com alterações na metilação do DNA ainda não é conhecido.

Existem blocos de construção moleculares na base do aprendizado?

Três achados importantes emergiram dos estudos celulares acerca do armazenamento das memórias explícita e implícita. Primeiro, os mecanismos moleculares de algumas formas associativas de plasticidade sináptica têm como base aqueles das formas não associativas, na mesma célula. Isso sugere que pode haver blocos construtivos moleculares para a plasticidade sináptica. Formas simples de plasticidade podem servir como componentes de mecanismos mais complexos, como o recrutamento conjunto de mecanismos de plasticidade pré e pós-sinápticos.

Segundo, os mecanismos moleculares das formas elementares de aprendizado associativo, tanto implícitos quanto explícitos, são semelhantes. Os dois mecanismos sinápticos considerados para o armazenamento da memória – facilitação pré-sináptica dependente de atividade para o armazenamento da memória implícita e LTP associativa para o armazenamento da memória explícita – parecem derivar de propriedades associativas de proteínas específicas (p. ex., a capacidade de resposta da adenilato-ciclase ou do receptor de NMDA quando dois sinais independentes estão presentes de modo simultâneo).

Finalmente, a despeito de suas claras diferenças, o armazenamento das memórias explícita e implícita parece ter como base elementos de um interruptor genético em comum com múltiplos componentes, envolvendo a PKA, a CREB e alterações epigenéticas na estrutura da cromatina, que convertem a memória de curto prazo lábil em memória de longo prazo. Além disso, esses mecanismos de plasticidade sináptica não operam isoladamente. Em vez disso, eles estão embebidos em circuitos neurais distribuídos que apresentam considerável poder computacional e, assim, podem adicionar uma complexidade substancial à ação de células individuais.

Visão geral

A demonstração de que alterações na eficácia das conexões neurais formam a base da memória e do aprendizado reformulou a visão acerca da relação entre processos sociais e biológicos no estabelecimento do comportamento de um indivíduo, tanto na saúde quanto na doença. Até recentemente, a visão predominante na medicina e na psiquiatria era de que determinantes biológicos e sociais do comportamento atuariam em componentes separados da mente. Por exemplo, transtornos psiquiátricos eram tradicionalmente classificados como orgânicos ou funcionais. Doenças mentais orgânicas incluíam as demências, como a doença de Alzheimer, e as psicoses tóxicas, como aquelas que se seguem ao uso crônico do álcool. Doenças mentais funcionais incluíam as várias síndromes depressivas, esquizofrenias e neuroses.

Essa distinção data do século XIX, quando neuropatologistas examinaram os encéfalos de pacientes necropsiados e encontraram distorções grosseiras e facilmente demonstráveis na arquitetura dos encéfalos em algumas doenças psiquiátricas, mas não em outras. Doenças que produziam evidências anatômicas de lesões encefálicas foram chamadas de *orgânicas*; aquelas que não apresentavam essas características foram chamadas de *funcionais*.

Essa distinção não é mais sustentável, como fica claro nos dois últimos capítulos deste livro. Eventos diários – estimulação sensorial, privação e aprendizado – podem efetivamente enfraquecer conexões sinápticas em algumas circunstâncias e reforçá-las em outras. Não mais se acredita que apenas certas doenças (doenças "orgânicas") afetem a função mental por alterações biológicas no encéfalo, enquanto outras (doenças "funcionais") não o façam. A base das neurociências contemporâneas é que todos os processos mentais são biológicos e, portanto, qualquer alteração nesses processos é necessariamente orgânica.

A questão dos papéis relativos da natureza e da educação no comportamento humano foi modificada. Agora se pergunta: como processos biológicos específicos do encéfalo originam eventos mentais específicos? E como, por sua vez, fatores sociais modulam a estrutura biológica do encéfalo? Na tentativa de compreender certa doença mental, é mais apropriado perguntar: em que grau esse processo biológico é determinado por fatores genéticos e do desenvolvimento? Em que grau ele é determinado por um agente tóxico ou infeccioso ou por uma anormalidade do desenvolvimento? Em que extensão ele é socialmente determinado? Mesmo aqueles transtornos mentais que são considerados fortemente determinados por fatores sociais devem ter um aspecto biológico, pois é a atividade do encéfalo que está sendo modificada pela experiência.

Uma vez que intervenções sociais funcionam – seja por psicoterapia, aconselhamento, suporte familiar ou de amigos –, elas devem funcionar atuando sobre o encéfalo, e muito provavelmente no reforço de conexões entre células nervosas. Além disso, a ausência de alterações estruturais detectáveis não exclui a possibilidade de que alterações biológicas importantes estejam de fato ocorrendo. Elas podem simplesmente ocorrer em um nível subcelular ou até mesmo molecular, abaixo do nível de detecção das técnicas disponíveis no momento.

A demonstração da natureza biológica das funções mentais requer métodos anatômicos mais sofisticados que a histologia usando microscópio óptico, que foi usada pelos patologistas do século XIX. Para esclarecer esses pontos, será necessário desenvolver uma neuropatologia das doenças mentais com base na estrutura anatômica *e* na função. Técnicas de imagem – tomografia por emissão de pósitrons e imagem por ressonância magnética funcional, entre outras – têm permitido a investigação não invasiva do encéfalo humano em um nível de biologia celular, o nível de resolução necessário para compreender os mecanismos físicos da função mental e, portanto, dos transtornos mentais. Essa abordagem tem sido buscada no estudo da esquizofrenia e da depressão.

Ao se estudarem as alterações celulares específicas que formam a base do armazenamento da memória, devem-se buscar alterações na expressão gênica em estados mentais anormais, assim como nos normais. Há agora evidências substanciais de que a suscetibilidade a doenças psicóticas importantes – esquizofrenia e transtorno bipolar – seja herdada. Ainda assim, um indivíduo cujo gêmeo idêntico desenvolve esquizofrenia tem apenas 50% de chance de também desenvolver uma psicose. Desse modo, fatores ambientais também devem ser importantes. Os dados de biologia celular acerca do aprendizado e da memória de longa duração revisados neste capítulo sugerem que doenças neuróticas adquiridas pelo aprendizado provavelmente envolvam alterações na *regulação* da expressão gênica (Figura 67-19).

Períodos do desenvolvimento, hormônios, estresse e aprendizado são todos fatores que alteram a expressão gênica pela modificação da ligação de proteínas reguladoras transcricionais umas às outras e às regiões reguladoras dos genes. É provável que pelo menos alguns transtornos neuróticos (ou componentes deles) resultem de efeitos reversíveis na regulação gênica. É intrigante pensar, então, que, na medida em que a psicoterapia obtém sucesso em mudar o comportamento, ela o faz produzindo alterações na expressão gênica. Se assim for, o tratamento de neuroses ou transtornos de caráter por meio de intervenções psicoterapêuticas também produziria, se bem-sucedido, alterações estruturais no sistema nervoso. Assim sendo, existe a interessante possibilidade, para a qual há agora evidências preliminares, de que melhores técnicas de imagem do encéfalo poderiam, por fim, ser utilizadas, não apenas para o diagnóstico de várias doenças psiquiátricas, mas também para o monitoramento do progresso da psicoterapia.

Quando se considera em conjunto aquilo que se sabe acerca da formação de sinapses e da plasticidade sinápti-

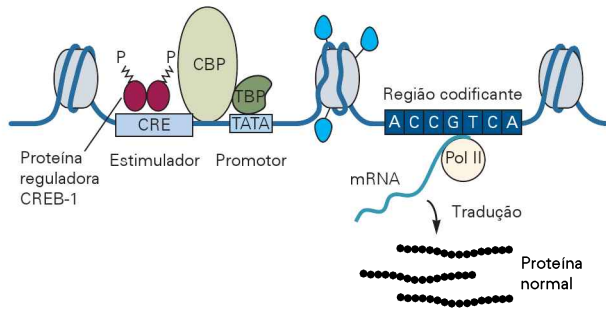
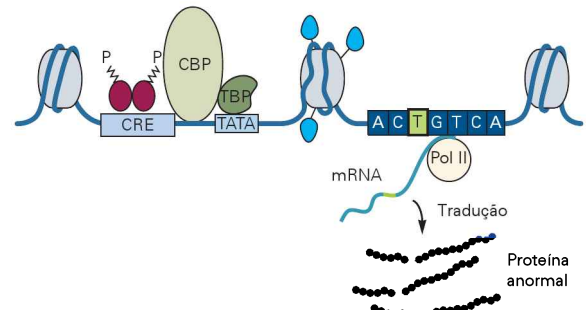
A Doença psiquiátrica herdada: esquizofrenia

1 Gene normal

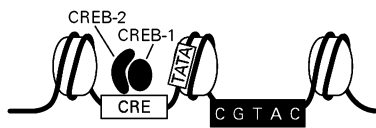
P P CBP TBP CRE TATA Região codificante ACCGTCA Pol II mRNA Tradução Proteína normal

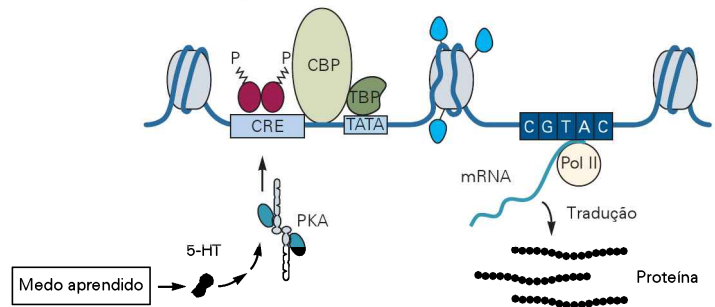
Proteína reguladora CREB-1 Estimulador Promotor

2 Mutação

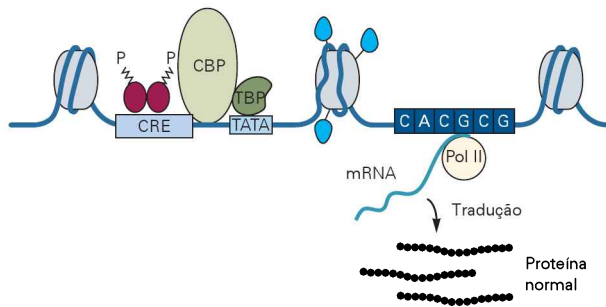
P P CBP TBP CRE TATA ACTGTCA Pol II mRNA Tradução Proteína anormal

B Doença psiquiátrica adquirida: transtorno do estresse pós-traumático (TEPT)

1 Estado normal: o gene danoso não é expresso

CREB-2 CREB-1 TATA CRE CGTAC

2 TEPT: o gene danoso é expresso

P P CBP TBP CRE TATA CGTAC Pol II mRNA Tradução Proteína PKA 5-HT Medo aprendido

C Doenças psiquiátricas adquiridas e subsequentemente herdadas

1 O gene saudável é expresso

P P CBP TBP CRE TATA CACGCG Pol II mRNA Tradução Proteína normal

2 O gene saudável é reprimido

Pol II CREB-2 CREB-1 TATA CRE CACGCG DNA metilado (herdável)

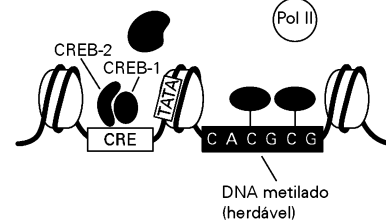



Figura 67-19 Tanto doenças herdadas quanto adquiridas podem envolver alterações genéticas. Doenças herdadas resultam da expressão alterada de genes, enquanto doenças adquiridas (neuroses) envolvem a modulação da expressão de genes normais por estímulos ambientais. O gene aqui ilustrado tem dois segmentos. Uma região codificante é transcrita no mRNA por uma RNA-polimerase, e o mRNA, por sua vez, é traduzido em uma proteína específica. Um segmento regulador consiste em regiões estimuladoras e promotoras (ver Quadro 11-1). Neste exemplo, a RNA-polimerase pode transcrever o gene quando as proteínas reguladoras CREB-1 e CBP se ligam à região estimuladora. Para que a ligação ocorra, a CREB-1 deve ser fosforilada (**P**).
A. Doença psiquiátrica herdada. **1**. Em condições normais, a proteína reguladora CREB fosforilada liga-se a um segmento estimulador, ativando a transcrição do gene estrutural e levando à produção da proteína. **2**. Uma forma mutante da região codificante do gene estrutural, por exemplo, uma forma na qual uma timidina (**T**) tenha sido substituída por citosina (**C**), leva à transcrição de um mRNA alterado. Isso, por sua vez, produz uma proteína anormal, originando o estado de doença. Essa alteração no gene estrutural pode ser estabelecida na linha germinativa e, assim, ser herdada.
B. Doença adquirida. **1**. Se a proteína reguladora para um gene estrutural normal não for fosforilada, ela não poderá se ligar ao sítio específico no DNA e, assim, a transcrição gênica não será iniciada. **2**. Determinada experiência amedrontadora pode levar à liberação de um transmissor modulador, como a serotonina (**5-HT**), que leva ao aumento no AMPc e à ativação de PKA. A subunidade catalítica fosforila a proteína reguladora, que, então, pode se ligar ao segmento estimulador e, assim, iniciar a transcrição gênica. Desse modo, uma experiência de aprendizado anormal pode levar à expressão alterada de uma proteína, que, então, origina os sintomas de um transtorno psiquiátrico, como o transtorno do estresse pós-traumático.
C. Alterações epigenéticas herdadas. Certas experiências, por exemplo, estresse extremo no início da infância, podem levar a mudanças na metilação do DNA que alteram a expressão gênica. Essas alterações na metilação podem ser mantidas mesmo durante a replicação do DNA, em função da atividade de manutenção de DNA-metiltransferases. Em alguns casos, alterações na metilação do DNA podem ser passadas da mãe para a prole.

ca, torna-se claro que há dois estágios sobrepostos no desenvolvimento e na manutenção das sinapses. O primeiro estágio, os passos iniciais na formação das sinapses, ocorre basicamente no início do desenvolvimento e está sob controle de processos genéticos e do desenvolvimento, comumente utilizando sinais difusíveis, interações célula-matriz extracelular e célula-célula. O segundo estágio, o ajuste fino das sinapses pela experiência, ocorre diariamente ao longo da vida. Acredita-se que os mecanismos dependentes de atividade que estão em funcionamento durante períodos críticos do desenvolvimento estejam fortemente relacionados aos mecanismos celulares dependentes de atividade envolvidos no aprendizado associativo. Evidências recentes indicam que a perda de memória relacionada à idade, incluindo aquela que ocorre nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, possa resultar basicamente de um defeito na plasticidade sináptica. Fármacos que aumentam a capacidade de induzir a plasticidade sináptica, em particular a LTP, oferecem uma abordagem promissora para o tratamento da perda de memória.

O achado de que alterações epigenéticas podem desempenhar papéis importantes no aprendizado, na memória e em modificações comportamentais adiciona uma nova dimensão à compreensão de como interações ambientais e sociais podem produzir mudanças de longa duração no sistema nervoso. O que é particularmente notável é que essas alterações epigenéticas permitem que influências do ambiente sejam passadas da mãe para sua prole. A negligência de bebês e o abuso de crianças são eventos extremamente estressores para o desenvolvimento da criança e acredita-se que contribuam para as deficiências cognitivas e sociais que levam ao posterior desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como estados de ansiedade e depressão.

Sabe-se agora que influências ambientais no início da vida, tanto no período pré-natal quanto no neonatal, incluindo o comportamento materno, podem levar a modificações persistentes na cromatina na forma de metilação direta de genes que codificam hormônios, fatores de crescimento e receptores que são importantes para o aprendizado, a memória e estados emocionais. Além disso, fêmeas que experimentam maus tratos na infância posteriormente produzem proles que herdam seu padrão de metilação do DNA por pelo menos uma geração. Assim, não apenas a própria experiência do indivíduo, mas também aquela da mãe, pode ter influências diretas e duradouras em seu cenário genético.

A convergência de neurobiologia, psicologia cognitiva, neurologia e psiquiatria enfatizada ao longo deste livro traz muitas promessas. A moderna psicologia cognitiva mostrou que o encéfalo armazena uma representação interna do mundo, enquanto a neurobiologia tem mostrado que essa representação pode ser compreendida em termos da atividade de células nervosas individuais e suas interconexões. Essa síntese forneceu uma compreensão mais profunda da percepção, do aprendizado e da memória, assim como um entendimento biológico profundo e novo acerca da natureza dos transtornos psiquiátricos.

Steven A. Siegelbaum
Eric R. Kandel

Leituras selecionadas

Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TAS, Kandel ER, Bourtchouladze R. 1997. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampal based long-term memory. Cell 88:615–626.

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. (eds). 2007. *The Hippocampus Book.* New York: Oxford Univ. Press.

Barco A, Bailey CH, Kandel ER. 2006. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. J Neurochem 97:1520–1533.

Day JJ, Sweatt JD. 2011. Epigenetic mechanisms in cognition. Neuron 70:813–829.

Frey U, Morris RG. 1991. Synaptic tagging and long-term potentiation. Nature 385:533–536.

Hübener M, Bonhoeffer T. 2010. Searching for engrams. Neuron 67:363–371.

Kerchner GA, Nicoll RA. 2008. Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 9:813–825.

Kessels HW, Malinow R. 2009. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. Neuron 61:340–350.

Mansuy IM, Mayford M, Jacob B, Kandel ER, Bach ME. 1998. Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. Cell 92:39–49.

Morris RG. 2006. Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. Eur J Neurosci 23:2829–2846.

Moser EI, Kropff E, Moser MB. 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. Ann Rev Neurosci 31:69–89.

Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, Kato A, et al. 2002. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science 297:211–218.

Nakazawa K, Sun LD, Quirk MC, Rondi-Reig L, Wilson MA, Tonegawa S. 2003. Hippocampal CA3 NMDA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. Neuron 38:306–315.

Sacktor TC. 2011. How does PKMζ maintain long-term memory? Nat Rev Neurosci 12:9–15.

Sahay A, Wilson DA, Hen R. 2011. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. Neuron 70:582–588.

Steward O, Schuman EM. 2001. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. Ann Rev Neurosci 24:299–325.

Winder DG, Mansuy IM, Osman M, Moallem TM, Kandel ER. 1998. Genetic and pharmacological evidence for a novel, intermediate phase of long-term potentiation suppressed by calcineurin. Cell 92:25–37.

Referências

Aksay E, Olasagasti I, Mensh BD, Baker R, Goldman MS, Tank DW. 2007. Functional dissection of circuitry in a neural integrator. Nat Neurosci 10:494–504.

Bliss TVP, LomØ T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol (Lond) 232:331–356.

Bolshakov VY, Golan H, Kandel ER, Siegelbaum SA. 1997. Recruitment of new sites of synaptic transmission during the cAMP-dependent late phase of LTP at CA3-CA1 synapses in the hippocampus. Neuron 19:635–651.

Bourtchouladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva A. 1994. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP responsive element binding protein. Cell 79:59–68.

Dudek SM, Bear MF. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of *N*-methyl-D-aspartate receptor blockade. Proc Natl Acad Sci U S A 89:4363–4367.

Egorov AV, Hamam BN, Fransen E, Hasselmo ME, Alonso AA. 2002. Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons. Nature 420:173–178.

Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai LH. 2007. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. Nature 447:178–182.

Goldman-Rakic PS. 1995. Cellular basis of working memory. Neuron 14:477–485.

Grant SGN, O'Dell TJ, Karl KA, Stein PL, Soriano P, Kandel ER. 1992. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice. Science 258:1903–1910.

Gustafsson B, Wigström H, Abraham WC, Huang Y-Y. 1987. Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current as the conditioning stimulus to single volley synaptic potential. J Neurosci 7:774–780.

Gustafsson B, Wigström H. 1988. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. Trends Neurosci 11:156–162.

Haftig T, Moser E. 2005. Microstructure of the spatial map in the entorhinal complex. Nature 436:801–808.

Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory.* New York: Wiley.

Huang Y-Y, Kandel ER. 1994. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. Learn Mem 1:74–82.

Huang Y-Y, Kandel ER, Varshavsky L, Brandon EP, Qi M, Idzerda RL, McKnight GS, Bourtchouladze R. 1995. A genetic test of the effects of mutations in PKA on mossy fiber LTP and its relation to spatial and contextual learning. Cell 83:1211–1222.

Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. 1994. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently-mediated early phase and a macromolecular synthesis-dependent late phase. Cell 79:69–79.

Kandel ER. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. (Nobel Lecture) Bioscience Reports 21:565–611.

Malinow R. 2003. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358:707–714.

Malinow R, Tsien RW. 1990. Presynaptic enhancement shown by whole cell recordings of LTP in hippocampal slices. Nature 357:134–139.

Mayford M, Bach ME, Huang Y-Y, Wang L, Hawkins RD, Kandel ER. 1996. Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. Science 274:1678–1683.

McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson MA. 1996. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. Cell 87:1339–1349.

McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson MA, Tonegawa S. 2007. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. Science 317:94–99.

Morgan SL, Teyler TJ. 2001. Electrical stimuli patterned after the theta-rhythm induce multiple forms of LTP. J Neurophysiol 86:1289–1296.

Muller RU, Kubie JL, Ranck JB Jr. 1987. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. J Neurosci 7:1935–1950.

Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, Rodriguez Barrera V. 2012. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. Cell 149:188–201.

Nakashiba T, Young JZ, McHugh TJ, Buhl DL, Tonegawa S. 2008. Transgenic inhibition of synaptic transmission reveals role of CA3 output in hippocampal learning. Science 319:1260–1264.

Nicholls RE, Alarcon JM, Malleret G, Carroll RC, Grody M Vronskaya S, Kandel ER. 2008. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility. Neuron 58:104–117.

Nolan MF, Malleret G, Dudman JT, Buhl DL, Santoro B, Gibbs E, Vronskaya S, et al. 2004. A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons. Cell 119:719–732.

O'Keefe J, Dostrovsky J. 1971. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res 34:171–175.

Remondes M, Schuman EM. 2003. Molecular mechanisms contributing to long-lasting synaptic plasticity at the temporoammonic-CA1 synapse. Learn Mem 10:247–252.

Rotenberg A, Mayford M, Hawkins RD, Kandel ER, Muller RU. 1996. Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus. Cell 87:1351–1361.

Rumpel S, LeDoux J, Zador A, Malinow R. 2005. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. Science 308:83–88.

Schuman EM, Madison DV. 1991. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. Science 254:1503–1506.

Silva AJ, Paylor R, Wehner JM, Tonegawa S. 1992. Impaired spatial learning in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science 257:206–211.

Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S, Wang Y. 1992. Deficient hippocampal long-term potentiation in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. Science 257:201–206.

Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. 1999. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature 401:63–69.

Tsien JZ, Chen DF, Gerber D, Tom C, Mercer EH, Anderson DJ, Mayford M, Kandel ER, Tonegawa S. 1996. Subregion and cell type-restricted gene knockout in mouse brain. Cell 87:1317–1326.

Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. 1996. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. Cell 87:1327–1338.

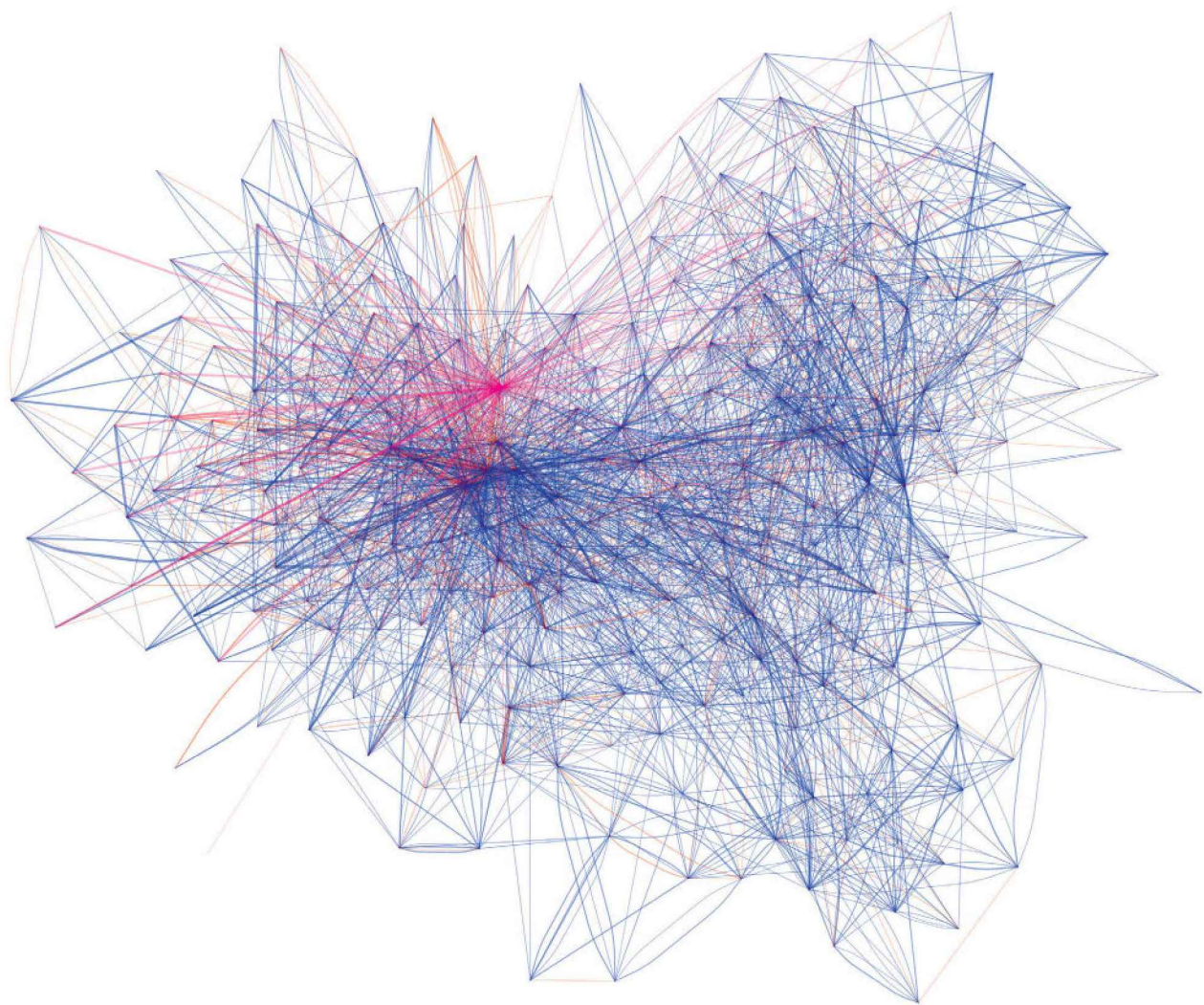
Tsien RW, Malinow R. 1990. Long-term potentiation: presynaptic enhancement following postsynaptic activation of Ca^{2+}-dependent protein kinases. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:147–159.

Wang XJ. 2001. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. Trends Neurosci 24:455–463.

Weisskopf MG, Castillo PE, Zalutsky RA, Nicoll RA. 1994. Mediation of hippocampal long-term potentiation by cyclic AMP. Science 265:1878–1882.

Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. 2006. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. Science 313:1093–1097.

Zalutsky RA, Nicoll RA. 1990. Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. Science 248:1619–1624.

Apêndices

Página anterior
Conectoma de *Caenorhabditis elegans*. O comportamento é determinado pelas conexões entre as células nervosas de um organismo. Redes de neurônios, que em mamíferos atingem um grau surpreendente de complexidade, coreografam os reflexos mais simples e as percepções mais profundas. Ainda que a investigação de redes neurais no encéfalo dos mamíferos esteja em seus estágios iniciais, o conjunto completo de conexões neurais – o conectoma – foi quase totalmente mapeado para o nematódeo *C. elegans*. Com apenas 302 neurônios, 6.393 sinapses químicas, 890 junções comunicantes e 1.410 junções neuromusculares, esse simples animal oferece um vislumbre das operações realizadas por um sistema nervoso completo. Nesta imagem, cada ponto representa um neurônio, e a espessura de cada linha reflete o número de contatos entre os neurônios (de 1 a 37). As junções comunicantes são vermelhas, as sinapses químicas são azuis, e as junções neuromusculares são magenta; todas as junções neuromusculares estão dirigidas para um ponto idealizado no gráfico. Por simplicidade, o sentido das linhas e o tipo de neurônio não são mostrados. (Reproduzida, com permissão, de Eduardo Izquierdo, com dados de White, JG, Southgate, E, Thomson JN, Brenner S, 1986. *The structure of the nervous system of the nematode Caenorhabditis elegans. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 314:1-340*; e Varshney LR, Chen, BL, Paniaqua E, Hall DH, Chklovskii DB, 2011. *Structural properties of the C. elegans neuronal network. PLoS Comput Biol 7:e1001066. doi:10.1371/journal.* pcbi. 1001066.)

Apêndice A

Revisão da teoria do circuito básico

Familiarizar-se com os princípios básicos da teoria do circuito elétrico é importante para entender o modelo de circuito equivalente do neurônio desenvolvido nos Capítulos 6, 7 e 9. Este apêndice é dividido em três partes:

1. Definição dos parâmetros elétricos básicos.
2. Uma série de regras para a análise elementar do circuito.
3. Descrição do fluxo de corrente no circuito com capacitância.

Parâmetros elétricos básicos

Diferença de potencial (*V* ou *E*)

Cargas elétricas exercem uma força eletrostática sobre outras cargas: cargas iguais se repelem e cargas opostas se atraem. A força exercida entre elas diminui à medida que a distância entre as duas cargas aumenta. *Trabalho* é feito quando duas cargas que inicialmente estão separadas são trazidas para junto uma da outra. Trabalho negativo é feito quando as polaridades das cargas são opostas, e trabalho positivo, quando as polaridades são iguais. Quanto maior os valores das cargas e quanto maior a distância de separação inicial entre elas, maior o trabalho exercido (trabalho $= \int_{r_1}^{0} f(r)\, dr$, em que f é a força eletrostática e r_1 é a distância inicial entre as duas cargas).

A diferença de potencial é a medida deste trabalho: a *diferença de potencial* entre dois pontos é o trabalho que deve ser feito para mover uma unidade de carga positiva (um coulomb) de um ponto para outro (i.e., é a energia potencial da carga). Um volt (*V*) é a energia requerida para mover um coulomb a uma distância de 1 metro contra uma força de um newton.

Corrente (*I*)

Existe diferença de potencial dentro de um sistema sempre que houver a separação entre cargas positiva e negativa. A separação das cargas pode ser gerada por uma reação química (como em uma bateria) ou pela difusão entre duas soluções de eletrólitos com diferentes concentrações iônicas através de uma barreira com permeabilidade seletiva, como a membrana celular. Se existe uma separação de cargas dentro do meio condutor, as cargas movem-se entre as áreas de diferença de potencial: cargas positivas são atraídas para a região de maior potencial negativo, e cargas negativas dirigem-se para regiões de potencial positivo.

O *fluxo de corrente* é definido como movimento resultante de cargas por unidade de tempo. Por convenção, a direção da corrente é definida como a direção do fluxo das cargas positivas. Em condutores metálicos, a corrente é conduzida por elétrons, que se movem em direção oposta ao fluxo da corrente convencionalmente definido. Nas células nervosas e musculares, a corrente é conduzida por íons positivos e negativos em solução. Um ampere (*A*) de corrente representa o movimento de um coulomb (de carga) por segundo.

Condutância (*g*)

Qualquer objeto que permita a passagem do fluxo de cargas elétricas através de si é chamado de condutor. A unidade de condutância elétrica é o siemens (*S*). De acordo

com a lei de Ohm, a corrente que flui por um condutor é diretamente proporcional à diferença de potencial imposta através dele:[1]

$$I = V \times g$$

Corrente (A) = Diferença de potencial (V) $\times$ condutância (S).

À medida que os carregadores de carga movem-se através do condutor, uma quantidade de sua energia de potencial elétrico é convertida em energia térmica devido às interações de fricção dos carregadores com o meio condutante.

Cada tipo de material tem uma propriedade intrínseca chamada de *condutividade* (σ), que é determinada por sua estrutura molecular. Condutores metálicos conduzem extremamente bem a eletricidade e, assim, têm alta condutividade. Soluções aquosas com alta concentração de sal ionizado têm condutividade um pouco menor, e os lipídeos têm uma condutividade muito menor – eles são fracos condutores de eletricidade e, portanto, são bons isolantes. A condutância de um objeto é proporcional à σ multiplicada pela área de secção transversa, dividida pelo comprimento:

$$g = (\sigma) \times \text{área/comprimento}.$$

O comprimento é definido como a direção ao longo da qual a condutância é medida. Por exemplo, a condutância medida ao longo do cerne citoplasmático de um axônio reduz se seu comprimento aumenta ou se seu diâmetro diminui (Figura A-1).

Resistência elétrica (R) é o inverso da condutância, e é uma medida da resistência fornecida por um objeto ao fluxo da corrente. A resistência é medida em ohms (Ω):

$$1\ \Omega = 1/\ (1\ \text{S}).$$

Capacitância (*C*)

Um capacitor consiste em duas placas condutoras separadas por uma camada isolante. A propriedade fundamental do capacitor é a habilidade de armazenar cargas de sinais opostos: cargas positivas são armazenadas em uma placa, e negativas em outra. No exemplo na Figura A-2, um excesso de carga positiva na placa x, e o mesmo excesso de carga negativa na placa y resulta na diferença de potencial entre as duas placas.

Essa diferença de potencial pode ser medida determinando-se quanto trabalho é requerido para mover uma carga positiva-teste de y para x. Inicialmente, a carga-teste é atraída pelas cargas negativas em y e repelida pelas cargas positivas mais distantes em x. O resultado dessas interações eletrostáticas é a força f oposta ao movimento da carga-teste de y para x. Entretanto, à medida que a carga-teste move-se em direção à x, a atração pelas cargas negativas

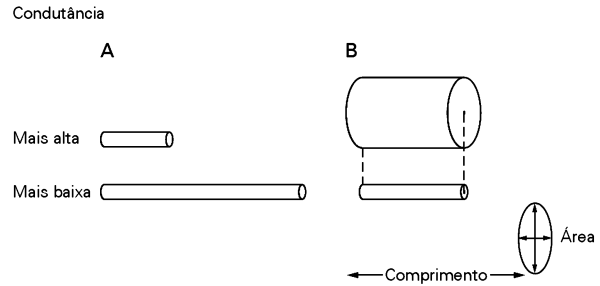



Figura A-1 A condutância de um objeto é determinada por fatores geométricos, junto com a condutividade. A condutância é inversamente proporcional ao comprimento de um condutor (**A**). A condutância é diretamente proporcional à área de secção transversal de um condutor (**B**).

em y diminui e a repulsão pelas cargas positivas em x aumenta, fazendo ser a força eletrostática resultante exercida sobre a carga-teste constante em qualquer ponto entre x e y. Trabalho (W) é a força multiplicada pela distância (D) sobre a qual a força é exercida:

$$W = f \times D.$$

O trabalho feito durante o movimento de uma carga-teste de um lado para outro do capacitor é igual à diferença da energia de potencial elétrico, ou diferença de potencial, entre x e y. Na Figura A-2, isso é mostrado na área sombreada dos gráficos.

Capacitância é medida em farads (F). Quanto maior a densidade de cargas na placa do capacitor, maior a força de ação sobre a carga-teste, e maior a diferença de potencial resultante no capacitor (ver Figura A-2B). Então, para um dado capacitor, existe uma relação linear entre a quantidade de carga (Q) estocada em suas placas e a diferença de potencial através delas:

$$Q\ (\text{coulombs}) = C\ (\text{farads}) \times V\ (\text{volts}) \qquad \textbf{(A-1)}$$

em que C, a capacitância, é constante.

A capacitância de um capacitor com placas em paralelo é determinada por duas características de sua geometria: a área (A) das duas placas, e a distância (D) entre elas. Ao aumentar-se a área das placas, aumenta-se a capacitância, porque uma quantidade maior de carga deve ser depositada em cada lado para produzir a mesma densidade de carga, que determina a ação da força f sobre a carga-teste (Figura A-2A e C). Ao aumentar-se a distância entre as placas, não se altera a ação da força sobre a carga-teste, mas se aumenta o trabalho que deve ser feito para mover a carga de um lado do capacitor a outro (Figura A-2A e D). Portanto, para uma determinada separação das cargas entre duas placas, a diferença de potencial entre elas é proporcional à distância. Em outras palavras, quanto maior a distância, menor a quantidade de carga que deve ser depositada sobre as placas para produzir uma determinada diferença de potencial e, portanto, menor a capacitância (Equação A-1). Esses determinantes geométricos de capacitância podem ser resumidos pela equação

$$C \propto A/D.$$

[1] Essa fórmula para o fluxo de corrente é análoga a outras fórmulas para descrever fluxo (p. ex., o volume de líquido devido à pressão hidrostática; o fluxo de um soluto em resposta ao gradiente de concentração; o fluxo de calor em resposta ao gradiente de temperatura, etc.). Em cada caso, o fluxo é proporcional ao produto do contingente de força multiplicado pelo fator condutância.

Capacitância

A B C D

Diferença de potencial ↑ Capacitância ↑ Capacitância ↓

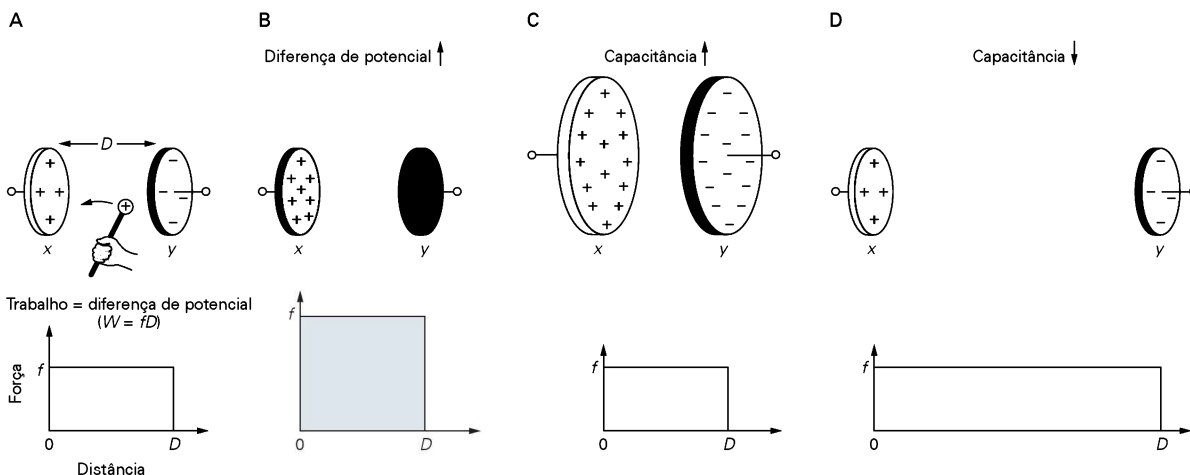
Trabalho = diferença de potencial ($W = fD$)

Força Distância

Figura A-2 A capacitância de um capacitor com placas em paralelo é determinada pela área das duas placas e pela distância entre elas.
A. O movimento da carga-teste entre as duas placas carregadas deve superar uma força. O trabalho exercido contra essa força é a diferença de potencial entre as duas placas.
B. Ao aumentar-se a densidade de cargas conduzidas, aumenta-se a diferença de potencial.
C. Ao aumentar-se a área das placas, aumenta-se a capacitância, pelo aumento do número de cargas necessário para produzir uma determinada diferença de potencial.
D. Ao aumentar-se a distância entre duas placas, diminui-se a capacitância, reduzindo o número de cargas necessário para produzir uma determinada diferença de potencial.

Como mostra a Equação A-1, a separação das cargas positiva e negativa nas duas placas de um capacitor resulta em uma diferença de potencial entre elas. O inverso dessa afirmação também é verdadeiro: a diferença de potencial através do capacitor é determinada pela resultante de cargas positiva e negativa nas placas. Para que o potencial através do capacitor se altere, a quantidade de carga elétrica estocada nas duas placas condutoras deve mudar em primeiro lugar.

Regras para análise de circuitos

A familiaridade com umas poucas regras básicas para análise de circuito elétrico será útil para o entendimento do circuito elétrico equivalente usado no decorrer deste livro.

Condutância

O símbolo para um condutor é:

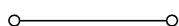
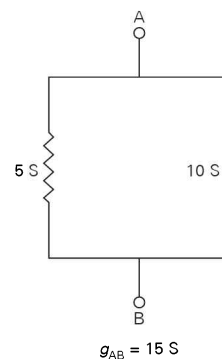
A variabilidade do condutor é representada desta forma:

Uma via com condutância infinita (resistência zero) é chamada de *curto-circuito*, e é representada por uma linha:

Condutâncias *em paralelo* são somadas:

A

5 S 10 S

B

$g_{AB} = 15$ S

Condutâncias *em série* são somadas reciprocamente (inverso dos seus valores):

A B

5 S 10 S

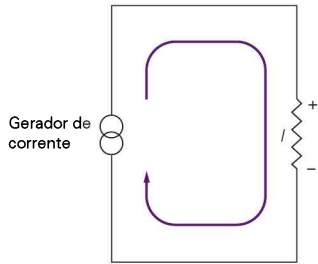
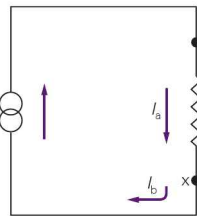
$$1/g_{AB} = 1/5 + 1/10 = 3/10$$
$$g_{AB} = 3{,}3 \text{ S.}$$

Resistências *em série* são somadas, enquanto resistências *em paralelo* são somadas reciprocamente (inverso dos seus valores)

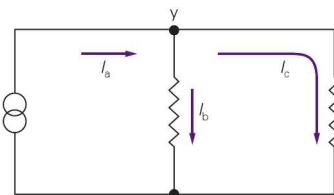
Corrente

Uma seta denota o sentido do fluxo da corrente (movimento resultante de cargas positivas). A lei de Ohm é:

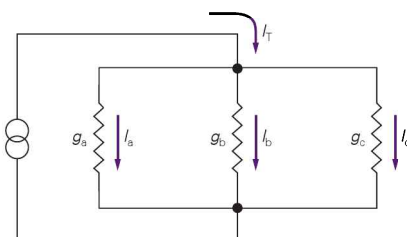
$$I = V \times g = V/R$$

Quando a carga flui através de um condutor, o terminal de entrada da corrente é positivo em relação ao terminal de saída:

A soma algébrica de todas as correntes que saem e que entram em uma junção é zero (arbitrariamente definiu-se a corrente que se aproxima da junção como positiva e a corrente que deixa a junção como negativa). No circuito que se segue para a junção x

as correntes são

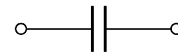
$$I_a = +5\text{ A}$$
$$I_b = -5\text{ A}$$
$$I_a + I_b = 0.$$

No circuito que se segue para a junção y

as correntes são

$$I_a = +3\text{ A}$$
$$I_b = -2\text{ A}$$
$$I_c = -1\text{ A}$$
$$I_a + I_b + I_c = 0.$$

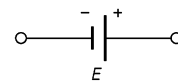
A corrente flui pela via de maior condutância (menos resistência). Para condutâncias em paralelo, a corrente de cada via é proporcional ao valor de sua condutância dividida pela condutância total da combinação em paralelo:

$$I_T = 10\text{ A}$$
$$g_a = 3\text{ S}$$
$$g_b = 2\text{ S}$$
$$g_c = 5\text{ S}$$
$$I_a = \frac{I_T \times g_a}{g_a + g_b + g_c} = 3\text{ A}$$
$$I_b = \frac{I_T \times g_b}{g_a + g_b + g_c} = 2\text{ A}$$
$$I_c = \frac{I_T \times g_c}{g_a + g_b + g_c} = 5\text{ A}.$$

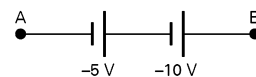
Capacitância

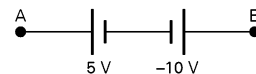
O símbolo para capacitor é:

A diferença de potencial através do capacitor é proporcional à carga armazenada em suas placas:

$$V_C = Q/C.$$

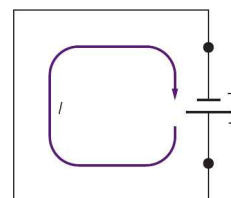
Diferença de potencial

O símbolo para uma bateria, ou força eletromotriz (E) é:

O polo positivo é sempre representado pela barra mais longa.

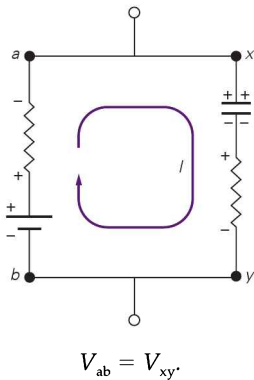
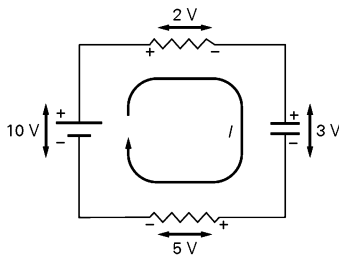
As baterias em série são somadas algebricamente, mas deve-se ter atenção para suas polaridades. Se suas polaridades forem iguais, seus valores absolutos são somados:

$$V_{AB} = -15\text{ V}.$$

Se suas polaridades forem opostas, os valores são subtraídos:

$$V_{AB} = -5\text{ V}.$$

(Aqui a convenção utilizada para a diferença de potencial é $V_{AB} = V_A - V_B$).

Uma bateria leva uma corrente em um circuito do terminal positivo para o negativo:

Para propósito de cálculo da resistência total de um circuito, a resistência interna da bateria é colocada em zero.

As diferenças de potencial através dos braços paralelos do circuito são iguais:

$$V_{ab} = V_{xy}.$$

Em um circuito fechado, a soma algébrica de todas as diferenças de potencial é zero:

Então,

$$2\text{ V} + 3\text{ V} + 5\text{ V} - 10\text{ V} = 0.$$

Fluxo de corrente em circuitos com capacitância

Circuitos que apresentam elementos capacitivos são muito mais complexos do que aqueles que somente possuem baterias e condutores, porque, em circuitos capacitivos, o fluxo de corrente varia com o tempo. As alterações em corrente e voltagem em circuitos capacitivos dependentes do tempo estão qualitativamente ilustradas nos três seguintes exemplos.

Circuito com capacitor

A corrente não flui por uma região isolante em um capacitor; na verdade, isso resulta em um crescente aumento de cargas positiva e negativa nas placas do capacitor. Entretanto, pode-se medir a corrente fluindo para fora e para dentro do terminal de um capacitor. Considere-se o circuito mostrado na Figura A-3A. Quando a chave S é fechada, a bateria E move a carga positiva resultante para dentro da placa a, e uma quantidade igual de carga positiva resultante é retirada da placa b. O resultado é a corrente fluindo no sentido anti-horário (Figura A-3B).

Uma vez que a corrente flui para dentro e para fora dos terminais do capacitor, ela é chamada de *corrente capacitiva* (I_c). Devido à falta de resistência nesse circuito, a bateria E pode gerar uma corrente com amplitude muito alta, a qual carregará instantaneamente a capacitância no valor $Q = E \times C$ (Figura A-3D).

Circuito com resistor e capacitor em série

Agora considere-se o que acontece se o resistor é adicionado em série com o capacitor (Figura A-4A). O máximo de corrente que pode ser gerado quando a chave S está fechada (Figura A-4B) fica agora limitada à lei de Ohm ($I = V/R$). Portanto, o capacitor carrega mais lentamente. Quando o potencial através do capacitor atinge finalmente o valor $V_c = Q/C = E$ (Figura A-4C), não existe mais uma diferença de potencial no circuito, (i.e., a voltagem da bateria (E) é igual e oposta à voltagem através do capacitor V_c). Os dois são então cancelados, não deixando nenhuma diferença de potencial resultante para conduzir a corrente pelo circuito.

A diferença de potencial é maior e o fluxo de corrente está no máximo, imediatamente após a chave ser fechada. Quando o capacitor começa a carregar, a diferença de potencial resultante ($V_c + E$) disponível para conduzir uma corrente torna-se menor, então o fluxo da corrente é reduzido. Isso resulta em uma alteração exponencial na voltagem e no fluxo de corrente através do resistor e do capacitor. Nota-se que, nesse circuito, a corrente resistiva deve ser igual à corrente capacitiva durante todo o tempo (ver "Regras para análise de circuitos").

Circuito com resistor e capacitor em paralelo

Considere-se agora o que acontece se for colocado um resistor em paralelo e um capacitor em série com um gerador de corrente constante que gera uma corrente total I_T (Figura A-5A). Quando a chave (S) é fechada, a carga começa a fluir pelo circuito (Figura A-5B). No primeiro instante após

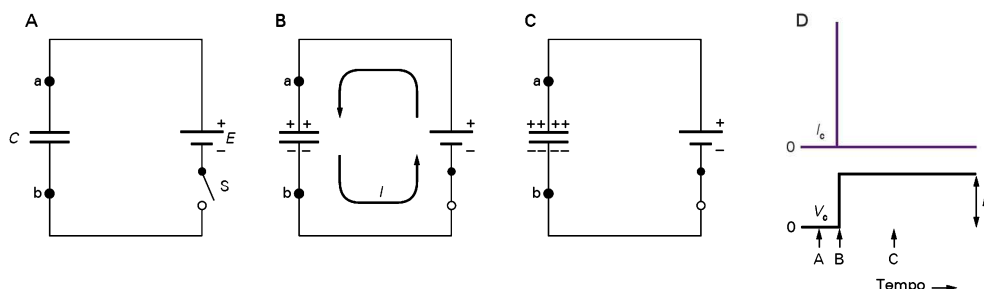



Figura A-3 **Curso de tempo para carregar um capacitor.**
A. Circuito antes de fechar a chave (S).
B. Imediatamente após o fechamento da chave.
C. Após o capacitor estar totalmente carregado.
D. Curso de tempo das alterações na corrente (I_c) e diferença de potencial através do capacitor (V_c) em resposta ao fechamento da chave.

Figura A-4 **Curso de tempo para carregar um capacitor (*C*) em série com um resistor (*R*) de uma fonte de voltagem constante (*E*).**

A. Circuito antes de fechar a chave (**S**).
B. Logo após o fechamento da chave.
C. Após o capacitor fixar-se a um novo potencial.
D. Curso de tempo das alterações na corrente (*I*), carga depositada no capacitor (Q_c), e diferença de potencial através do resistor (V_R) e do capacitor (V_c) após o fechamento da chave.

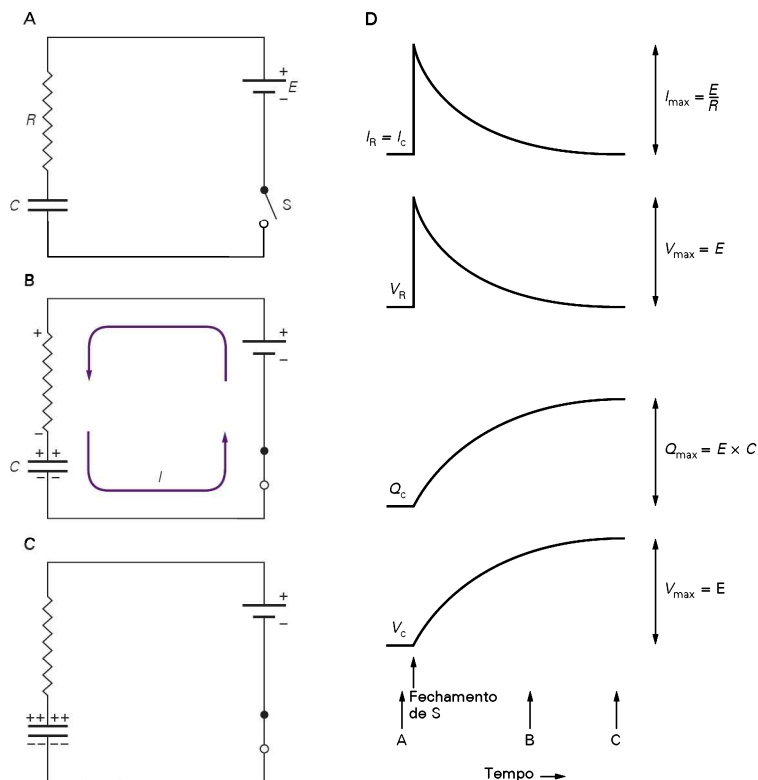
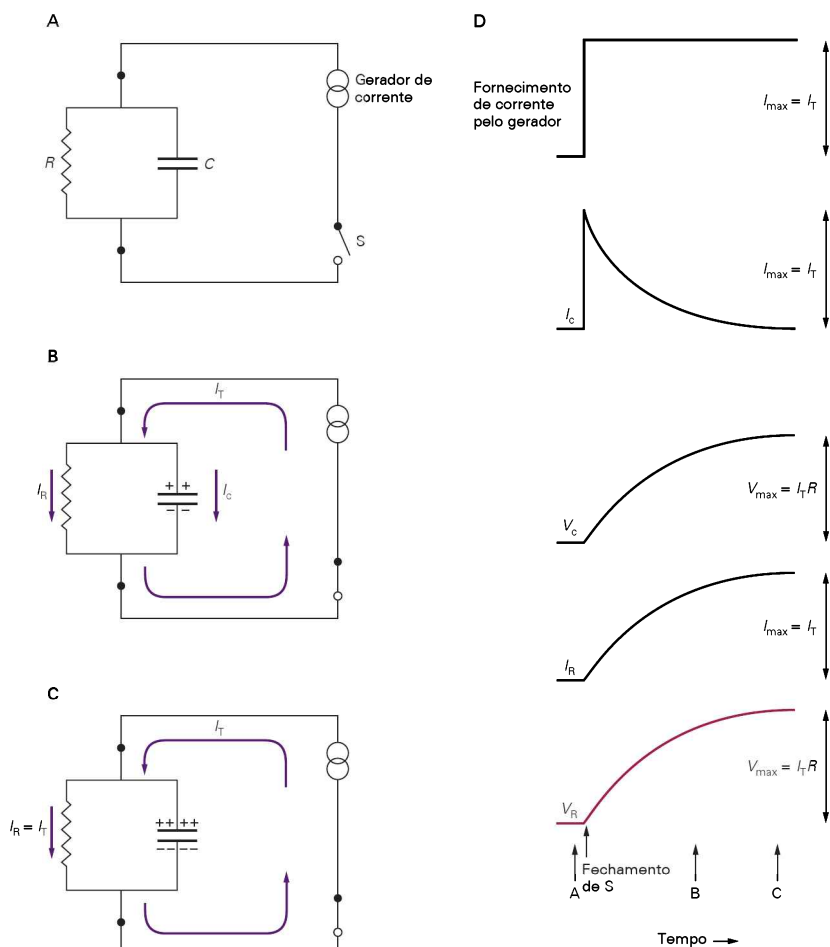



Figura A-5 **Curso de tempo para carregar um capacitor (*C*) em paralelo com um resistor (*R*) de uma fonte de corrente constante.**

A. Circuito antes de fechar a chave (**S**).
B. Logo após o fechamento da chave.
C. Após a carga depositada no capacitor ter atingido seu valor final.
D. Curso de tempo das alterações em I_c, V_c, I_R e V_R em resposta ao fechamento da chave.

a corrente ter começado a fluir, todas as cargas fluem para dentro do capacitor (i.e., $I_T = I_c$). Assim, enquanto as cargas aumentam nas placas do capacitor, uma diferença de potencial V_c é gerada por ele.

Uma vez que o resistor e o capacitor estão em paralelo, o potencial através deles deve ser igual; então, parte do total da corrente começa a fluir pelo resistor, tal que $I_R \times R = V_R = V_c$. À medida em que menos corrente flui no capacitor, a taxa de carga diminui; isso causa a forma exponencial da curva de voltagem *versus* tempo. Por fim, a voltagem atinge um platô em que não existe mais alteração. Quando isso ocorre, todas as cargas fluem através do resistor e $V_c = V_R = I_T \times R$ (Figura A-5C).

Steven A. Siegelbaum
John Koester

Apêndice B

Exame neurológico do paciente

A CHAVE PARA A ANÁLISE DOS SINAIS e sintomas referentes ao sistema nervoso é um exame neurológico rigoroso do paciente. Esse exame começa com uma avaliação do funcionamento mental do paciente.

Estado mental

Estado de alerta e atenção

O nível de consciência do paciente é definido em termos de respostas a estímulos. Em vez de simplesmente usar termos como *letargia, obnubilação, torpor e coma*, o examinador deve especificar o estímulo mínimo que desencadeia uma resposta do paciente (p. ex., voz, sacudida, estímulo doloroso) e a resposta em si (p. ex., alerta sustentado *versus* breve abertura ocular com gemidos).

Um prejuízo no limiar de atenção geralmente fica claro durante a entrevista médica. No teste formal, pode-se solicitar que o paciente repita séries de números ou conte de trás para frente a partir de 20. O teste numérico sequencial é sensível, mas inespecífico; a dificuldade talvez se deva à deficiência na memória imediata (de trabalho).

Uma desatenção profunda, a ponto de qualquer interação significativa com o meio ser impossível, caracteriza delírio. Pacientes em delírio geralmente estão agitados.

Comportamento, estado de humor e pensamento

Anormalidades neuropsiquiátricas podem ser identificadas nessa parte do exame do estado mental. O afeto, a expressão exterior do humor, manifesta-se na maneira de vestir, na expressão facial, na quantidade e no tipo de atividade e fluxo da conversa. Se há suspeita de depressão, o paciente deve ser inquirido de maneira específica; o humor pode estar mais afetado do que o afeto sugere.

Pacientes esquizofrênicos podem demonstrar indiferença, afeto embotado ou humor inapropriado. Também podem aparentar hostilidade e paranoia. O comportamento do paciente às vezes sugere que ele tem alucinações, ainda que negue. A fala esquizofrênica revela pobreza de associações, incoerência, bloqueio, estereotipia ou distração.

Fala e comportamento lentos são manifestações de lesão da região frontal mesial (abulia). Lesões do lobo frontal também produzem desinibição social, linguagem inapropriada e dificuldade em manter o comportamento direcionado a um objetivo.

Orientação e memória

Pessoas conscientes de sua própria identidade, bem como de elementos básicos de seu entorno (hospital, endereço, cidade, estado, horário, dia da semana, mês, ano), são con-

sideradas "orientadas no tempo, no espaço e quanto a si". Distúrbios da memória secundários à lesão encefálica ou demência é geralmente maior em relação a fatos recentes do que a antigos, e os pacientes mostram-se desorientados com relação ao tempo e ao espaço, mas não quanto a si mesmos. No entanto, desorientação não é um marcador específico nem sensível de amnésia.

A memória é classificada clinicamente em imediata (de trabalho), recente (de curta duração) e remota (de longa duração). Um teste sensível de memória recente consiste em fazer o paciente repetir três palavras não relacionadas (p. ex., Chicago, laranja, trinta e três) e então repeti-las depois de 5 minutos. Se ele for incapaz de lembrar-se, pede-se que escolha as palavras de uma lista. Distúrbios amnésicos tendem a afetar a evocação espontânea mais do que o reconhecimento. Testa-se a memória de longa duração fazendo com que o paciente recorde-se de pessoas ou eventos do passado e verificando as respostas.

Testes convencionais identificam distúrbios da memória explícita (ver Capítulo 67). Doenças que cursam com amnésia ou demência são menos propensas a afetar os sistemas de memória implícita, como a memória de procedimentos (lembrar-se de como se faz um ato motor complexo).

Capacidades cognitivas

Capacidades intelectuais são avaliadas com testes de QI padronizados, que têm vieses culturais e educacionais. Os testes incluem cálculos, similaridades de palavras, antônimos, interpretação de provérbios.

Distúrbios da linguagem

Afasia é um distúrbio da linguagem que não é explicado por danos nos circuitos neurais da audição, visão ou vocalização (ver Capítulo 60). Os subtipos de afasia podem ser identificados avaliando-se seis componentes básicos da linguagem: fala espontânea, compreensão da fala, nomeação, repetição, escrita e leitura (Figura B-1).

Fala espontânea

A fala do paciente pode ser anormal de várias maneiras. A *fluência*, a quantidade de fala produzida no tempo, pode estar reduzida. A *prosódia*, as qualidades musicais da fala (tom, acento, ritmo), também pode estar prejudicada. Nas *parafasias*, palavras incorretas são usadas, em vez de as corretas. Pacientes com parafasia *literal* (ou fonêmica) usam palavras que lembram foneticamente a palavra que se queria falar (p. ex., "hosital" em vez de "hospital"). Naqueles com parafasia *verbal* (ou semântica), a palavra usada existe, mas não é adequada (p. ex., "hotel" por "hospital"). Em alguns pacientes, os erros são contaminantes ocasionais da fala; em outros, quase a substituem por completo.

Mesmo na ausência de parafasias, o conteúdo da fala do afásico pode ser difícil de se entender. Um vocabulário muito diminuído aparece como fala logorreica, mas vazia, e também como hesitação diante de algumas palavras. A fala *paragramatical* preserva alguma semelhança de sintaxe, a despeito do conteúdo semântico profundamente afetado. Em oposição, a fala *agramatical* (ou telegráfica) omite palavras relacionais (como preposições ou conjunções).

Compreensão da fala

Uma conversa casual com o paciente talvez não revele anormalidades de compreensão da fala, que podem ser leves, moderadas ou graves. É necessário um teste específico. A avaliação da compreensão da fala não deve depender das respostas verbais do paciente a comandos ou perguntas. Uma resposta errada talvez se deva a uma parafasia, e não a uma falha na compreensão. Se um comando simples ou complexo é corretamente seguido, presume-se que o comando foi entendido. No entanto, uma falha em seguir o comando tem outras explicações, além de compreensão diminuída – por exemplo, paralisia, apraxia, dor ou negativismo.

Um método mais confiável de testar a compreensão da fala consiste em fazer perguntas que sejam respondidas apenas com "sim" ou "não". Mesmo pacientes com a produção da fala bastante restringida podem indicar afirmativa ou negativamente. Ambos, paciente e avaliador, devem saber as respostas corretas. Outra maneira de testar a compreensão da fala é pedir ao paciente que aponte objetos ou partes do corpo.

Assim como na produção anormal da fala, a compreensão semântica e a sintática (relacional) podem ser dissociadas. A compreensão sintática pode ser avaliada pedindo-se ao paciente que manuseie objetos. Por exemplo, depois de identificar um pente, uma caneta e uma chave, solicita-se que o paciente ponha a chave *sobre* o pente, ou o pente *entre* a chave e a caneta.

Nomeação

Para pacientes com visão adequada, podem ser mostrados objetos, partes do corpo, cores ou figuras de ação (nomeação por confronto). Uma série de respostas erradas indica anomia, a perda de capacidade de recordar-se ou reconhecer nomes de coisas. Alguns pacientes apresentam parafasias. Alguns hesitam e procuram pela palavra certa (fenômeno "na ponta da língua"). Alguns pacientes descrevem o objeto em vez de nomeá-lo. Por exemplo, em vez de dizer "gravata", o paciente diz "É o que se usa em torno do pescoço".

Repetição

Pede-se ao paciente que repita frases como "no inverno o Presidente fica em Washington". Frases sintaticamente complexas são particularmente difíceis (p. ex., "Se ele viesse, eu sairia"). Os erros mais frequentes são de substituições parafásicas.

Escrita

A avaliação da escrita começa por fazer o paciente assinar seu próprio nome. Testes mais específicos incluem frases ditadas, palavras ou letras, bem como escrita espontânea, como descrever o que se vê numa sala.

Leitura

Para se testar a capacidade da leitura, solicita-se ao paciente que leia em voz alta frases simples, palavras ou letras. A compreensão é testada fazendo-se com que o paciente siga ordens escritas, que foram executadas de modo adequado quando dadas oralmente, ou fazendo-se que ele responda, com "sim" ou "não", a perguntas escritas.

A Hemiparesia flácida

B Hemiparesia espástica

C Fraqueza facial direita

D Infarto no território da ACM

0 2+ 3+

0 2+ 3+

0 2+ 3+

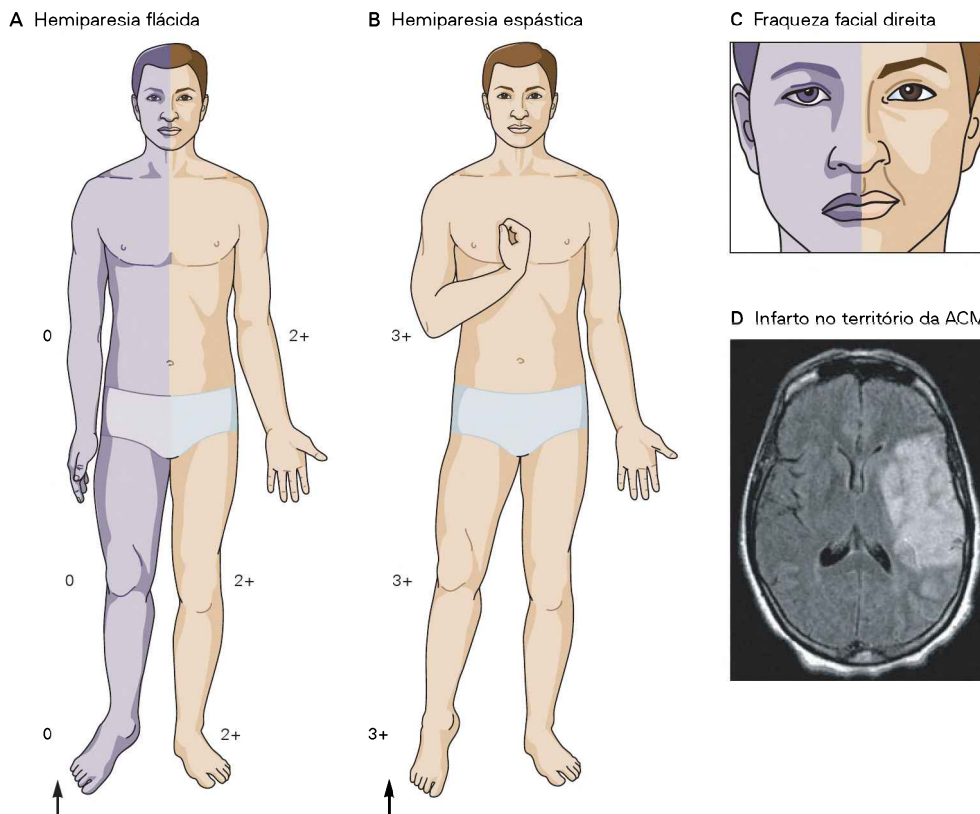



Figura B-1 Um acidente vascular encefálico no território da artéria cerebral média (ACM) esquerda produz hemiparesia contralateral e afasia.

A. O paciente desenvolve fraqueza súbita do lado direito envolvendo face, membro superior e inferior. O exame revela preferência do olhar para a esquerda e fraqueza dos músculos extensores do membro superior direito, mais pronunciado distalmente do que proximalmente, e, em menor grau, fraqueza dos músculos flexores do membro inferior direito. Nos primeiros dias, os reflexos tendinosos tricipital, patelar e aquileu à direita podem estar ausentes. O sinal de Babinski está presente à direita (seta). Os números indicam a força do reflexo, sendo 2+ normal. (Ver seção "Reflexos tendinosos profundos".)

B. Em semanas ou meses, o paciente pode desenvolver postura tônica em flexão do membro superior direito e em extensão do membro inferior direito. Os reflexos tendinosos à direita começam a ficar mais acentuados, com um sinal de Babinski positivo.

C. Há uma fraqueza no lado direito da face, caracterizada por um alargamento da fissura palpebral devido ao relaxamento da pálpebra inferior, embotamento da dobra nasolabial e queda da comissura labial à direita. Pode haver fraqueza aguda dos músculos da fronte com dificuldade de franzir a testa, mas isso via de regra se resolve rapidamente, porque os neurônios motores superiores do nervo facial recebem inervação supranuclear bilateral. O paciente apresenta afasia. A fala é forçada e telegráfica, e a prosódia, anormal. O paciente não consegue repetir palavras ou frases e torna-se facilmente frustrado, mas pode seguir comandos simples.

D. O local do acidente vascular encefálico na região frontoparietal esquerda. O lado esquerdo é mostrado à direita no exame de diagnóstico por imagem.

Praxia

Praxia refere-se à execução de um ato motor aprendido. Em seu sentido mais amplo, trata-se de uma atividade motora deficiente que não pode ser explicada por fraqueza, descoordenação, tônus muscular alterado, bradicinesia, distúrbio do movimento, demência, afasia ou pouca cooperação. Falha em realizar um movimento não é evidência de apraxia. Para ser considerada apráxica, a ação deve ser feita de forma incorreta ou os componentes do ato devem ser realizados de maneira imprecisa. Partes do ato podem estar omitidas, sequenciadas erroneamente, orientadas de forma incorreta no espaço. Há três tipos de testes: (1) gesticulação ("Mostre-me como você atira uma bola"); (2) imitação ("Observe como eu aponto para cima, depois faça igual"); (3) uso de um objeto real ("Eis uma colher. Mostre-me como usá-la").

Apraxias são tradicionalmente classificadas em cinética, ideacional e ideomotora. Na apraxia cinética, o ato é entendido, mas a execução é falha. Na apraxia ideacional, a ideia do ato – a representação neural do ato, ou *engrama* – está danificada. Na apraxia ideomotora, a ideia do ato e os componentes motores de sua execução estão desconectados. Os pacientes podem ser incapazes de imitar como se usa um martelo, mas são capazes de descrever seu uso e, se tiverem um martelo na mão, de usá-lo corretamente.

Gnosia e manipulação espacial

Agnosia é a incapacidade de reconhecimento que não pode ser explicada por problemas na sensibilidade primária (tato, visão, audição) ou na cognição. Já foi descrita como "percepção sem o seu significado". Agnosia difere de ano-

mia porque, naquela, o paciente, além de não nomear o objeto, também não consegue selecioná-lo de um grupo nem relacioná-lo com uma figura. Na agnosia tátil (astereognosia), o paciente tem limiar de tato normal, mas não consegue identificar o que está tocando.

Agnosias semelhantes existem nas esferas visual e auditiva. No entanto, como as lesões raramente são bilaterais, agnosias visual e auditiva são raras. *Simultanagnosia* é a perda da capacidade de reconhecer o sentido de uma cena ou de um objeto, ainda que suas partes individuais sejam reconhecidas corretamente.

O hemisfério esquerdo geralmente processa a linguagem, e o direito processa informação espacial. Lesões no hemisfério direito, principalmente no lobo parietal, afetam a percepção espacial e a manipulação. Os pacientes têm dificuldades em ler mapas ou encontrar o caminho correto (*topografoagnosia*), em copiar figuras ou formas simples, ou desenhar objetos simples, como flores ou relógios (*apraxia construtiva* ou *apractognosia*).

Ainda mais impressionante é a síndrome da heminegligência espacial. Pacientes com lesões no hemisfério direito podem ignorar objetos à esquerda de sua linha média, inclusive o lado esquerdo do corpo (síndrome da negligência pessoal). Podem não ser capazes de reconhecer sua própria hemiplegia (*anosognosia*) ou de reconhecer o lado esquerdo do corpo como seu (*asomatognosia*). Caso se peça que divida uma linha ao meio, o paciente indica um ponto do lado direito da linha. Uma figura, ao ser copiada, talvez esteja sem a sua metade esquerda; mesmo um mostrador de relógio pode estar com todos os seus números do lado direito.

Uma manifestação sutil de negligência espacial é a *extinção*. Os pacientes são capazes de reconhecer um estímulo (visual, tátil ou auditivo) quando apresentado em um lado, mas incapazes de reconhecê-lo quando é apresentado em um lado enquanto o outro lado também é estimulado.

Função dos nervos cranianos

Vários nervos cranianos são multifuncionais; suas funções motoras, sensoriais e autônomas devem ser avaliadas separadamente. O nervo óptico é, na realidade, um trato do sistema nervoso central, e o nervo acessório é anatomicamente um nervo espinal aberrante (os neurônios motores estão na medula espinal superior).

Nervo olfatório (N. craniano I)

Quando pacientes queixam-se de que a comida não tem o mesmo gosto, o primeiro passo é ver se no nariz não há alguma obstrução ao fluxo aéreo. Cada narina é testada em separado, usando-se substâncias com cheiro forte, mas não irritantes, como café ou sabonete. (Substâncias com odor pungente, como amônia, estimulam os nociceptores trigeminais.) A incapacidade de perceber odores chama-se *anosmia*. Distorções desagradáveis de odores inócuos chamam-se *parosmia*.

Existem muitas representações cerebrais para o olfato, assim a anosmia é geralmente secundária a uma doença nasal ou a lesões que envolvam as fibras olfatórias, assim que passam pela placa cribriforme (ver Figura 32-1).

Nervo óptico (N. craniano II)

Acuidade visual

A acuidade visual é testada com a tabela de Snellen (a 6 m de distância) ou um cartão mostrado a 45 cm. Os olhos são testados separadamente. Se a acuidade está muito diminuída, a contagem de dedos, a detecção de movimento da mão ou a percepção da luz devem ser testados. Erros de refração são identificados fazendo o paciente usar óculos ou olhar através de um pequeno furo. A inspeção dos olhos e a fundoscopia irão frequentemente identificar lesões oculares que diminuem a acuidade visual, como cicatrizes na córnea, cataratas, glaucoma, retinopatia diabética ou degeneração macular.

Campos visuais

Os olhos são testados separadamente. O examinador fica frente a frente com o paciente e segura um objeto equidistante entre os olhos do paciente e do examinador para comparar seu campo de visão com o do paciente. Um objeto é movido lentamente da periferia para o centro do campo visual, e pergunta-se ao paciente quando esse objeto é visto, ou solicita-se ao paciente que conte dedos em diferentes quadrantes visuais. Estímulos são apresentados simultaneamente nos campos direito e esquerdo para identificar negligência espacial (extinção).

O teste dos campos visuais fornece uma localização bem acurada de lesões estruturais (ver Figura 25-5). A diminuição da visão monocular, incluindo defeito do campo ou escotoma (uma área de perda visual cercada por área de visão preservada), localiza a lesão no nervo óptico, na retina ou em outras estruturas oculares. Hemianopsia bitemporal, se causada por uma lesão única, localiza essa lesão no quiasma óptico. Hemianopsia homônima, quadrantanopsia ou escotomas bilaterais congruentes localizam a lesão para trás do quiasma óptico, no trato óptico contralateral, no núcleo geniculado lateral do tálamo, na radiação óptica ou no córtex visual primário.

Fundoscopia

Usando um oftalmoscópio, o examinador focaliza sucessivamente na córnea, na câmara anterior, no cristalino e no corpo vítreo, então examina o disco óptico, os vasos retinianos e a retina propriamente dita. A atrofia óptica é detectada por palidez do disco; suas várias causas incluem glaucoma, compressão do nervo óptico, infarto e esclerose múltipla.

No papiledema (edema do disco óptico), as margens do disco ficam borradas e elevadas. O papiledema pode resultar de patologia local, como, por exemplo, desmielinização inflamatória da neurite óptica, na qual a acuidade visual é muito diminuída por edema da cabeça do nervo óptico. Quando o papiledema resulta de aumento da pressão intracraniana, o ponto cego fica muito aumentado, mas a acuidade visual não é afetada de início; no entanto, com o passar do tempo, os campos visuais ficam mais restritos, e a acuidade visual, diminuída. Além disso, a razão do diâmetro das veias retinianas para as artérias (normalmente cerca de 3:2) aumenta, e pode haver hemorragias retinianas e exsudatos esbranquiçados.

Outras anormalidades identificadas pela fundoscopia incluem estreitamento arterial (hipertensão), exsudatos

(diabetes melito, discrasias sanguíneas), microaneurismas (diabetes melito), hemorragias subialoides (localizadas entre a retina e a membrana vítrea e associadas a hemorragia subaracnóidea), tubérculos e outros granulomas, facomas (coleções gliais associadas a doenças hereditárias, neurofibromatose e esclerose tuberosa), alterações pigmentares (retinite pigmentosa) e êmbolos (vistos dentro dos ramos arteriolares da artéria retiniana central).

Nervos oculomotor, troclear e abducente (N. cranianos III, IV e VI)

Pupilas

O reflexo pupilar à luz é testado direcionando-se uma luz brilhante a cada olho e observando-se a resposta bilateral. Ambas as pupilas devem contrair-se ao estímulo luminoso a cada olho. O reflexo de acomodação e resposta pupilar à aproximação é testada fazendo o paciente convergir sua visão para um objeto colocado próximo aos seus olhos; as pupilas devem contrair.

Anisocoria (pupilas de diâmetro diferentes) significa tanto uma lesão parassimpática que afeta a pupila maior ou uma lesão simpática que afeta a pupila menor. A lesão parassimpática é indicada pela dilatação exagerada da pupila, pela perda do reflexo à luz ou por ambos, bem como por envolvimento dos músculos extraoculares inervados pelo nervo oculomotor. A lesão simpática é indicada pela constrição pupilar, pela preservação do reflexo à luz e por sinais da síndrome de Horner (leve ptose e, em alguns casos, perda da sudorese na face ipsilateral). A pupila com denervação tanto parassimpática quanto simpática ficará fixa na linha média e sem reação à luz.

Uma lesão unilateral envolvendo o nervo óptico ou a retina é indicada quando a pupila não contrai em resposta à luz direcionada ao olho afetado, mas ambas as pupilas contraem quando a luz é direcionada no olho não lesionado (defeito pupilar aferente). As pupilas reagem igualmente porque o reflexo pupilar é consensual (Figura B-2A; e ver Figura 45-7).

A via aferente final do reflexo de acomodação está nas áreas visuais do lobo occipital, que se comunicam com o componente parassimpático (núcleo de Edinger-Westphal) do núcleo oculomotor por uma rota separada da via do reflexo luminoso. Lesões que interrompem seletivamente a via do reflexo luminoso (p. ex., pupilas de Argyll-Robertson, vistas mais frequentemente na neurossífilis) destroem o reflexo luminoso, mas não afetam o reflexo de acomodação.

Movimentos extraoculares

O examinador procura por (1) paresia produzindo limitação do olhar conjugado a uma direção em particular (ambos os olhos são igualmente afetados, logo não há diplopia); (2) paresia afetando um ou mais músculos extraoculares (produzindo movimentos oculares desconjugados com diplopia); (3) movimentos oculares involuntários espontâneos (p. ex., nistagmo).

Pede-se ao paciente que olhe para a direita, para a esquerda, para cima e para baixo em cada direção horizontal. Quando seguem um objeto em movimento, os olhos movem-se mais lentamente (velocidade de seguimento) do que quando desviam de um objeto para outro (velocidade sacádica). Os dois tipos de movimento são controlados por mecanismos anatômicos e fisiológicos separados que podem ser afetados por lesões no cérebro, no tronco encefálico ou no cerebelo (ver Figuras 39-2, 39-9 e 39-14).

Paralisia do olhar horizontal geralmente indica uma lesão do campo ocular frontal (COF) ou da formação reticular pontina paramediana (FRPP) (ver Figuras 39-6, 39-9 e 39-10). Se o COF está afetado, os olhos desviarão para o lado da lesão. Se a FRPP está afetada, os olhos desviarão para longe da lesão.

Paresia do olhar vertical – limitação do olhar conjugado para cima e para baixo – indica lesão no mesencéfalo, ou do núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal mediano ou da comissura posterior.

Limitação monocular da adução com convergência preservada (oftalmoplegia internuclear) indica lesão no fascículo longitudinal mediano ipsilateral. Com frequência, há nistagmo horizontal do olho contralateral na abdução (ver Figura B-2).

Movimentos não conjugados do olhar indicam lesão de nervos cranianos específicos ou de músculos extraoculares (ver Figuras 39-4, 39-5, 39-6 e 39-7). Se o olho não consegue mover-se para "fora", há uma lesão envolvendo ou o nervo abducente (N. VI) ou o músculo reto lateral. Se o olho não pode mover-se para baixo quando desviado para dentro, há uma lesão do nervo troclear (N. IV) ou do músculo oblíquo superior. Qualquer outra limitação monocular do movimento é causada por uma lesão do nervo oculomotor (N. III) ou de um de seus músculos inervados (a exceção é a oftalmoplegia internuclear).

O nervo oculomotor controla o músculo levantador da pálpebra, e a ptose é um sinal comum de lesão nesse nervo. Ao contrário da síndrome de Horner, a denervação do nervo oculomotor pode resultar em fechamento completo do olho.

Os músculos oblíquos medeiam a torção interna e a torção externa quando o olho está na posição média ou abduzido. Um desvio compensatório da cabeça (afastando-se do lado da lesão) é um achado da paralisia do nervo troclear.

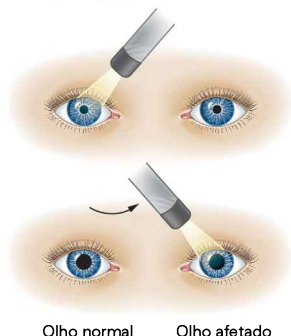
Nistagmo

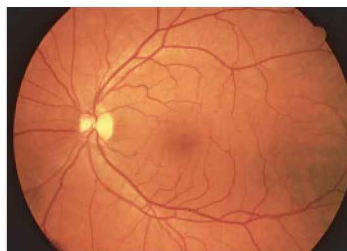
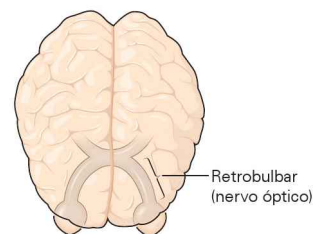
Movimentos oculares repetitivos e involuntários, ou nistagmo, podem ser uni ou bilaterais. Nistagmo pendular, com velocidade aproximadamente igual em qualquer direção, resulta com mais frequência de lesão visual grave durante a primeira infância. Nistagmo rítmico, um desvio lento para uma direção, seguido por um movimento rápido corretivo para outra, pode estar presente com os olhos em repouso e com o olhar fixo; tende a acentuar-se com o desvio ocular e com o componente rápido na direção do olhar.

Nistagmo horizontal ou rotatório no olhar primário é mais associado a lesões vestibulares, periféricas ou centrais. Nistagmo vertical (o componente rápido direcionado para cima ou para baixo) sugere uma lesão no tronco encefálico. Nistagmo horizontal no olhar lateral é geralmente um efeito colateral benigno de algumas substâncias, sobretudo sedativos e anticonvulsivantes.

A Neurite óptica

1 Testando resposta pupilar

Olho normal Olho afetado

2 Exame de fundoscopia do olho afetado mostra palidez do disco óptico

3 Localização da lesão

Retrobulbar (nervo óptico)

B Oftalmoplegia internuclear

1 Testando movimento ocular

2 Localização da lesão

Mesencéfalo

III

FLM

Ponte

VI

Junção bulbopontina

C Sinais adicionais

Sinal de Lhermitte

Sinal de Babinski

3+

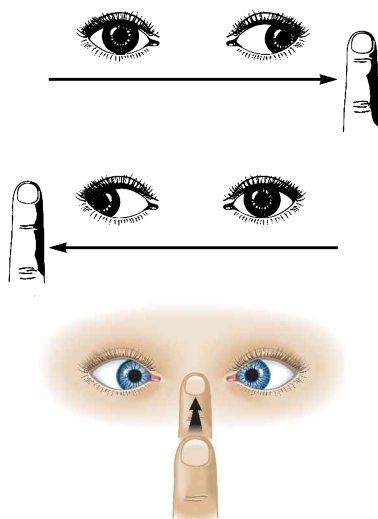
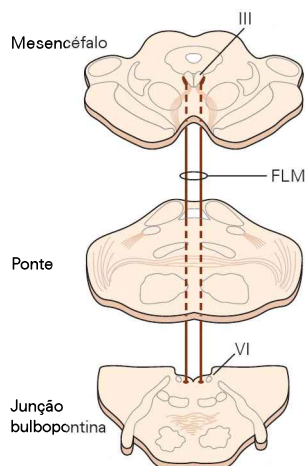
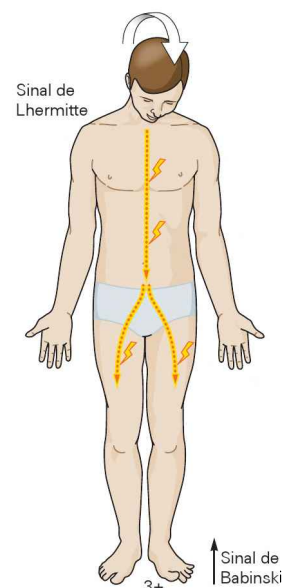



Figura B-2 A esclerose múltipla produz uma variedade de sintomas que vêm e vão.

A. Um sintoma inicial comum da esclerose múltipla (**EM**) é a visão borrada transitória de um olho como resultado de neurite óptica, inflamação do nervo óptico que ocorre na fase aguda de uma lesão da EM. **1.** Iluminar o olho normal com uma luz produz constrição pupilar direta e consensual, mas, quando a luz é direcionada para o olho afetado, ambas as pupilas dilatam-se porque o paciente percebe uma diminuição relativa da intensidade luminosa. A isso se chama pupila desaferentada. Não haverá anisocoria com uma pupila desaferentada. Um teste positivo para luz intercalada nos olhos indica desaferentação. **2.** Para determinar o local da lesão, o examinador deve usar oftalmoscópio a fim de avaliar a possibilidade de opacidade corneal ou lenticular, hemorragia vítrea, descolamento de retina ou retinopatia isquêmica. **3.** Se o exame de fundoscopia for normal, ou revelar uma leve elevação ou borramento da cabeça do nervo óptico, a lesão é localizada na via visual atrás do olho. A ausência da perda do campo visual homônimo envolvendo o outro olho localiza a lesão proximalmente ao quiasma óptico, portanto colocando a lesão no segmento retrobulbar do nervo óptico, consistente com o diagnóstico de neurite óptica.

B. A condição conhecida como oftalmoplegia internuclear (**OIN**) com frequência é resultado da EM. O paciente queixa-se de visão dupla. **1.** O paciente tenta visualmente seguir um dedo se movendo de um lado para outro. O olho que abduz segue, mas o que aduz não passa a linha média. O olho que abduz pode apresentar nistagmo. A possibilidade de a lesão envolver o núcleo do nervo oculomotor (N. craniano III) é testada pelo exame da convergência. O paciente olha para o dedo colocado diretamente à sua frente e o segue quando este é trazido em direção ao nariz do próprio paciente. A adução normal durante a convergência descarta lesão do nervo ou do núcleo. Adicionalmente, será observado que as pupilas contraem-se como resultado da aproximação do dedo. **2.** OIN indica uma lesão no fascículo longitudinal medial (**FLM**), o trato de substância branca que liga o núcleo do terceiro nervo (oculomotor) no mesencéfalo ao núcleo do sexto nervo (abducente) na ponte, para coordenar o olhar lateral. Como esses tratos são cruzados e próximos à linha média, a maioria dos casos de OIN é bilateral.

C. Com o resultado de uma placa EM envolvendo as colunas posteriores da medula cervical, os pacientes podem apresentar sensação de choque elétrico descendo pela medula e possivelmente nos membros inferiores quando o examinador flexiona a nuca (sinal de Lhermitte). Em razão da EM ser uma doença da substância branca central, as lesões podem causar sinais de neurônio motor superior, como reflexos vivos ou sinal de Babinski.

Nervo trigêmeo (N. craniano V)

As três divisões do nervo trigêmeo transmitem sensações da face, da porção anterior do couro cabeludo, dos olhos e de grande parte das cavidades nasal e oral. Fibras da divisão mandibular inervam os músculos da mastigação (ver Figuras 45-2 e 45-3).

O examinador inicialmente checa as sensações na testa, na região malar e no queixo, definindo as bordas de qualquer alteração encontrada. Diminuição da sensibilidade limitada a toda a área trigeminal indica uma lesão periférica envolvendo a raiz do nervo ou o gânglio trigeminal. Diminuição da sensibilidade limitada a uma divisão sugere uma lesão mais distal. Se as sensações de dor e temperatura estão diminuídas, mas o tato preservado, a lesão envolve o trato trigeminal espinal e o núcleo bulbar, ou a medula cervical superior. Se o tato também está diminuído, a lesão envolve o núcleo trigeminal principal na ponte. Se a diminuição da sensibilidade se estende para além dos limites da área trigeminal, a lesão é suprassegmentar no tronco encefálico superior, no tálamo ou no lobo parietal.

Como o reflexo corneal é consensual (a eferência final da via do reflexo está no nervo facial), uma lesão puramente trigeminal resulta em resposta diminuída em ambos os olhos quando o lado afetado é estimulado, e em resposta normal em ambos os olhos quando o lado não afetado é estimulado. Fraqueza unilateral do fechamento ocular ocorre no olho afetado quando qualquer uma das córneas é estimulada.

Lesões unilaterais do nervo trigêmeo ou de sua terceira divisão fazem com que a abertura da mandíbula seja desviada ipsilateralmente em razão da fraqueza do músculo pterigóideo ipsilateral. Lesões suprassegmentares unilaterais são causas improváveis de desvio da mandíbula porque os neurônios motores do núcleo motor do trigêmeo recebem inervação bilateral do córtex motor primário.

O reflexo mandibular é produzido por percussão do queixo quando a mandíbula está levemente aberta. Como os outros reflexos tendinosos, ele está diminuído ou ausente em lesões do nervo periférico ou de seu núcleo (neurônios motores inferiores) e aumentado em lesões do trato corticobulbar ou córtex motor (neurônios motores superiores).

Nervo facial (N. craniano VII)

O nervo facial inerva os músculos da face, inclusive o frontal ("enrugue a sua testa"), orbicular dos olhos ("feche os olhos com força"), orbicular da boca ("contraia os lábios com firmeza"), levantador do ângulo da boca ("mostre seus dentes") e platisma ("mostre seus dentes e faça uma careta"). Em lesões leves, pode não haver fraqueza clara, mas apenas uma abertura maior das pálpebras e achatamento do sulco nasolabial ipsilateral.

Lesões mais proximais envolvem (1) um ramo para o músculo estapédio da orelha média (resultando em maior sensibilidade a sons altos, ou hiperacusia), (2) o ramo da corda timpânica para as glândulas salivares sublingual e submandibular e para a língua (resultado em diminuição do paladar nos dois terços anteriores da língua, normalmente testado com açúcar ou sal), ou (3) o ramo petroso maior para a glândula lacrimal e mucosa nasal (resultando em diminuição do lacrimejamento).

Na maioria das pessoas, os neurônios motores que inervam os músculos da parte superior da face, particularmente o músculo frontal, recebem projeções do córtex motor de ambos hemisférios, enquanto aqueles que inervam os músculos da parte inferior da face recebem apenas projeções contralaterais. Logo, lesões suprassegmentares tendem a poupar o músculo frontal e algumas vezes o fechamento ocular (fraqueza facial do neurônio motor superior), enquanto lesões na porção inferior do tronco encefálico ou no nervo tendem a envolver todos os músculos da face (fraqueza facial do neurônio motor inferior).

Após uma lesão no nervo periférico, como a paralisia de Bell ou trauma, pode ocorrer reinervação aberrante, que produz sincinesias do olho e da boca. Fechamento ocular resulta em elevação involuntária do ângulo da boca no lado afetado, enquanto abertura da boca mostrando os dentes resulta em fechamento involuntário do olho ipsilateral.

Nervo vestibulococlear (N. craniano VIII)

Os nervos auditivo e vestibular correm juntos com o oitavo nervo craniano. Ambos levam informação dos labirintos da orelha interna. O nervo auditivo (coclear) conduz informação sonora da cóclea, enquanto o nervo vestibular conduz informação sobre equilíbrio do utrículo, sáculo e canais semicirculares (ver Figura 40-1).

Função auditiva

Neurônios no núcleo coclear projetam-se ipsi e contralateralmente. Logo, surdez unilateral significa lesão do núcleo coclear, do nervo auditivo ou da orelha. Surdez advinda de lesões periféricas pode ser de dois tipos. A *surdez de condução* resulta da obstrução ou doença do canal auditivo externo, da membrana do tímpano ou da orelha média. A *surdez neurossensorial* resulta de lesão da cóclea, do nervo coclear ou dos núcleos cocleares. A surdez de condução afeta preferencialmente tons baixos; a neurossensorial, tons altos. Pacientes com lesões no nervo ou no núcleo coclear podem ter apenas diminuição leve da audição de tons puros, mas dificuldade em discriminar a fala, dada a sua complexidade tonal. Ambas as lesões, periférica e central, causam tinido.

O exame auditivo começa com um simples teste de triagem, no qual a habilidade de cada orelha em ouvir o tique-taque de um relógio ou de dois dedos roçando um contra o outro é comparada. Os testes de Weber e Rinne ajudam a distinguir a surdez de condução da neurossensorial. No teste de Weber, um diapasão de 512 Hz é colocado no meio da testa. Na surdez de condução, o som será ouvido melhor do lado mais afetado; na neurossensorial, será melhor ouvido do lado normal. No teste de Rinne, o diapasão é colocado na mastoide; quando o paciente disser que não ouve mais o som, o diapasão é colocado junto do meato auditivo externo. Em pessoas normais e naqueles com surdez neural, a condução aérea dura mais do que a óssea. Na surdez de condução, a condução óssea dura mais do que a aérea. O teste de Weber é mais útil quando a surdez é unilateral, e o teste de Rinne, quando a surdez é bilateral.

Função vestibular

O nervo vestibular leva impulsos das células ciliadas nos canais semicirculares para os núcleos vestibulares no

tronco encefálico. Projeções difusas dos núcleos vestibulares se comunicam com a medula espinal, com o cerebelo, com os centros de controle do movimento ocular e com o prosencéfalo.

Testes da função vestibular envolvem estimulação dos labirintos, por movimentação da cabeça, posicionamento da cabeça ou temperatura. Em alguns pacientes, vertigem, nistagmo e às vezes náusea e vômitos são precipitados por um movimento rápido da cabeça. Em outros, sobretudo naqueles com vertigem posicional benigna, a vertigem é desencadeada (após uma latência de até meio minuto) por deitar-se para o lado da orelha afetada.

No teste calórico, a orelha é irrigada alternadamente com água a diversos graus centígrados acima e abaixo da temperatura corporal. Com a cabeça elevada a 30º, a resposta normal consiste em nistagmo (e vertigem), com o componente rápido para o lado contrário da estimulação com água fria, mas para o lado estimulado com a estimulação com água morna. Há dois padrões principais de resposta anormal. Nistagmo pode estar ausente ou ter uma resposta curta ao estímulo frio ou morno à mesma orelha; essa *paresia do canal* está associada a lesões vestibulares periféricas. Uma resposta diminuída pode ocorrer quando se coloca água fria em uma orelha ou morna na outra; essa *preponderância direcional* é associada a lesões nas vias vestibulares centrais.

Quando apontando para objetos, pacientes com vertigem cujos olhos estão fechados tendem a desviar para o lado da lesão. Da mesma maneira, quando andando no lugar com os olhos fechados, tendem a rodar para o lado afetado.

Nervos glossofaríngeo e vago (N. cranianos IX e X)

A avaliação dos nono e décimo pares cranianos é geralmente limitada ao exame do palato e da faringe. Fala anasalada sugere fraqueza do palato. Voz rouca ou tosse diminuída sugere fraqueza laríngea.

Engasgar-se com a saliva quando fala sugere fraqueza faríngea. Dificuldade em engolir (disfagia) alimentos sólidos sugere obstrução mecânica, como carcinoma de esôfago; disfagia com sólidos e líquidos ou apenas com líquidos sugere disfunção neurológica. Disfagia pode ser avaliada pedindo-se ao paciente que tome um pouco de água.

Quando o paciente diz "ah" com a boca aberta e a língua relaxada, o palato deve elevar-se simetricamente; a úvula, manter-se na linha média, e as paredes da laringe, contraírem-se simetricamente. Com fraqueza unilateral do palato ou da faringe, a fonação leva a úvula a desviar para o lado normal. O reflexo do engasgo é testado tocando-se suavemente cada lado da faringe com bastonete com algodão. Assim como nos reflexos pupilar e corneano, a resposta é bilateral. A resposta dos músculos palatais e faríngeos para a fonação e estímulo tátil revela, portanto, se a lesão é unilateral ou bilateral, e se os nervos lesionados são os eferentes, aferentes ou ambos.

Com lesões laríngeas unilaterais, a prega vocal anormal pode estar posicionada em adução, caso em que não haverá sintomas; se estiver posicionada em abdução, haverá rouquidão ou afonia, mas com respiração normal. Com lesões bilaterais, as pregas vocais podem estar posicionadas em abdução, em cujo caso haverá rouquidão ou afonia, mas respiração normal; se elas estiverem posicionadas em adução haverá fonação inspiratória (estridor) e obstrução respiratória com risco para a vida.

Nervo espinal acessório (N. craniano XI)

O estercleidomastóideo é o único grande músculo estriado com representação cortical ipsilateral. Após lesão destrutiva cerebral, fraqueza no estercleidomastóideo é rara, mas, quando ocorre, é ipsilateral; fraqueza no trapézio contralateral pode também ser vista. O estercleidomastóideo é testado fazendo o paciente apertar seu queixo contra a resistência, na direção do ombro contralateral. Lesão bilateral causa fraqueza da flexão anterior da cabeça. Fraqueza do trapézio é demonstrada avaliando-se a elevação do ombro ou o encolhimento dos ombros, ou observando-se a escápula alada.

Nervo hipoglosso (N. craniano XII)

O nervo hipoglosso inerva os músculos da língua. Origina-se próximo da linha média do bulbo e chega à fossa posterior pelo forame do hipoglosso. Cada núcleo do hipoglosso recebe projeções bilaterais do córtex motor.

A inspeção da língua pode revelar atrofia ou fasciculações. Qualquer uma delas indica lesão do neurônio motor inferior, seja na periferia ou no bulbo. A atrofia da língua, se unilateral, leva à redução do volume em um lado, com excessivos sulcos e tremores do lado afetado. Fasciculações na língua podem ser difíceis de diferenciar de movimentos normais ou de tremores. Essas pequenas contrações locais são arrítmicas e fazem a língua parecer um *saco de minhocas*. Devem estar presentes com a língua em repouso.

Na fraqueza unilateral causada por lesões dos neurônios motores superior ou inferior, a língua desvia para o lado fraco. Se não há desvio, a fraqueza é avaliada fazendo-se o paciente pressionar a língua contra a face interna de cada bochecha enquanto o examinador faz pressão no sentido oposto. Nas lesões unilaterais do neurônio motor superior, talvez não haja desvio e apareça pouca evidência de fraqueza, ainda que os pacientes apresentem disartria (articulação imperfeita), principalmente nas consoantes linguais (*tai* para a língua anterior e *cai* para a língua posterior). Fraqueza bilateral da língua causa disartria, disfagia e às vezes dificuldade para respirar.

Lesões bilaterais da porção inferior do tronco encefálico podem resultar em *paralisia bulbar*. A língua fica paralisada, atrófica e fasciculada. Não há movimento do palato ou da faringe com a fonação, e o reflexo do engasgo está ausente. Em lesões unilaterais supranucleares, esses músculos são geralmente poupados ou apenas pouco afetados por causa das projeções corticais bilaterais para os neurônios motores do tronco encefálico.

Lesões bilaterais do cérebro ou do tronco encefálico superior, no entanto, podem causar grave disartria e disfagia por causa dos efeitos nas vias corticobulbares. A língua fica paralisada, mas não apresenta atrofia nem fasciculações. O palato e a faringe não se movem com a fonação, mas o reflexo do engasgo está hiperativo. Tal paciente é portador da síndrome da *paralisia pseudobulbar*. Uma característica interessante e ainda sem explicação dessa síndrome é a la-

bilidade ou hiper-reflexia emocional. Um comentário que normalmente levaria a apenas um sorriso, desencadeia risos desenfreados: uma simples pergunta do estilo "Como está você?" pode resultar em choro desenfreado.

Sistema musculoesquelético

Observações de movimentos espontâneos e comandados podem mostrar padrões de fraqueza que localizam uma lesão. Fraqueza dos grupos de músculos extensores do membro superior e flexores do membro inferior do mesmo lado sugere uma lesão do trato corticospinal contralateral. Se a fraqueza é aguda, os membros podem estar flácidos; se crônica, pode haver aumento do tônus e reflexos tendinosos acentuados (espasticidade) (ver Figura B-1).

Fraqueza de ambos os membros inferiores (paraparesia) ou dos membros inferiores e superiores (tetraparesia) pode ser resultado de uma lesão na medula espinal ou de uma disfunção difusa do sistema nervoso periférico ou dos músculos. Lesões da medula espinal podem estar associadas a um nível sensitivo (ver seção sobre sistemas sensoriais) ou disfunção vesical, e lesões acima da medula espinal podem ser acompanhadas de sinais de disfunção do tronco encefálico ou cortical. Neuropatias periféricas tendem a produzir um padrão simétrico de fraqueza dos membros. Via de regra, fraqueza que começa ou é maior distalmente nos membros superiores e inferiores sugere neuropatia periférica, enquanto fraqueza dos músculos proximais dos membros (ombros e cintura) sugere miopatia (Figura B-3).

Fraqueza confinada a um único membro pode ser decorrente de uma plexopatia ou mononeuropatia. Examinar a força de grupos musculares individuais inervados por nervos específicos é crucial, e um mapa da inervação pelos nervos, troncos e raízes nervosas é de grande valia.

Observando movimentos espontâneos

O exame do sistema motor começa com observações de movimentos espontâneos, os quais podem revelar padrões de fraqueza, mas também movimentos espontâneos descontrolados, como tremor, atetose, coreia, mioclonia ou distonia. Fasciculações de grupos individuais de músculos podem ser desencadeadas pela percussão direta do músculo com um martelo de reflexos. Se há suspeita de atrofia unilateral da musculatura de um membro, a circunferência desse membro deve ser medida e comparada com a mesma região do membro contralateral.

Detectando uma lesão no trato corticospinal

O paciente deve estender seus braços para a frente, com as palmas viradas para cima e os olhos fechados. Lesões leves no trato corticospinal podem levar o membro superior a baixar para um nível abaixo do outro membro, com leve pronação da mão. Um sinal sutil de patologia do trato corticospinal são movimentos desajeitados com os dedos, que podem ser induzidos pedindo-se para que o paciente os movimente e bata rápida e repetitivamente o dedo indicador no polegar (teste de repetição digital) e, então, cada dedo no polegar, em rápida sucessão (teste de sucessão di-

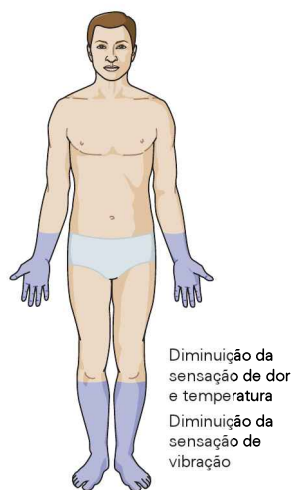
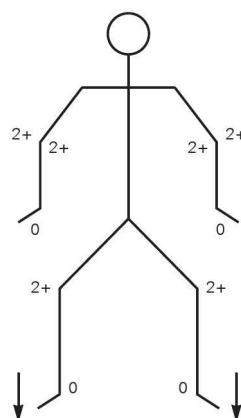
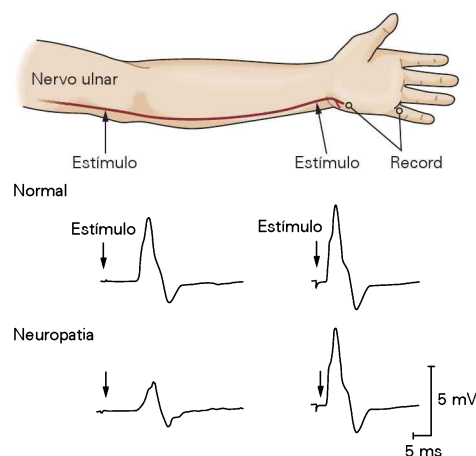



Figura B-3 Neuropatia sensório-motora associada a diabetes.

A. O paciente inicialmente queixa-se de dormência na parte distal dos membros inferiores, mas, com a progressão da doença, as mãos começam a ser acometidas. A neuropatia diabética é uma neuropatia axonal que afeta tanto as pequenas fibras mielinizadas como as fibras C sem mielina. Como essas fibras sensoriais conduzem a sensação de dor e temperatura, o exame revela uma diminuição dessas sensações. Estes sinais são inicialmente observados nos pés, mas os sinais e sintomas gradualmente ascendem. Quando a dormência alcança o nível logo abaixo do joelho, as mãos geralmente estão acometidas, resultando em uma distribuição de dormência do tipo "luva e meia". A perda da sensação de vibração também é detectada.

B. A fraqueza dos membros desenvolve-se mais tarde e geralmente é distal, sobretudo dos músculos intrínsecos dos pés e das mãos. O reflexo aquileu diminui bilateralmente de forma precoce, e as respostas flexoras dos dedos podem estar diminuídas quando as alterações sensoriais já são aparentes nas mãos.

C. Estudos de condução nervosa demonstram características de neuropatia axonal. Quando o nervo ulnar é estimulado acima do cotovelo ou no punho e a resposta evocada do músculo hipotenar é medida na mão, detecta-se uma amplitude diminuída do potencial de ação composto muscular evocado, porém com latência normal.

gital). Deve-se comparar a facilidade com que o paciente realiza a tarefa com a outra mão, tendo em mente que a maioria das pessoas é um pouco mais hábil com a mão dominante (ver Figura B-1).

Testando o tônus muscular

Com o paciente relaxado, cotovelo e punho são fletidos e estendidos passivamente. O tônus muscular pode estar flácido, o que é comum após paralisia aguda, lesões no neurônio motor inferior ou miopatia, ou aumentado, frequentemente com rápido relaxamento após resistência inicial (sinal do canivete), o que indica espasticidade e lesão do neurônio motor superior. Tônus nos membros inferiores pode ser testado na posição supina, levantando-se abruptamente a coxa. Se o calcanhar eleva-se brevemente da cama, o tônus é normal; se a perna levanta-se rigidamente da cama, o tônus está aumentado; se o calcanhar arrasta-se no lençol, o tônus está diminuído. Resistência ao movimento em todas as direções e por todo o seu raio (*rigidez em cano de chumbo*) é característico da doença de Parkinson; pode estar acompanhada do sinal da *roda denteada*, quando a rigidez cede por etapas sucessivas, que reflete o tremor da doença de Parkinson sobreposto ao tônus aumentado (Figura B-4).

Testando a força muscular

A força muscular é graduada numa escala de 0 a 5 (0 = sem contração, 1 = contração sem movimento, 2 = contração, mas não contra a gravidade, 3 = movimento contra gravidade, mas não contra mínima resistência, 4 = movimento contra mínima a moderada resistência, 5 = força normal). Os testes incluem flexão e extensão da cabeça; abdução, adução e rotação dos ombros; flexão e extensão dos cotovelos, punhos e dedos; movimentação intrínseca da mão, flexão e extensão do quadril, dos joelhos, dos tornozelos e dedos dos pés. A comparação é feita de um lado *versus* o outro, proximal *versus* distal, membros inferiores *versus* superiores.

Sistema sensorial

Estabelecer os limites e comparar os lados é crucial para o exame sensorial

Assim como no exame motor, padrões e simetria são críticos. Perda sensorial distal simétrica é característica de neuropatias periféricas. Lesões no tronco encefálico, por exemplo no bulbo lateral, produzem perda de dor e temperatura ipsilateral na face e contralateral no tronco. Perda bilateral de toda a sensibilidade abaixo de um nível no tronco é característica de lesões na medula; o *nível sensitivo*, o limite superior da área da perda sensorial, está geralmente um ou dois segmentos mais alto nas costas do que no peito. A preservação da sensação na região sacral indica uma lesão intraparenquimatosa, enquanto a perda da sensação aponta uma lesão compressiva extraparenquimaosa. Perda sen-

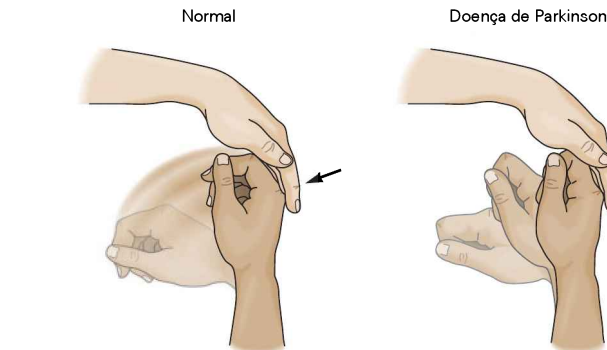
A Postura parkinsoniana e tremor

B Teste para rigidez e presença de roda denteada

Normal

Doença de Parkinson

C Micrografia

Normal

Doença de Parkinson

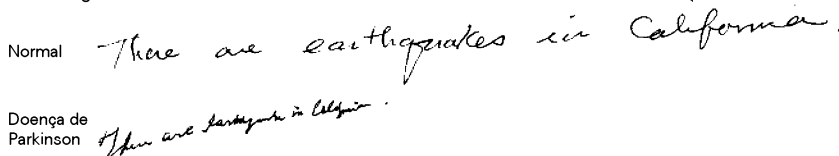



Figura B-4 A doença de Parkinson manifesta-se por acinesia, rigidez e tremor.

A. As características da doença de Parkinson incluem postura mantida em flexão, acinesia que se manifesta como diminuição do balanço dos membros superiores durante o caminhar e um tremor de repouso de quatro ou cinco ciclos por segundo (frequentemente envolvendo as mãos e com o dedo indicador friccionando o polegar como um gesto de *rolar pílula*).

B. Mesmo nos estágios iniciais, o movimento passivo de flexão e extensão do punho do paciente, enquanto se pede a ele para fingir que escreve usando a outra mão, produzirá rigidez do tônus muscular que parece, ao examinador, como se estivesse dobrando uma barra de chumbo (*rigidez em tubo de chumbo*). Se o tremor estiver presente, o examinador sentirá um movimento de catraca ou roda denteada em vez de um movimento suave.

C. Uma manifestação precoce é a micrografia, manifestada como alteração da escrita à mão, demonstrada pedindo ao paciente que escreva uma sentença.

sorial sacral (anestesia em sela) sugere uma lesão na cauda equina ou no cone medular.

Hiperalgesia ipsilateral, uma sensibilidade aumentada à dor, pode ser resultado de irritação de uma raiz nervosa no nível da lesão. A perda sensorial desenvolve-se ao longo da distribuição da raiz conforme a lesão se expande, e a perda da sensação de dor e temperatura na perna contralateral aparece quando a lesão medular causa uma disfunção do trato espinotalâmico. Pode haver também perda ipsilateral da propriocepção por causa da disfunção da coluna dorsal. Lesões na medula que surgem dentro dela mesma, como na siringomielia, podem prejudicar fibras espinotalâmicas que cruzam, causando perda segmentar da sensação de dor e temperatura (p. ex., numa distribuição que lembra um xale nos ombros e na parte superior das costas se a lesão está na coluna cervical superior, ou nas mãos se está na coluna cervical inferior) (Figura B-5).

Testando sensações de dor

A dor é testada com um alfinete ou com a extremidade quebrada de um palito ou espátula, que será jogado fora após o uso. Pressionar o alfinete contra uma extremidade óssea de um membro causa mais dor do que um estímulo semelhante aplicado a uma parte com mais músculos. Um único estímulo com o alfinete é suficiente; estimulação repetitiva aumenta a força do estímulo pela somação temporal nos neurônios receptores.

A avaliação procede da cabeça aos pés em padrão ordenado, comparando-se um lado com o outro. Os testes devem incluir membros superiores e inferiores, partes distais e proximais, tanto na frente quanto atrás. Baseando-se nos dermátomos sensoriais (ver Figura 22-9), uma estratégia razoável é testar o deltoide (C5), o antebraço dorsal (C6), a iminência tenar (C6, mas também nervo mediano), ponta do dedo mínimo (C8, nervo ulnar), antebraço medial (T1) e axila (T2). No tórax, deve-se examinar ambos os lados da linha média e testar ao longo das costas caso um nível sensitivo seja encontrado no tórax ou no abdome. Como as raízes de C5 a T1 inervam os braços e as mãos, há um limite C4/T2 acima da linha dos mamilos, e lesões cervicais baixas podem produzir nível sensitivo nessa região. Os membros inferiores são testados na coxa (L2), na porção medial da perna (L4), dorso do pé (L5) e maléolo lateral ou sola do pé (S1).

Se forem detectadas áreas de sensibilidade diminuída, uma avaliação mais detalhada é necessária para mapear as margens e determinar se a lesão envolve nervos, raízes ou o sistema nervoso central. Além de anestesia, alguns pacientes relatam sensibilidade diminuída (hipoalgesia), a qual pode ser tão importante quanto a anestesia e útil para mapear a lesão, ou hiperalgesia, que às vezes indica o nível superior da lesão espinal.

Testando temperatura

Dor e temperatura são conduzidas no sistema nervoso central pelo trato espinotalâmico; logo, áreas onde não há sen-

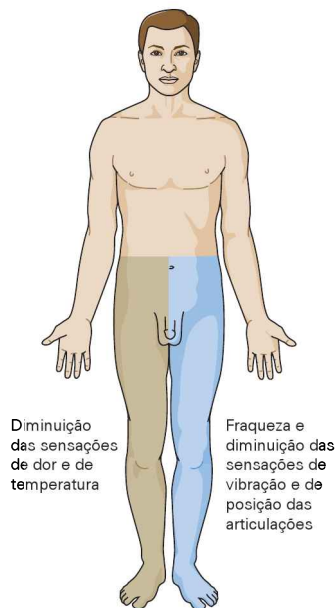
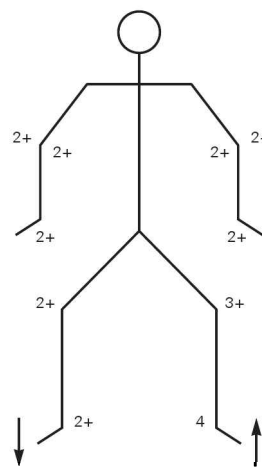
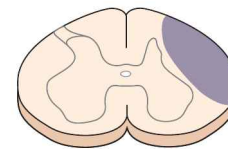



Figura B-5 Dores nas costas com fraqueza e dormência em compressão da medula espinal.

A. A compressão da medula espinal por tumor pode produzir a síndrome de Brown-Séquard. O primeiro sintoma é fraqueza no membro inferior, mas pode haver um padrão radicular de dormência no lado ipsilateral à compressão devido à lesão da raiz sensorial, e perda das sensações de dor e temperatura contralateral, devido à compressão do trato espinotalâmico. As sensações de posição e vibração podem estar diminuídas no membro inferior ipsilateral devido à compressão das colunas dorsais.

B. O membro inferior ipsilateral com fraqueza apresenta reflexos tendinosos rígidos e sinal de Babinski como resultado do envolvimento do trato corticospinal.

C. O exame físico sugere uma lesão do lado esquerdo da medula aproximadamente ao nível torácico T8. A imagem por ressonância magnética confirma uma compressão extradural da medula por uma massa tumoral ao nível de T8.

sação de frio ou calor geralmente não apresentam sensação de dor. Se o teste com alfinete mostrar alguma perda, um teste de temperatura com uma extremidade fria do diapasão, por alguns segundos, é um procedimento que poderá confirmar o envolvimento espinotalâmico.

Testando o tato

O teste do tato fino não ajuda a localizar lesões centrais porque essa sensação é carregada por vários tratos espinais, mas tem bastante utilidade na localização de lesões periféricas de nervos ou raízes. O teste deve seguir os procedimentos dos testes de dor, tocando levemente com o dedo ou com um bastonete de algodão. Perdas podem incluir uma simples diminuição da sensibilidade (hipoestesia), uma sensação distorcida ou anormal (disestesia) ou mesmo uma sensação dolorosa (alodinia).

Testando propriocepção

Com os olhos fechados, um indivíduo sabe qual a posição de seus membros inferiores e superiores porque as terminações nervosas proprioceptivas nas articulações levam informação sensorial por meio das colunas dorsais da medula espinal. Para testar a propriocepção no cotovelo e ombro, solicita-se ao paciente que estenda os membros superiores com os olhos fechados e toque a ponta do nariz com seu dedo indicador.

A propriocepção nos dedos (ou punhos) é testada pedindo-se ao paciente que, com os olhos fechados, identifique se o dedo (ou punho) foi movido para cima ou para baixo pelo examinador. Segura-se o dedo do paciente pelos lados em vez das superfícies dorsais ou palmares para ter certeza de que o paciente não vai usar a sensação de pressão para julgar a direção do movimento. A sensação de posição é bastante sensível; o deslocamento de 1 ou 2 milímetros é suficiente. Nas raras ocasiões de perda de propriocepção, os membros superiores podem vagar assumindo posturas distônicas (pseudoatetose) quando os olhos estão fechados.

Para testar as articulações de quadris e joelhos, pede-se ao paciente que, em posição supina, com os olhos fechados, identifique quando a perna foi movida para uma nova posição, ou aponte para o hálux quando o membro inferior é movido para várias posições. A propriocepção do hálux é testada da mesma maneira que os dedos.

O teste de Romberg do equilíbrio é feito pedindo-se para o paciente ficar em pé, sem auxílio, com os pés juntos e de olhos fechados. O teste é considerado positivo se o paciente perde o equilíbrio. Ainda que lesões nas colunas dorsais produzam teste positivo, também o fazem uma variedade de outras condições, inclusive disfunção da orelha interna e lesões cerebelares. Ataxia sensorial, um distúrbio da marcha resultante da incerteza da posição dos membros, indica lesões da coluna posterior.

Testando a sensação de vibração

A vibração é testada com um diapasão de 128 Hz colocado na extremidade óssea do punho e no maléolo lateral do tornozelo. Coloca-se a sua base firmemente contra o punho ou tornozelo, e o paciente é instruído a assinalar quando a vibração parou. Para se ter certeza de que a sensação não passou por causa da habituação, remove-se rapidamente e recoloca-se o diapasão, para testar se o paciente ainda pode sentir a vibração: quando o paciente disser que a vibração parou, o examinador coloca o diapasão sobre o seu próprio punho para confirmar que ele não está mais vibrando. A sensação de vibração pode também ser testada nos dedos dos pés, nos joelhos e nos cotovelos. A sensação vibratória diminuída nos dedos dos pés e tornozelos indica neuropatia sensorial periférica (ver Figura B-3).

Transecção completa da medula espinal produz hiperestesia bilateral no nível da lesão e perda de todas as modalidades sensoriais, começando alguns segmentos abaixo. Hemissecção da medula espinal (síndrome de Brown-Séquard) produz perda ipsilateral das sensações de posição e vibração e perda contralateral da dor e temperatura alguns níveis abaixo da lesão (ver Figura B-5). Lesões medulares centrais, como a siringomielia, prejudicam as fibras espinotalâmicas quando estas cruzam junto ao canal espinal, produzindo perda bilateral da sensação de dor e temperatura no nível da lesão enquanto poupam outras modalidades, como o tato fino e a propriocepção.

Testando o processamento cortical do tato

A informação sensorial originada nas vias testadas anteriormente é processada no córtex cerebral. Contudo, os achados dos testes de percepção apenas serão significativos se as vias das sensações elementares quanto ao tato estiverem intactas.

Pede-se ao paciente que, com os membros superiores estirados e com os olhos fechados, diga qual mão foi tocada. O examinador toca levemente uma mão, depois a outra, e então as duas simultaneamente. Pacientes que sofrem de negligência espacial podem identificar corretamente toques únicos em ambos os lados, mas falhar de maneira consistente em relatar o toque em um dos lados quando ambos são tocados simultaneamente (dupla estimulação simultânea). Essa perda, chamada de extinção sensorial, implica uma lesão do lobo parietal contralateral.

Grafestesia é testada com o paciente de olhos fechados, devendo identificar os números de 1 a 10 traçados na palma de cada mão com um instrumento rombudo. Os números devem ser traçados na posição correta para o paciente.

A habilidade de o paciente identificar objetos por meio do tato (estereognosia) é testada pedindo-se ao paciente que, com os olhos fechados, discrimine objetos comuns, como uma chave, um pente ou uma moeda, colocados na palma da mão. Ao paciente é permitido manipular o objeto com seus dedos. Como sempre, o seu desempenho à direita é comparado com o à esquerda.

A discriminação de dois pontos é testada pela aplicação de um estímulo único, seguido por dois estímulos simultâneos, pedindo-se para o paciente, sem olhar, identificá-los corretamente. A separação que pode ser discriminada varia com a densidade da inervação sensorial nas diferentes regiões cutâneas; as pontas dos dedos podem detectar as menores separações. As mesmas áreas de ambos os lados devem ser comparadas.

Coordenação motora

Os testes da coordenação motora e dos movimentos involuntários avaliam as funções do cerebelo e dos núcleos da

base. Movimentos involuntários incluem tremores (movimentos repetitivos e oscilatórios), mioclonia (contração rápida de grupos musculares), asterixis (perda repentina do tônus muscular), coreia (espasmos rápidos e caóticos), atetose (movimentos de contorção), distonia (movimentos semelhantes a atetose, mais amplos) e balismo (movimentos proximais do braço como se estivesse arremessando).

Esses movimentos são mais bem observados com o paciente em repouso com os braços estendidos. Asterixis é desencadeado com o paciente mantendo as mãos fletidas dorsalmente, na posição em que um guarda de trânsito sinaliza "pare". Perda periódica da postura (o sinal de "adeus") indica asterixis. Tremores são classificados em de repouso, de postura e de ação. O tremor de postura pode ser desencadeado enquanto o paciente mantém os braços estendidos, e o tremor de ação, enquanto o paciente toca o dedo indicador do examinador e depois o próprio nariz. O tremor de repouso é avaliado observando o paciente sentado em repouso, deitado ou andando com os braços relaxados.

O termo *ataxia* ("sem coordenação") refere-se a uma variedade de dificuldades da coordenação, bem como da marcha instável, geralmente após uma lesão cerebelar. Lesões cerebelares causam rebote do movimento, dismetria e disdiadococinesia ipsilateral. *Rebote* do movimento é testado aplicando-se pressão sobre os braços estendidos do paciente e soltando-os abruptamente. Há rebote se os braços subirem muito, em vez de voltarem para a posição neutra. *Dismetria* consiste em ultrapassar ou ficar aquém do alvo. Nos membros superiores, a dismetria é detectada com as mesmas provas dedo-dedo e dedo-nariz usadas para detectar o tremor de ação, que muitas vezes coexiste. Nos membros inferiores, a dismetria (e o tremor de ação) pode ser detectada fazendo o paciente colocar o calcanhar no joelho oposto e descê-lo ao longo da perna.

Disdiadococinesia, a falta de capacidade de manter movimentos rítmicos, é detectada pedindo-se ao paciente que faça movimentos rápidos e sucessivos (p. ex., bater o polegar no dedo indicador, ou uma mão contra a outra, ou o pé contra o chão) e movimentos rápidos e alternados (p. ex., alternadamente pronando e supinando as mãos, ou batendo o dedo do pé e o calcanhar no chão).

Marcha e postura

Pede-se para o paciente levantar e andar normalmente de 5 a 10 passos, então virar e andar de volta. Podem ser feitas observações sobre sua postura, balanço dos braços, posição dos pés, tamanho da passada, destreza do movimento, principalmente na virada. Durante a marcha, os arcos dos pés tendem a alinhar-se numa linha imaginária; quando há um aumento da distância entre os pés, a marcha tem a base alargada, o que sugere doença cerebelar ou perda proprioceptiva.

Na *hemiparesia flácida*, o braço afetado tem o balanço diminuído, e a perna afetada pode arrastar-se (pé caído). Quando o pé caído ocorre isoladamente, como na lesão do nervo fibular comum, o paciente pode ter marcha escarvante, levantando o joelho mais do que o normal para compensar o pé caído. Na *hemiparesia espástica*, o lado afetado apresenta a postura hemiparética com o braço fletido no cotovelo e punho e a perna estendida e invertida (ver Figura B-1). A marcha tem, portanto, uma forma circular (circundução ou ceifante) quando o paciente move a perna afetada e joga o corpo para o outro lado. O pé descreve um movimento circular a cada passo. Na *paraparesia espástica* ou tetraparesia, assim como ocorre na paralisia cerebral, o tônus extensor bilateral aumentado produz marcha apoiada nos dedos dos pés ou em tesoura como resultado da circundução bilateral. Marcha parkinsoniana é caracterizada pela inclinação anterior, perda do balanço dos braços, movimentos em bloco e festinação (aceleração, como se o paciente estivesse tentando alcançar o seu centro de gravidade) (ver Figura B-4).

Marcha miopática é caracterizada por ser oscilante, produto da fraqueza bilateral dos abdutores do quadril. *Marcha antálgica* consiste na marcha em que se observam manobras compensatórias (p. ex., favorecendo um dos membros inferiores) para diminuir a dor. Sinais sutis de hemiparesia podem ser notados com o uso de manobras de sensibilização, como caminhar nos dedos dos pés, nos calcanhares ou nas bordas externas dos pés. Observa-se a posição dos membros superiores durante essas manobras em busca de sincinesias.

Sincinesia ocorre quando o braço e a mão ipsilateral imitam o movimento do pé. Tais movimentos associados são normais em crianças pequenas e tendem a ser mais pronunciados em casos de paralisia cerebral, mas não são normais em adultos. Sincinesias unilaterais do tipo mão-pé podem ser vistas em casos de hemiparesia leve.

Equilíbrio

Pede-se para o paciente andar numa linha reta como se o estivesse sobre uma corda, com um pé à frente do outro. Qualquer desvio do caminho é observado. Este teste é sensível para marcha atáxica cerebelar, como a que ocorre na intoxicação alcoólica, e faz parte dos testes de sobriedade. No entanto, pacientes com lesões no cerebelo por qualquer causa podem ter a *marcha ébria*, bem como pacientes com disfunção labiríntica, tonturas, fraqueza, distúrbios do equilíbrio ou problemas da propriocepção.

Pacientes com ataxia cerebelar grave ou vertigem podem não ser capazes de ficar de pé com os pés juntos. Após ter examinado e avaliado a estabilidade da postura, pede-se para o paciente fechar os olhos. O teste de Romberg identifica problemas sutis na postura.

Reflexos tendinosos profundos

Examinar os reflexos tendinosos pode confirmar se a lesão foi do neurônio motor superior ou inferior. Reflexos aumentados indicam lesão no neurônio motor superior; reflexos diminuídos indicam lesão no neurônio motor inferior (ver Figura B-1). A classificação é feita na escala de 0 a 5, em que 0 = ausente, 1 = diminuído, 2 = normal, 3 = aumentado sem clônus, 4 = clônus transitório, 5 = clônus sustentado. Reflexos de nível 4 ou 5 são geralmente patológicos, mas reflexos hipoativos com frequência são normais.

Comparam-se os lados, e assimetrias reprodutíveis são sempre importantes. Reflexos tendinosos são obtidos pela percussão do tendão estirado para ativar o fuso muscular.

O músculo a ser testado deve estar relaxado, e não estar em contração ativa. Se a resposta aparenta estar ausente, deve ser sensibilizada: solicita-se ao paciente que realize alguma manobra por exemplo, cruzando os dedos de ambas as mãos e tentando separá-los enquanto o examinador pesquisa o reflexo.

Reflexos tendinosos nos membros superiores

Para se obter o reflexo bicipital, o braço é fletido em 90° no cotovelo; pressiona-se o tendão do bíceps usando-se o dedo indicador estirado, e então um estirão fásico é desencadeado pelo golpe do martelo de reflexos no dedo indicador. Para se obter o reflexo tricipital, o cotovelo também é mantido em 90°, e o tendão é golpeado diretamente com o martelo. O músculo braquirradial é testado segurando-se a mão do paciente com o cotovelo fletido e golpeando-se o rádio logo acima do punho.

Os flexores dos dedos são testados pedindo-se para o paciente fletir suavemente os dedos no dedo indicador do examinador e golpeando-se o dedo indicador com o martelo para se aplicar uma extensão súbita. Reflexos mais acentuados podem estar associados a aumento da área reflexógena. Por exemplo, estirar os flexores dos dedos pode causar flexão do polegar, e golpes suaves na unha do indicador do paciente pode causar flexão dos dedos e do polegar (reflexo de Hoffmann).

Reflexos tendinosos nos membros inferiores

O reflexo patelar é desencadeado com o paciente sentado ou na posição supina. A perna é levantada por trás do joelho, e o tendão patelar, golpeado abaixo do joelho. Se o reflexo é muito acentuado, o clônus é desencadeado estendendo-se a perna e, enquanto se segura a patela com o polegar e com o indicador, aplicando-se um movimento rápido para baixo. O aumento da área do reflexo pode incluir resposta cruzada do adutor, desencadeada com o paciente em posição supina e pressionando-se a região medial do joelho para abduzir a perna e depois se golpeando a mão com o martelo. Abdução de ambas as pernas sugere hiper-reflexia patológica.

A melhor maneira de se desencadear o reflexo aquileu é com o membro inferior fletido nas suas três articulações (quadril, joelho e tornozelo). O tornozelo é então fletido dorsalmente pela aplicação de pressão na base dos artelhos com a mão. Golpeando-se tanto essa mão ou o tendão de Aquiles com o martelo de reflexo produzirá um estiramento súbito do tendão grastrocnêmio e o reflexo. Nessa posição, é fácil de observar clônus, se presente. Clônus do tornozelo geralmente acompanha espasticidade.

Reflexos superficiais assimétricos

A resposta plantar é convenientemente testada após o reflexo aquileu. Um instrumento rombudo (uma chave ou uma espátula de madeira) é usado para raspar ao longo da borda lateral da sola até a parte superior da superfície plantar. O hálux deve ser observado para extensão, e os demais dedos do pé, para possível abertura como um leque, uma resposta plantar extensora (sinal de Babinski). O movimento flexor do hálux ou a sua não movimentação são normais, mas uma resposta neutra em um lado pode ser significativa na presença de uma resposta flexora do outro lado. O sinal de Babinski indica lesão corticospinal (ver Figura B-1).

Reflexos abdominais são evocados passando-se um instrumento rombudo pelo abdome por vários centímetros de um lado do umbigo e então repetindo-se a manobra do outro lado. A resposta normal consiste no movimento do umbigo em direção ao lado da estimulação. Respostas simetricamente ausentes não são significativas, mas uma resposta assimetricamente ausente pode estar associada a lesões do neurônio motor superior.

Reflexos do lobo frontal

Há descrição de vários sinais de liberação frontal ou reflexos primitivos. Incluem o reflexo bucinador, evocado por percussão gentil da boca com o martelo de reflexos, observando-se a contração ou não dos lábios; reflexo palmomental, evocado ao se raspar a palma da mão, observando-se a contração do músculo do mento, e o reflexo de preensão palmar, evocado batendo-se na palma da mão com o dedo, observando-se uma preensão palmar involuntária. Essas respostas são, com frequência, associadas a lesões do lobo frontal, mas, com exceção do reflexo de preensão palmar, também estão presentes em muitos adultos normais.

Arnold R. Kriegstein
John C. M. Brust

Apêndice C

Circulação encefálica

O suprimento sanguíneo do encéfalo pode ser dividido em territórios arteriais

Os vasos encefálicos possuem propriedades fisiológicas únicas

Um acidente vascular encefálico é o resultado de distúrbios que ocorrem nos vasos sanguíneos

Síndromes vasculares clínicas podem seguir a oclusão de vasos, hipoperfusão ou hemorragia

- Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral média
- Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral anterior
- Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral posterior
- A artéria coróidea anterior e as perfurantes podem ser ocluídas
- A artéria carótida pode ser ocluída
- O tronco encefálico e o cerebelo são supridos por ramos das artérias vertebrais e basilar
- Infartos que afetam predominantemente estruturas mediais ou laterais do tronco encefálico produzem síndromes características
- Infartos podem ser restritos ao cerebelo
- Infartos podem afetar a medula espinal
- Hipoperfusão difusa pode causar isquemia ou infarto
- Doenças cerebrovasculares podem causar demência
- A ruptura de microaneurismas causa acidente vascular encefálico intraprenquimatoso
- A ruptura de aneurismas saculares causa hemorragia subaracnóidea

Acidentes vasculares encefálicos alteram a fisiologia vascular do encéfalo

O ENCÉFALO É ALTAMENTE VULNERÁVEL a alterações do seu suprimento sanguíneo. Anoxia com duração de segundos causa sintomas neurológicos; quando dura minutos, pode causar dano neurológico irreversível. O fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central (SNC) deve fornecer oxigênio, glicose e outros nutrientes e remover dióxido de carbono, ácido láctico e outros metabólitos. A vasculatura encefálica tem características anatômicas e fisiológicas especiais que protegem o encéfalo. Entretanto, quando esses mecanismos falham, o resultado é um *acidente vascular encefálico (AVE)*. Genericamente definido, o termo acidente vascular encefálico se refere a sintomas ou sinais neurológicos que resultam de doenças envolvendo os vasos sanguíneos. Eles são em geral focais e agudos.

O suprimento sanguíneo do encéfalo pode ser dividido em territórios arteriais

Cada hemisfério cerebral é suprido por uma *artéria carótida interna*, a qual surge da artéria carótida comum, abaixo do ângulo da mandíbula, entra no crânio através do forame carotídeo, atravessa o seio cavernoso (dando origem à *artéria oftálmica*), penetra a dura-máter e, então, divide-se nas artérias cerebrais anterior e média (Figura C-1).

Os grandes ramos superficiais da *artéria cerebral anterior* suprem o córtex e a substância branca do lobo frontal inferior, a superfície medial dos lobos frontal e parietal e a porção anterior do corpo caloso (Figura C-2). Ramos perfurantes menores – incluindo a chamada *artéria recorrente de Heubner* – suprem porções profundas do cérebro e diencéfalo, incluindo estruturas límbicas, a cabeça do caudado e o braço anterior da cápsula interna.

Os grandes ramos superficiais da *artéria cerebral média* suprem a maior parte do córtex e da substância branca da convexidade do hemisfério, incluindo os lobos frontal, parietal, temporal e occipital, e a ínsula. (Figura C-2). Ramos perfurantes menores (as *artérias lenticuloestriadas*) suprem a profundidade da substância branca e estruturas diencefálicas, como o braço posterior da cápsula interna, o putame, a porção externa do globo pálido e o corpo do caudado. Após emergir do seio cavernoso, a artéria carótida interna também origina a *artéria coróidea anterior*, que supre a porção anterior do hipocampo e, em um nível caudal, o braço posterior da cápsula interna.

As artérias vertebrais, esquerda e direita, originam-se das artérias subclávias e entram no crânio pelo forame magno. Cada uma delas dá origem a uma *artéria espinal anterior* e uma *artéria cerebelar inferior posterior (ACIP)*. As artérias vertebrais juntam-se no nível da junção bulbopontina para formar a *artéria basilar*, a qual, no nível da ponte, dá origem à *artéria cerebelar inferior anterior (ACIA)* e à *artéria auditiva interna*, e, no nível do mesencéfalo, à *artéria cerebelar superior*. A artéria basilar então se divide nas duas *artérias cerebrais posteriores*, as quais suprem a parte inferior do lobo temporal, a parte medial do lobo occipital e a parte posterior do corpo caloso (Figura C-2). Os ramos perfurantes desses vasos (as *artérias talamoperfurantes* e *talamogeniculadas*) suprem estruturas diencefálicas, incluindo o tálamo e o núcleo subtalâmico, bem como partes do mesencéfalo.

Interconexões entre os vasos sanguíneos (*anastomoses*) protegem o encéfalo quando parte de seu suprimento san-

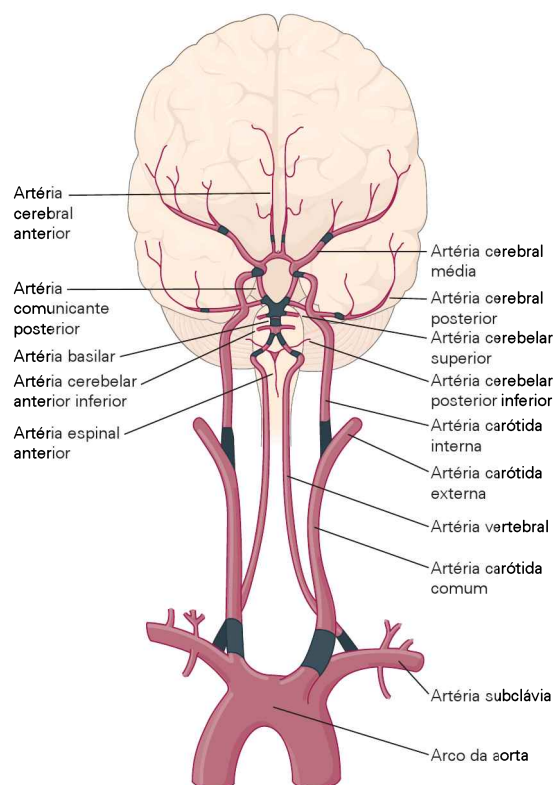



Figura C-1 Os vasos sanguíneos encefálicos. O polígono de Willis é formado pela porção proximal das artérias cerebrais posteriores, artérias comunicantes posteriores, artérias carótidas internas logo antes da bifurcação, porção proximal das artérias cerebrais anteriores, e artéria comunicante anterior. As **áreas escuras** mostram os locais onde comumente ocorrem aterosclerose e oclusão.

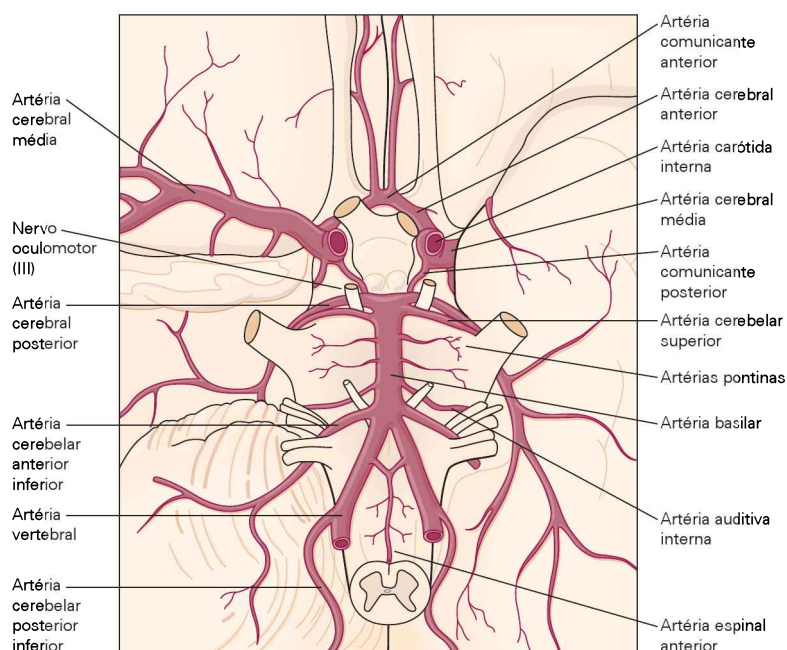
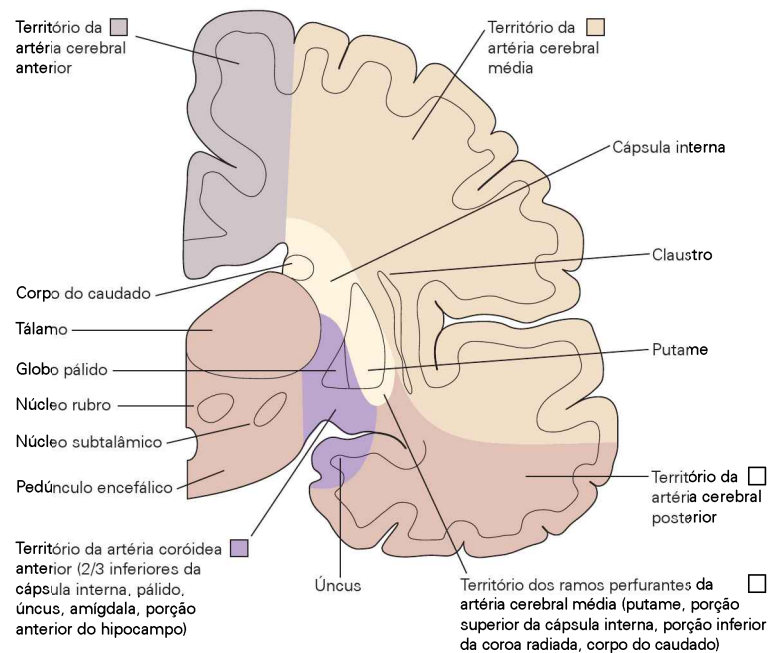



Figura C-2 Áreas arteriais cerebrais.

guíneo é bloqueado (Figura C-3). No *polígono de Willis*, que fornece um suprimento sanguíneo que se sobrepõe, as duas artérias cerebrais anteriores são conectadas pela artéria comunicante anterior, e as artérias cerebrais posteriores são conectadas com as artérias carótidas internas pelas artérias comunicantes posteriores. Outras anastomoses importantes incluem conexões entre a artéria oftálmica e ramos da artéria da carótida externa através da órbita, e conexões na superfície cerebral entre os ramos das artérias cerebrais média, anterior e posterior (compartilhando as zonas limítrofes entre os vasos, ou *watersheds*). Os vasos perfurantes pequenos que surgem do polígono de Willis e as artérias maiores proximais tendem a não apresentar anastomoses. As regiões encefálicas profundas que eles irrigam são conhecidas, portanto, como *zonas finais* (sem outra irrigação colateral).

Os vasos encefálicos possuem propriedades fisiológicas únicas

Embora o encéfalo humano corresponda a apenas 2% do peso corporal total, ele recebe aproximadamente 15% do suprimento sanguíneo cardíaco e consome cerca de 20% do oxigênio utilizado pelo corpo inteiro. Esses valores refletem elevadas taxas metabólicas e de oxigênio requeridas pelo encéfalo. O fluxo sanguíneo total para o encéfalo é de 750 a 1.000 mL/min; aproximadamente 350 mL desse total fluem através de cada artéria carótida, e cerca de 100 a 200 mL fluem através do sistema vertebrobasilar. O fluxo por unidade de massa da substância cinzenta (corpos celulares e dendritos) é aproximadamente quatro vezes maior do que o da substância branca (axônios).

Os vasos cerebrais são capazes de alterar seu diâmetro e podem responder a condições fisiológicas alteradas. Existem dois tipos básicos de autorregulação. As arteríolas encefálicas contraem-se quando a pressão sanguínea sistêmica está aumentada e dilatam-se quando ela está diminuída. Esses ajustes ajudam a manter o fluxo encefálico ótimo. Sendo assim, indivíduos normais têm um fluxo encefálico constante com pressões arteriais médias entre 60 e 150 mmHg. Acima ou abaixo desses valores, o fluxo sanguíneo encefálico aumenta ou diminui linearmente.

O segundo tipo de autorregulação envolve gases sanguíneos e teciduais e pH. Quando o dióxido de carbono (CO_2) arterial está elevado, as arteríolas encefálicas dilatam-se e o fluxo sanguíneo encefálico aumenta; por sua vez, a hipocapnia resulta em vasoconstrição, e o fluxo sanguíneo encefálico diminui. A resposta é muito sensível: inalação de 5% de CO_2 aumenta o fluxo sanguíneo encefálico em 50%; inalação de 7% de CO_2 dobra esse valor. Alterações no O_2 arterial causam uma resposta oposta e menos intensa. Respirar O_2 puro diminui o fluxo sanguíneo encefálico em aproximadamente 13%; 10% de O_2 aumenta o fluxo em 35%. O mecanismo dessas respostas ainda não está claro. A ação vasodilatadora do CO_2 arterial é provavelmente mediada por alterações no pH extracelular. Concentrações locais de K^+ e adenosina causam vasodilatação e podem fazer parte desse mecanismo.

Seja qual for o mecanismo, essas respostas protegem o encéfalo aumentando a oferta de oxigênio e removendo metabólitos ácidos em condições de hipoxia, isquemia ou lesão tecidual. Elas permitem também ajustes quase instantâneos no fluxo sanguíneo encefálico regional para suprir as demandas de oxigênio e do metabolismo da glicose que acompanham as atividades normais do encéfalo. Por exemplo, ver uma cena complexa aumenta o consumo de oxigênio e de glicose no córtex visual dos lobos occipitais. Isso resulta em aumento na concentração de CO_2 e diminuição de pH na área, aumentando rapidamente o fluxo sanguíneo local.

A

B

C

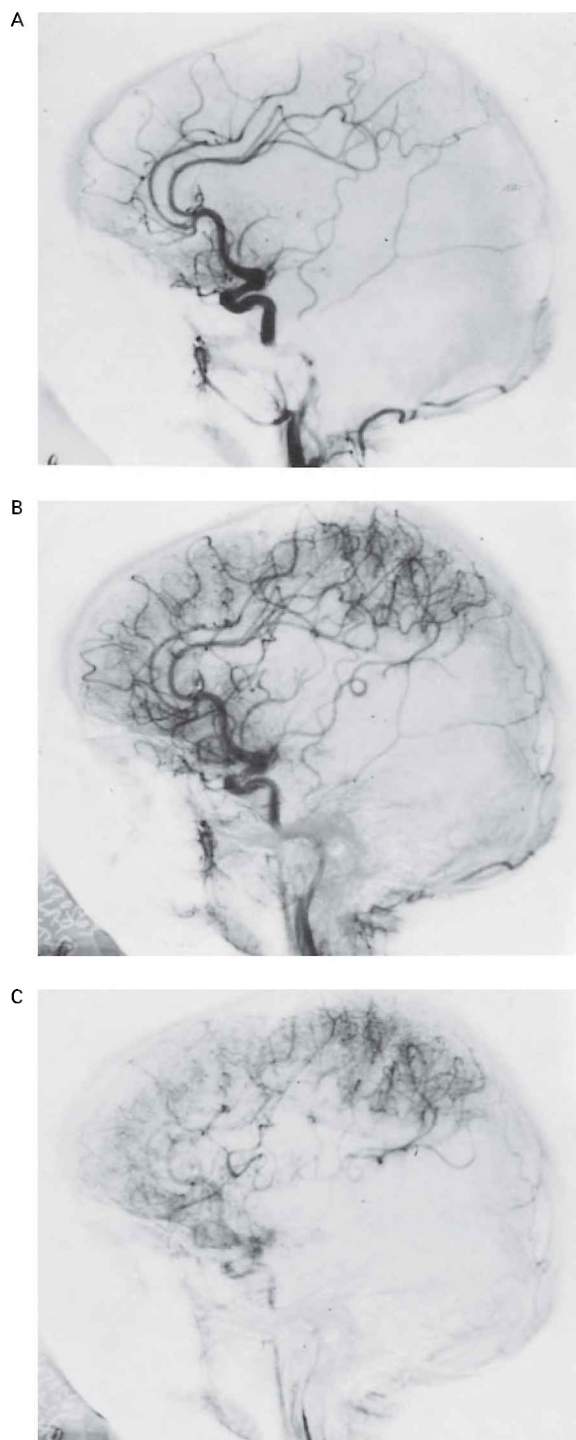



Figura C-3 Angiografia mostrando a importância das anastomoses permitindo preenchimento retrógrado após a oclusão da artéria cerebral média. (Reproduzida, com permissão, de Margaret Whelan e Sadek K. Hilal.)

A. Oclusão da artéria cerebral média resulta em uma falta de preenchimento vascular na distribuição dessa artéria.

B. O enchimento retrógrado da artéria cerebral média começou através dos ramos anastomóticos distais da artéria cerebral anterior.

C. O enchimento retrógrado da artéria cerebral média continua mesmo quando pouco material de contraste é observado na artéria cerebral anterior.

Um acidente vascular encefálico é o resultado de distúrbios que ocorrem nos vasos sanguíneos

Doenças dos vasos sanguíneos estão entre as mais frequentes doenças neurológicas graves, sendo a terceira causa de morte na população adulta dos Estados Unidos e, provavelmente, a primeira causa de incapacidade crônica. Cerca de dois milhões de pessoas nos Estados Unidos atualmente estão prejudicadas por consequências neurológicas de AVEs. A maioria está na faixa dos 25 aos 64 anos de idade.

Os AVEs podem ser *oclusivos* (por oclusão de um vaso sanguíneo) ou *hemorrágicos* (por extravasamento de sangue dos vasos). A insuficiência de suprimento sanguíneo é chamada de *isquemia*; se for temporária, os sinais e sintomas podem melhorar, deixando pouca ou nenhuma evidência patológica de dano tecidual. Isquemia não é sinônimo de *anoxia*, uma vez que, ao reduzir o suprimento sanguíneo, priva o tecido não somente de oxigênio, mas também de glicose. Além disso, impede a remoção de metabólitos potencialmente tóxicos, como o ácido láctico. Quando a isquemia é suficientemente grave e prolongada, os neurônios morrem; essa condição é chamada de *infarto*.

A hemorragia pode ocorrer na superfície do encéfalo (*extraparenquimatosa*); por exemplo, por ruptura de um aneurisma congênito no polígono de Willis, causando hemorragia subaracnóidea. Alternativamente, a hemorragia pode ser *intraparenquimatosa* – por exemplo, por ruptura de vasos danificados por hipertensão arterial crônica – e pode causar a formação de coágulo sanguíneo ou *hematoma* dentro dos hemisférios cerebrais, do tronco encefálico ou no cerebelo. A hemorragia pode resultar em isquemia ou em infarto. O efeito de massa de um hematoma intraencefálico pode limitar o suprimento sanguíneo do tecido encefálico adjacente. Por mecanismos ainda não bem compreendidos, a hemorragia subaracnóidea pode causar vasoespasmo reacional dos vasos cerebrais superficiais, levando à posterior dano isquêmico do encéfalo.

Embora a maioria dos AVEs oclusivos seja devido à aterosclerose e trombose, e a maioria dos AVEs hemorrágicos esteja associada à hipertensão ou aneurismas, eles podem ocorrer em qualquer idade por várias causas, incluindo doença cardíaca, trauma, infecção, neoplasia, discrasia sanguínea, malformação vascular, distúrbio imunológico e toxinas exógenas.

Síndromes vasculares clínicas podem seguir a oclusão de vasos, hipoperfusão ou hemorragia

Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral média

Infartos no território da artéria cerebral média (Figura C-4) causam a síndrome de AVE mais frequente, caracterizada por fraqueza e perda da sensibilidade contralaterais, prejuízo no campo visual (*hemianopsia homônima*) e, dependendo do hemisfério envolvido, distúrbio de linguagem (esquerdo) ou da percepção espacial (direito). A fraqueza e a perda de sensibilidade afetam a face e o membro superior mais intensamente do que o membro inferior devido à somatotopia do córtex motor e sensorial (giros pré e pós-central). As áreas de controle da face e do membro superior localizam-se na convexidade, enquanto a área de controle

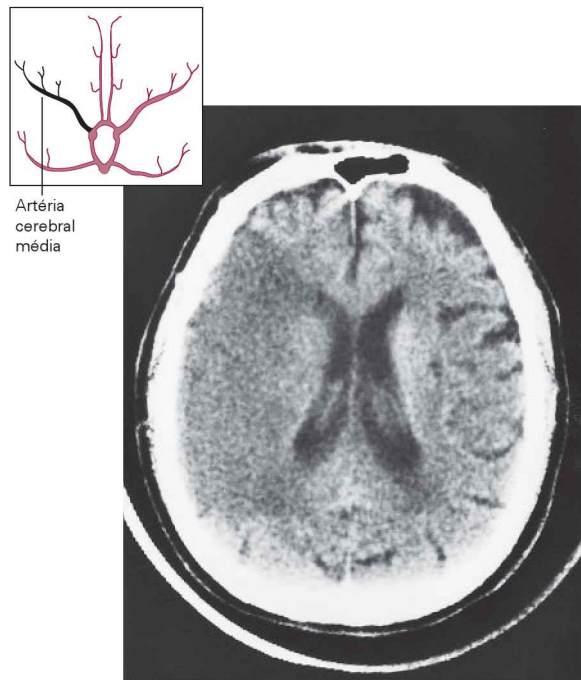



Figura C-4 **Tomografia computadorizada mostrando infarto (área escura) no território da artéria cerebral média.** (Reproduzida, com permissão, de Allan J. Schwartz.)

do membro inferior localiza-se na superfície medial do hemisfério cerebral.

A perda motora e sensorial é maior na mão, uma vez que a parte proximal do membro superior e o tronco tendem a ter grande representação em ambos os hemisférios. Os músculos paraspinais, por exemplo, raramente ficam enfraquecidos em lesões cerebrais unilaterais. Igualmente, os músculos da face, da testa, da faringe e da mandíbula são representados em ambos os hemisférios e, portanto, normalmente não estão afetados. A fraqueza da musculatura da língua é variável. Se a fraqueza for grave (plegia), o tônus muscular em geral diminui em um primeiro momento, mas gradualmente aumenta com o passar dos dias ou semanas, ficando espástico e com reflexos tendinosos hiperativos. O sinal de Babinski, sinal de comprometimento de neurônio motor superior, geralmente está presente. Quando a fraqueza é moderada, ou durante a fase de recuperação, pode ocorrer uma incapacidade ou lentidão de movimento, desproporcional à perda de força; tal inabilidade motora pode lembrar a bradicinesia parkinsoniana ou mesmo a ataxia cerebelar.

Paresia contralateral aguda do olhar conjugado ocorre frequentemente como um resultado de um dano da convexidade do córtex frontal, na porção anterior ao córtex motor (área de movimento ocular no lobo frontal). A razão pela qual essa alteração do olhar conjugado persiste por apenas 1 ou 2 dias, mesmo quando os outros sinais permanecem graves, não está esclarecida.

A perda sensorial tende a envolver mais as modalidades discriminativas e proprioceptivas do que as afetivas (sensações de dor e temperatura), as quais podem estar prejudicadas ou alteradas, mas normalmente não são completamente perdidas. A sensação da posição das articulações, entretanto, pode ser gravemente afetada, causando ataxia dos movimentos dos membros, e ainda pode haver perda da discriminação de dois pontos, *asteriognosia* (incapacidade de reconhecer um objeto pelo tato), ou *extinção* (incapacidade de sentir um estímulo tátil quando aplicado simultaneamente com um estímulo comparável no lado não afetado do corpo).

Hemianopsia homônima é resultante de um dano na radiação óptica, trato profundo de fibras que conecta o corpo geniculado lateral do tálamo ao córtex visual (*calcarino*). Se a radiação parietal for principalmente afetada, o campo visual perdido resulta em uma quadrantonopsia inferior, ao passo que lesões no lobo temporal podem resultar em uma quadrantonopsia superior.

Em mais de 95% das pessoas destras e na maioria dos canhotos, o hemisfério esquerdo é dominante para a linguagem. A destruição do córtex frontal, parietal ou temporal opercular (*perisylviano*) esquerdo dominante causa afasia, a qual pode ser de várias formas, dependendo do grau e da distribuição do dano. Lesões no opérculo frontal tendem a produzir uma dificuldade particular da fala e da escrita com uma relativa preservação da compreensão da linguagem (*afasia de Broca*). Um infarto localizado na porção posterior do giro temporal superior tende a causar grave dificuldade na compreensão da fala e da leitura (*afasia de Wernicke*). Quando o dano opercular é difuso, ocorre um grave distúrbio de linguagem do tipo misto (*afasia global*). Dano na convexidade do hemisfério esquerdo, especialmente parietal, pode também causar apraxia motora, um distúrbio de atos motores aprendidos não explicados por fraqueza ou incoordenação.

Um infarto na convexidade do hemisfério direito, especialmente parietal, tende a causar distúrbios na percepção espacial. Os pacientes podem ter dificuldade em copiar figuras ou diagramas simples (*apraxia construcional*), de interpretar mapas, ou achar um caminho (*topografoagnosia*), ou de se vestir (*apraxia ao vestir*). A percepção espacial e do próprio corpo contralateral à lesão pode estar particularmente afetada (*hemi-inatenção ou heminegligência*). Os pacientes podem não reconhecer sua própria hemiplegia (*anosognosia*), seu braço esquerdo (*somatognosia*) ou ainda qualquer objeto externo localizado do lado esquerdo de sua linha média.

Tipos particulares de disfunção espacial ou de linguagem tendem a ocorrer por oclusão de um ou vários principais ramos piais da artéria cerebral média e não de sua parte proximal. Em tais circunstâncias, outros sinais (p. ex., fraqueza e defeitos do campo visual) podem estar ausentes. De modo semelhante, a oclusão da artéria rolândica, ramo da artéria cerebral média, pode causar perda motora e sensorial, afetando a face e o braço, sem ocorrer distúrbios de visão, linguagem ou percepção espacial.

Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral anterior

Um infarto no território da artéria cerebral anterior (Figura C-5) causa fraqueza e perda da sensibilidade qualitativamente semelhante ao de lesões da convexidade, mas infartos nesse território afetam principalmente a porção distal

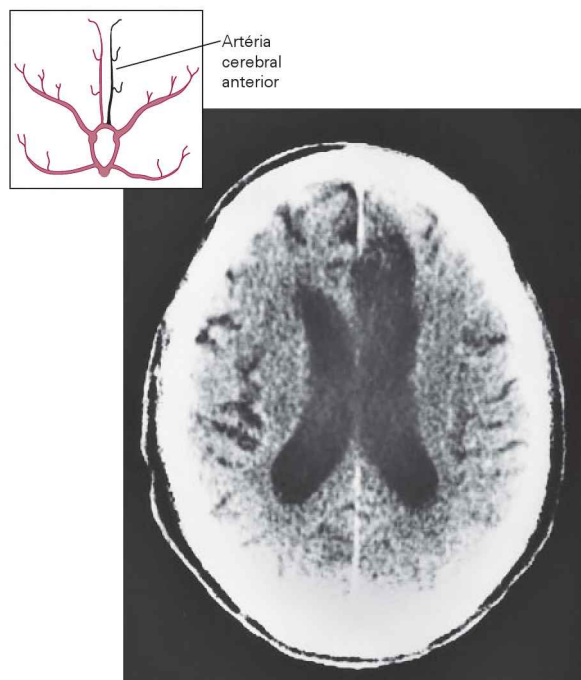



Figura C-5 Tomografia computadorizada mostrando infarto (área escura) no território da artéria cerebral anterior. (Reproduzida, com permissão, de Allan J. Schwartz.)

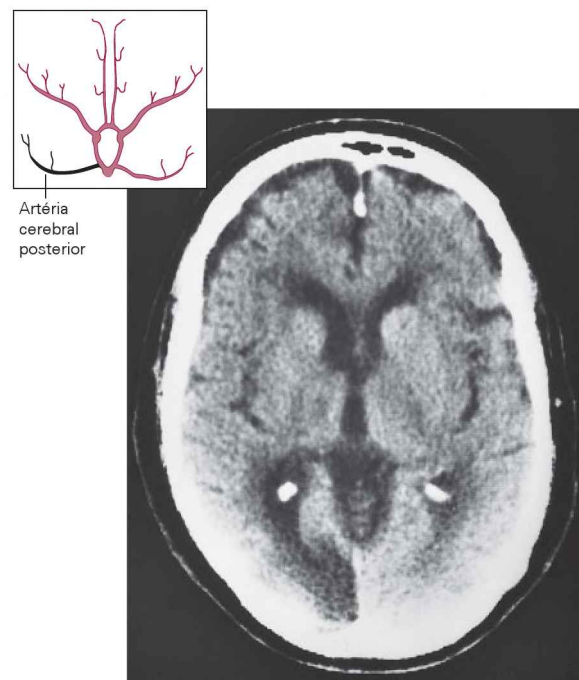



Figura C-6 Tomografia computadorizada mostrando infarto (área escura) no território da artéria cerebral posterior. (Reproduzida, com permissão, de Allan J. Schwartz.)

do membro inferior contralateral. Incontinência urinária pode estar presente, mas não é certo se isso ocorre pela lesão do lobo paracentral (córtex sensório-motor medial) ou de uma região mais anterior necessária para a inibição do esvaziamento da bexiga urinária. Dano no córtex motor suplementar pode causar distúrbio da fala. O envolvimento da porção anterior do corpo caloso pode causar apraxia do braço esquerdo (*apraxia simpática*), a qual é atribuída à desconexão do hemisfério esquerdo (dominante para linguagem) do córtex motor direito.

Um infarto bilateral no território da artéria cerebral anterior (ocorrendo, por exemplo, quando ambas as artérias originam-se de forma anômala de um único tronco) pode causar distúrbio de comportamento grave, que consiste em apatia pronunciada, inércia motora e mutismo. Isso é atribuído à destruição, em combinação variável, das porções inferiores dos lobos frontais (córtex orbitofrontal), de estruturas límbicas profundas, da área motora suplementar e do giro do cíngulo.

Podem ocorrer infartos no território da artéria cerebral posterior

Um infarto no território da artéria cerebral posterior (Figura C-6) causa hemianopsia homônima contralateral por destruição do córtex occipital medial. A visão macular (central) tende a ser poupada, porque o polo occipital, onde a visão central é representada, recebe suprimento sanguíneo da artéria cerebral média. Se a lesão for à esquerda e a porção posterior do corpo caloso for afetada, pode ocorrer *alexia* – incapacidade de leitura – sem, no entanto, ser acompanhada de afasia ou agrafia. A possível explicação para a alexia é a desconexão do córtex occipital visual direito do hemisfério esquerdo dominante para a linguagem. Se o infarto for bilateral (p. ex., por trombose na artéria basilar na emergência das duas artérias cerebrais posteriores), pode ocorrer cegueira cortical, na qual o paciente torna-se incapaz de reconhecer que ele não pode ver (*síndrome de Anton*), ou pode ocorrer distúrbio de memória como resultado de dano bilateral da porção inferomedial dos lobos temporais.

Se a oclusão da artéria cerebral posterior for proximal, a lesão pode incluir ou afetar, especialmente, as seguintes estruturas: o tálamo, causando perda sensorial do hemicorpo contralateral e, algumas vezes, disestesia (sensação tátil alterada) e dor espontânea (síndrome de dor talâmica); o núcleo subtalâmico, causando coreia proximal contralateral grave (*hemibalismo*); e até mesmo o mesencéfalo, com paralisia oculomotora ipsilateral e hemiparesia contralateral ou ataxia por envolvimento do trato corticospinal ou do cruzamento do pedúnculo cerebelar superior (trato dentotalâmico).

A artéria coróidea anterior e as perfurantes podem ser ocluídas

A oclusão da artéria coróidea anterior pode causar hemiplegia contralateral e perda sensorial pelo envolvimento do braço posterior da cápsula interna, e hemianopsia homônima por envolvimento do núcleo geniculado lateral do tálamo.

A substância branca cerebral profunda e o diencéfalo são supridos por pequenas artérias perfurantes, que emergem do polígono de Willis ou de porções proximais das artérias cerebrais média, anterior e posterior. Essas artérias terminais não possuem anastomoses. A oclusão de uma dessas artérias terminais causa pequenos infartos (de

diâmetros menores que 1,5 cm) chamados de *lacunas*, com síndromes características. Por exemplo, lacunas na área do trato piramidal da cápsula interna causam hemiparesia pura, com fraqueza de gravidade equivalente da face, dos membros superior e inferior e com pouca ou nenhuma perda de sensibilidade, alteração de campo visual, afasia ou desorientação espacial. Lacunas no núcleo ventral posterior do tálamo produzem hemiparestesia pura, envolvendo dor, temperatura, propriocepção e discriminação, com pouco comprometimento motor, visual, de linguagem ou desorientação espacial. Muitas das lacunas ocorrem em áreas redundantes (p. ex., na coroa radiada não piramidal) e são assintomáticas. Entretanto, se as lacunas forem bilaterais e numerosas, pode ocorrer uma síndrome característica (*état lacunaire*) de demência progressiva, alteração da marcha e paralisia pseudobulbar (disartria espástica e disfagia, paralisia da musculatura da língua e da faringe e hiperatividade dos reflexos do palato e do vômito, e labilidade emocional com choro e riso abruptos desproporcionais ao estado de humor).

Um infarto restrito a estruturas supridas pela artéria recorrente de Heubner ou por outros ramos perfurantes profundos da artéria cerebral anterior (a porção anterior do núcleo caudado e, menos comum, a porção anterior do putame e o braço anterior da cápsula interna), resulta em combinações variadas de lentidão psicomotora, disartria, agitação, negligência contralateral e, quando no hemisfério esquerdo, distúrbio de linguagem.

A artéria carótida pode ser ocluída

Oclusão vascular aterotrombótica ocorre mais frequentemente na artéria carótida interna do que nos vasos intracranianos. Sobretudo em pacientes com polígono de Willis incompleto, um infarto pode incluir os territórios de ambas as artérias cerebrais, anterior e média, levando à fraqueza dos membros superior e inferior e perda da sensibilidade igualmente grave. Alternativamente, o infarto pode estar limitado ao território distal comum (zona limítrofe entre esses vasos), produzindo, por destruição do córtex motor na convexidade cerebral superior, fraqueza limitada ao braço ou à perna.

O tronco encefálico e o cerebelo são supridos por ramos das artérias vertebrais e basilar

Os ramos das artérias vertebrais e basilar são divididos em três grupos: (1) ramos paramedianos, incluindo a artéria espinal anterior, que suprem as estruturas da linha média; (2) pequenos ramos circunferenciais que suprem principalmente as estruturas laterais, incluindo os pedúnculos cerebelares inferior, médio e superior; e (3) longas artérias circunferenciais – artérias cerebelares, posterior inferior, anterior inferior e superior – que também suprem as estruturas laterais do tronco encefálico, pedúnculos cerebelares e o próprio cerebelo. A maior parte do mesencéfalo é suprida por ramos da artéria cerebral posterior. Os ramos interpedunculares, os ramos mais mediais localizados entre a bifurcação da artéria basilar e as artérias comunicantes posteriores, suprem as estruturas paramedianas do mesencéfalo. Lateralmente a esse grupo, existem os ramos talamoperfurantes, que suprem os núcleos inferior, medial e anterior do tálamo e o núcleo subtalâmico. Lateralmente encontram-se os ramos talamogeniculados, que suprem estruturas laterais e dorsais do mesencéfalo e do tálamo. Em algumas pessoas, o mesencéfalo também recebe suprimento sanguíneo das artérias cerebelar superior, comunicante posterior e coróidea anterior. A artéria cerebral posterior, após passar em torno do mesencéfalo, entra na fossa média para suprir o lobo occipital e a porção inferior do lobo temporal. Essa artéria não fornece suprimento sanguíneo para o cerebelo.

Danos em locais específicos do tronco encefálico produzem várias síndromes (Figura C-7). Com exceção da síndrome bulbar lateral de Wallenberg, a maioria das descrições originais dessas síndromes foi baseada em observações de pacientes com neoplasias. O infarto do tronco encefálico ocorre mais frequentemente por oclusão das próprias artérias vertebrais ou basilar do que dos seus ramos mediais ou laterais. As síndromes e os sinais resultantes tendem a ser menos estereotipados do que as descrições clássicas.

Em geral, uma lesão da fossa posterior é sugerida por (1) sinais bilaterais dos tratos longos (motor ou sensorial), (2) sinais motores ou sensoriais cruzados (p. ex., face esquerda e membro direito), (3) sinais cerebelares, (4) estupor ou coma (pelo envolvimento do sistema reticular ativador ascendente), (5) alteração dos movimentos conjugados dos olhos ou nistagmo, e (6) envolvimento dos nervos cranianos, normalmente não afetados por infartos hemisféricos unilaterais (p. ex., surdez unilateral ou fraqueza da faringe). Algumas vezes, uma lesão envolvendo somente uma única pequena estrutura pode ser localizada com precisão pela sintomatologia. Por exemplo, a oftalmoplegia internuclear implica uma lesão do fascículo longitudinal medial. Outras lesões produzem sintomas mais ambíguos. Por exemplo, um infarto limitado à porção superior do trato corticospinal pontino pode produzir fraqueza da face e dos membros superior e inferior contralateral, indistinguível daquela produzida por um pequeno infarto na cápsula interna.

Infartos que afetam predominantemente estruturas mediais ou laterais do tronco encefálico produzem síndromes características

Síndromes pontinas e bulbares são classificadas em laterais ou mesiais (Figura C-7). Infartos laterais do bulbo ocorrem por oclusão da artéria vertebral ou, com menos frequência, da ACIP. Os sinais e sintomas incluem: (1) vertigem, náusea, vômito e nistagmo (por envolvimento do núcleo vestibular); (2) ataxia de marcha e do membro ipsilateral (pedúnculo cerebelar inferior ou o próprio cerebelo); (3) diminuição da sensação de dor e de temperatura (mas não do tato) da face ipsilateral (trato descendente e núcleo do trigêmeo) e do corpo contralateral (trato espinotalâmico); (4) disfagia, disartria, fraqueza ipsilateral do palato e das pregas vocais, e diminuição ipsilateral do reflexo do vômito (núcleo ambíguo ou tratos do glossofaríngeo e do vago); e (5) síndrome de Horner ipsilateral (fibras simpáticas descendentes). O envolvimento do núcleo do trato solitário pode causar perda do paladar ipsilateral e soluços com frequência. Os sinais e sintomas para infartos que afetam diferentes níveis do tronco encefálico estão listados na Tabela C-1.

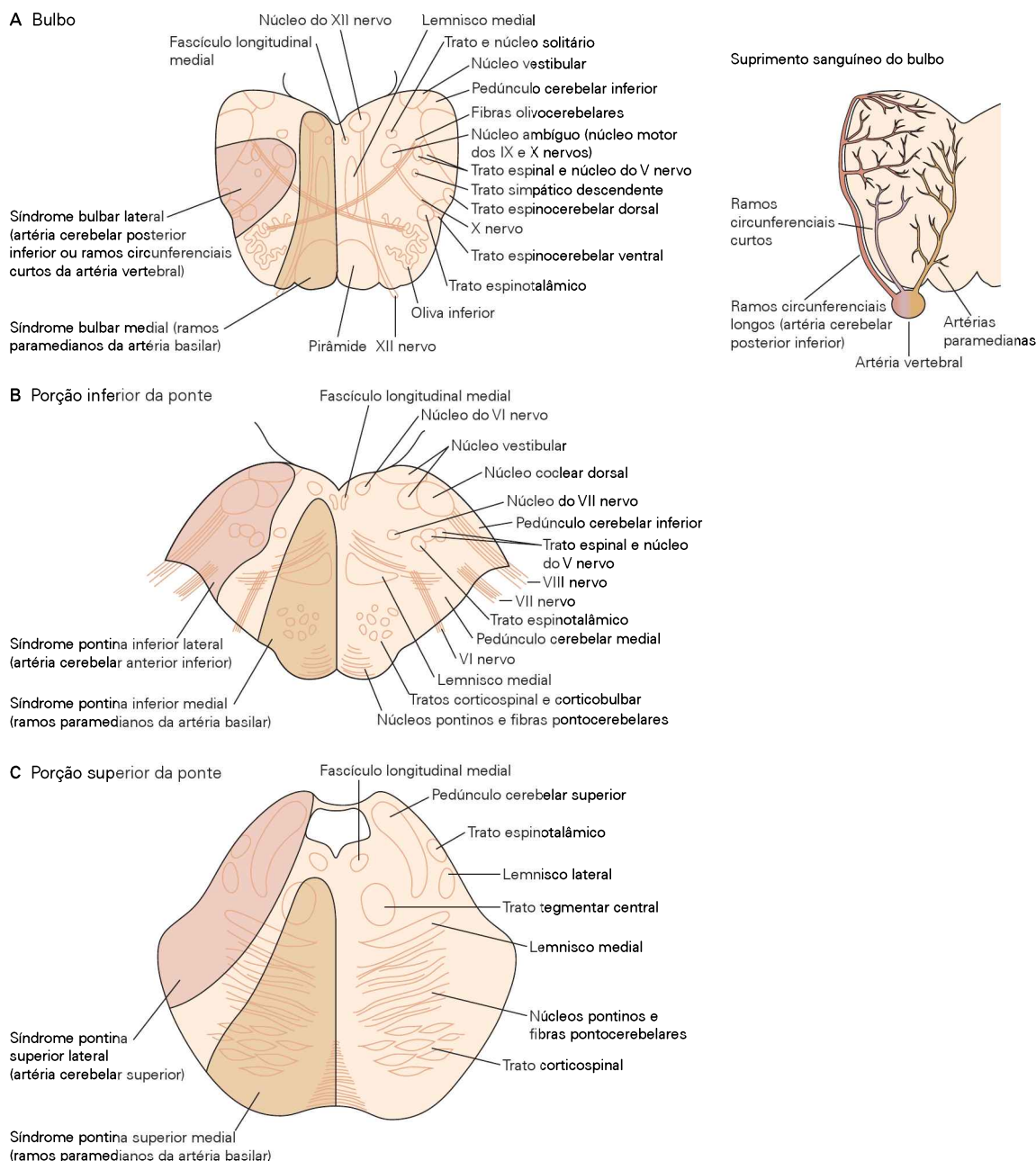



Figura C-7 Síndromes de lesões vasculares do tronco encefálico (indicadas do lado esquerdo de cada figura).

Um infarto medial do bulbo causa hemiparesia contralateral (pelo envolvimento do trato corticospinal), fraqueza da musculatura da língua ipsilateral com desvio para o lado parético e disartria (núcleo e trato do hipoglosso), e prejuízo da propriocepção e do tato discriminativo contralateral com preservação da sensação de dor e de temperatura (lemnisco medial).

Um infarto lateral da ponte afeta estruturas caudais quando ocorre oclusão da ACIA e estruturas rostrais quando há oclusão da artéria cerebelar superior (Figura C-8). Os sintomas causados pelo dano caudal lembram os do infarto bulbar lateral, com vertigem, nistagmo, ataxia de marcha e dos membros ipsilaterais, perda da sensibilidade cruzada (face e corpo) à dor e à temperatura, síndrome de Horner e perda do paladar ipsilateral. Ocorrem também tinitos e surdez unilateral (pelo envolvimento do núcleo coclear). O envolvimento de estruturas mais mediais pode causar paresia do olhar ou fraqueza facial ipsilateral. Os sintomas causados pelo dano rostral incluem ataxia de marcha e dos membros ipsilaterais, síndrome de Horner e perda da sensibilidade cruzada, que nesse nível inclui sensação de tato, dor e temperatura na face ipsilateral (pelo envolvimento do núcleo sensorial primário ou da entrada das fibras sensoriais do nervo trigeminal). Pode também ocorrer fraqueza da musculatura da mandíbula ipsilateral com desvio para o lado parético (núcleo e trato motor do trigêmeo). Vertigem, surdez e fraqueza da musculatura da face não estão presentes.

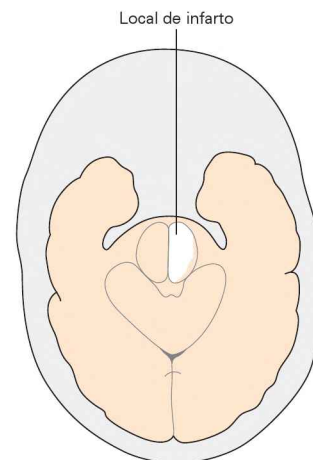
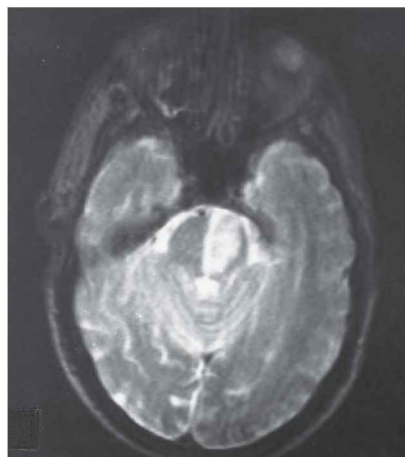
Tabela C-1 Síndromes de infarto do tronco encefálico

	Sintomas	Estrutura envolvida
Bulbo		
Lateral	Vertigem, nistagmo	Núcleos vestibulares
	Ataxia de marcha e de membros ipsilaterais	Pedúnculo cerebelar inferior e cerebelo
	Diminuição da sensação de dor e temperatura da face ipsilateral	Trato espinal e núcleo do nervo trigêmeo
	Diminuição da sensação de dor e temperatura do corpo contralateral	Trato espinotalâmico
	Disfagia, ronquidão	Núcleo ambíguo
	Síndrome de Horner ipsilateral	Fibras simpáticas descendentes
	Perda da gustação ipsilateral	Núcleo do trato solitário
Medial	Hemiparesia contralateral	Trato corticospinal
	Fraqueza da língua ipsilateral	Núcleo do hipoglosso e fibras emergentes do XII nervo
	Diminuição da propriocepção e tato discriminativo do corpo contralateral	Lemnisco medial
Ponte		
Lateral	Ataxia de marcha de membros ipsilateral	Pedúnculo cerebelar médio e cerebelo
	Diminuição da sensação de dor, temperatura e tato da face ipsilateral	Núcleo sensorial primário do trigêmeo
	Surdez e tinidos	Núcleo coclear
	Diminuição da sensação de dor e temperatura do corpo contralateral	Trato espinotalâmico
	Fraqueza da mandíbula ipsilateral	Núcleo motor do trigêmeo
	Síndrome de Horner ipsilateral	Fibras simpáticas descendentes
Medial	Hemiparesia contralateral	Trato corticospinal
	Fraqueza facial ipsilateral	Núcleo do facial e fibras emergentes no VII nervo
	Paresia do olhar ipsilateral	Formação reticular pontina paramediana ou núcleo abducente
	Paresia do abducente ipsilateral	Núcleo do abducente e fibras emergentes no VI nervo
	Oftalmoplegia internuclear	Fascículo longitudinal medial
	Ataxia de marcha e de membros	Núcleos da base da ponte e fibras cerebelares que ali cruzam
	Diminuição da propriocepção e tato discriminativo do corpo contralateral	Lemnisco medial
Mesencéfalo[1]		
Ventral	Dilatação pupilar ipsilateral e paresia da abdução e olhar vertical	Fibras emergentes do nervo oculomotor
	Fraqueza e hemiparesia da face contralateral	Tratos corticobulbar e corticospinal
Tegmentar	Paresia oculomotora ipsilateral	Núcleo oculomotor
	Ataxia e tremor do membro contralateral	Projeções cerebelares ao núcleo rubro e tálamo
Dorsal	Paresia bilateral do olhar para cima e perda do reflexo pupilar à luz (síndrome de Parinaud)	Comissura posterior, núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial e estruturas pré-tectais

[1] Ver Figura C-9.

Infarto medial na ponte, seja caudal ou rostral, causa hemiparesia contralateral (pelo envolvimento do trato corticospinal). Lesões caudais que afetam o núcleo facial ou seu trato causam fraqueza facial ipsilateral. Lesões rostrais resultam em fraqueza facial contralateral. Pode ocorrer também paresia do olhar ipsilateral (formação reticular pontina paramediana ou núcleo abducente, que juntos formam o *centro pontino do olhar*) ou paresia do abducente (sexto nervo craniano); oftalmoplegia internuclear e ataxia de marcha e dos membros estão geralmente presentes. Prejuízo da propriocepção e do tato discriminativo contralateral é mais proeminente em lesões caudais. Movimentos involuntários rápidos do palato – chamados de *mioclonia palatal* – são atribuídos ao envolvimento do trato tegmentar central; os movimentos involuntários podem se difundir para a faringe, laringe, face, olhos ou músculos respiratórios.

Síndromes de infarto mesencefálico são convenientemente caracterizadas como ventral (peduncular), tegmentar ou dorsal (incluindo colicular, pré-tectal/tectal) (Figura C-9). Lesões pedunculares unilaterais causam a *síndrome de Weber,* caracterizada por paresia ipsilateral dos movimentos de adução dos olhos e do olhar vertical e dilatação pupilar (envolvimento do nervo oculomotor) e pare-

Figura C-8 Imagem por ressonância magnética mostra uma lesão (destaque em branco) na porção ventral da metade da ponte. A lesão para abruptamente na linha média, sugerindo uma oclusão unilateral de um ou mais vasos paramedianos.

sia contralateral da face e dos membros superior e inferior (tratos corticospinal e corticobulbar). Lesões tegmentares unilaterais causam a *síndrome de Claude*, caracterizada por paresia oculomotora (núcleo oculomotor), ataxia contralateral e tremor (com frequência referido como *tremor rubral*, mas que provavelmente resulta de um dano em projeções do cerebelo ao tálamo). Lesões que afetam o pedúnculo e o tegmento ao mesmo tempo produzem uma combinação de paresia oculomotora, ataxia e fraqueza (*síndrome de Benedikt*). Lesões mesencefálicas dorsais, que com pouca frequência são de origem vascular e raramente unilaterais, causam a *síndrome de Parinaud*, caracterizada por prejuízo do olhar vertical – sobretudo do olhar para cima (comissura posterior e núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial) – e perda do reflexo pupilar à luz (estruturas pré-tectais).

Como geralmente as próprias artérias, vertebrais e basilar, são o local de oclusão, formas puras dessas síndromes estereotípicas são raramente vistas na prática clínica.

Lesões bilaterais do tronco encefálico podem ser devastadoras. Infartos paramedianos da porção superior do tronco encefálico podem destruir o sistema reticular ativador ascendente e causar obnubilação ou coma. Infarto bilateral da parte rostral da base da ponte destrói as fibras descendentes corticospinal e corticobulbares, produzindo paralisia de todos os músculos exceto os dos movimentos oculares; se o tegmento for poupado, o paciente continua acordado e pode comunicar-se com os olhos (o encarceramento, ou *locked-in state*).

Figura C-9 As três síndromes mesencefálicas. As síndromes de infarto mesencefálico são convenientemente caracterizadas como ventral (1), tegmentar (2) ou dorsal (3).

Infartos podem ser restritos ao cerebelo

Infartos na porção inferior do cerebelo, a qual tem extensivas conexões vestibulares, podem causar vertigem, náusea e nistagmo, sem outros sintomas, sugerindo uma doença da orelha interna ou do nervo vestibular. Infartos cerebelares em níveis mais superiores produzem ataxia de marcha e dos membros ipsilaterais.

Infartos podem afetar a medula espinal

A anatomia vascular explica o padrão característico do infarto da medula espinal (Figura C-10). A oclusão dos vasos geralmente ocorre nas artérias segmentares proximais. Devido à continuidade anastomótica das artérias espinais posteriores, o infarto tende a ser limitado ao território da artéria espinal anterior. Portanto, paraparesia ou quadriparesia (trato corticospinal), perda do controle da bexiga e do intestino e perda da sensibilidade à dor e à temperatura abaixo da lesão (trato espinotalâmico) são comuns. A propriocepção e o tato discriminativo são preservados (coluna dorsal).

Se a medula espinal no nível cervical ou lombar for acometida, pode ocorrer fraqueza atrófica da extremidade dos músculos superiores e inferiores (corno anterior). Devido ao fato de a artéria espinal anterior dar origem a artérias sulcais que alternativamente entram nas metades esquerda e direita da medula espinal, um infarto pode produzir a síndrome de Brown-Séquard, com fraqueza ipsilateral e perda contralateral da sensibilidade à dor e à temperatura.

Hipoperfusão difusa pode causar isquemia ou infarto

Infarto ou isquemia encefálica pode ocorrer devido à hipoperfusão difusa (choque). Em tais circunstâncias, as regiões mais vulneráveis são frequentemente as zonas limítrofes entre os territórios das grandes artérias e as zonas termi-

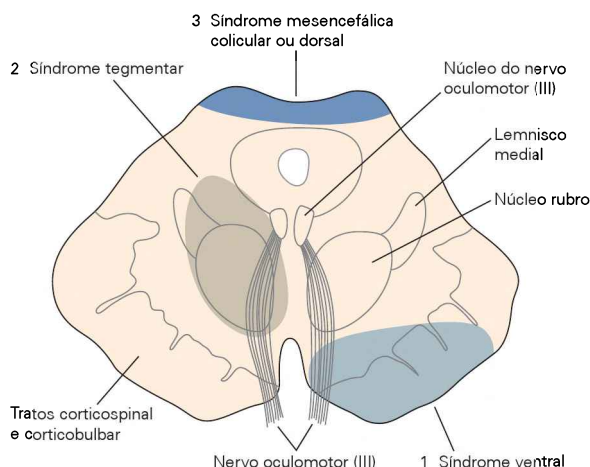
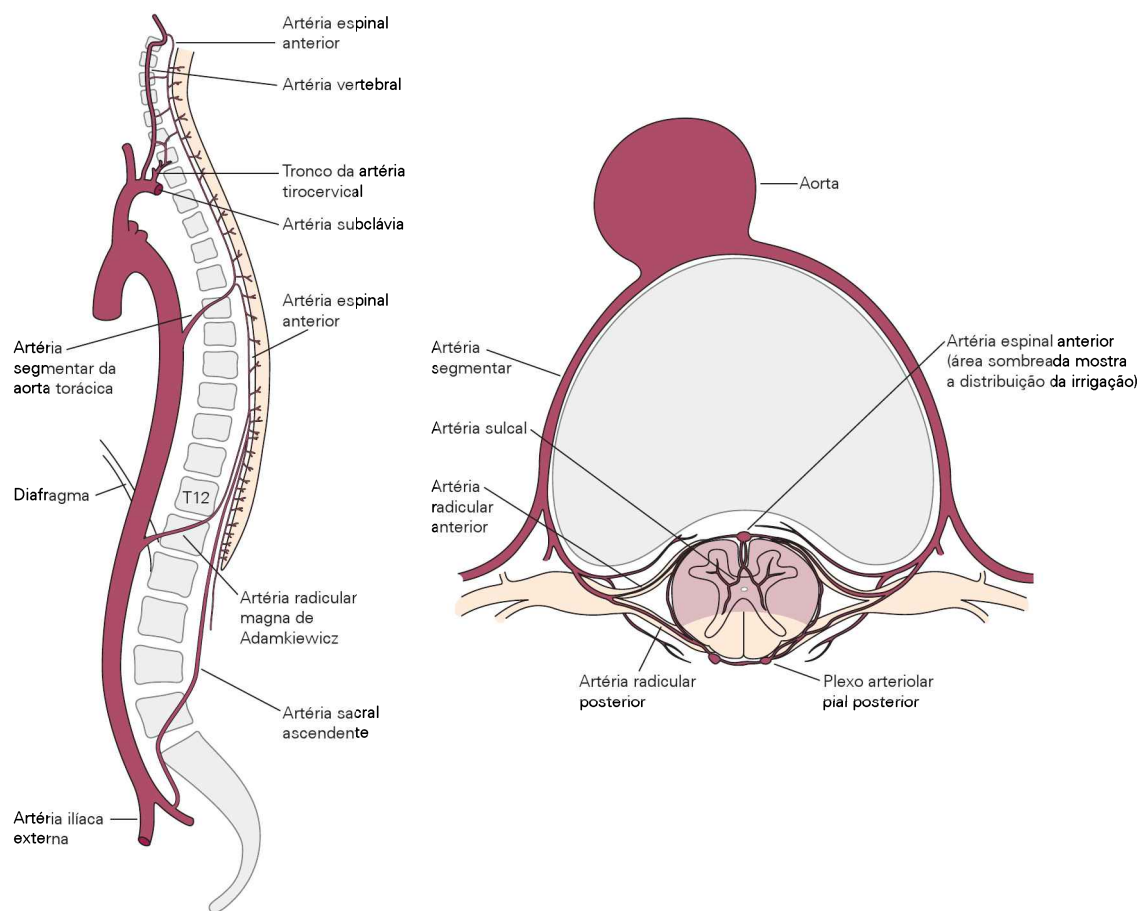



Figura C-10 Diagrama das maiores fontes de suprimento sanguíneo da medula espinal. (Os ramos da artéria espinal anterior não são mostrados.)

nais dos vasos profundos perfurantes. Qualquer que seja a causa da redução da perfusão encefálica, os sinais tendem a ser bilaterais. Podem ocorrer paralisia e perda sensorial em ambos os membros superiores (por infarto bilateral do córtex no nível da junção do suprimento das artérias cerebrais, média e anterior, afetando as áreas do córtex de controle motor e sensorial do membro superior).

Os distúrbios de visão e memória podem ocorrer (por infarto do lobo occipital ou do lobo temporal inferior no nível da junção do suprimento das artérias cerebrais, média e posterior). Podem ocorrer também ataxia (por infarto na zona limítrofe do cerebelo) ou movimentos involuntários anormais, como coreia ou mioclonia (presumivelmente por envolvimento dos núcleos da base). Esses sinais podem ocorrer isoladamente ou em combinação e podem ser acompanhados por afasia ou outros distúrbios cognitivos.

A hipotensão pode causar também infarto na medula espinal. Isso ocorre mais frequentemente no nível torácico superior, afetando tanto o território da artéria espinal anterior como a zona limítrofe entre as artérias espinais anterior e posterior.

Doenças cerebrovasculares podem causar demência

Infarto cerebral causa demência por inúmeros mecanismos, incluindo:

1. Infartos podem estar localizados em pontos críticos. Por exemplo, dano talâmico ou temporal inferomedial (artéria cerebral posterior, geralmente bilateral) pode causar amnésia; danos na convexidade hemisférica (artéria cerebral média) podem causar prejuízo cognitivo e de comportamento não explicados pela perturbação da linguagem ou da discriminação espacial; e dano frontal inferomedial bilateral (artéria cerebral anterior) pode causar abulia e prejuízo de memória.
2. Múltiplos infartos difusos, insuficientes para causar perda cognitiva, podem produzir efeitos aditivos culminando em demência. Em tais pacientes, ao menos 100 cm^3 do volume encefálico estão geralmente destruídos.
3. Doença de pequenos vasos, afetando especialmente a substância branca cerebral profunda, pode causar tanto lacunas difusas ou lesões isquêmicas difusas. Quando tais lesões forem graves o suficiente para causar demência, pode ocorrer alteração de comportamento, paralisia pseudobulbar, sinais piramidais, distúrbios de marcha e incontinência urinária.

A ruptura de microaneurismas causa acidente vascular encefálico intraprenquimatoso

As duas causas mais comuns de AVE hemorrágico, a hemorragia hipertensiva intra-axial e a ruptura de aneuris-

ma sacular, tendem a ocorrer em determinados sítios e a causar síndromes reconhecíveis. A hemorragia intracerebral hipertensiva resulta do dano de alguns dos vasos perfurantes que, quando ocluídos, causam lacunas. No caso de hemorragia, entretanto, o dano vascular se desenvolve por fraqueza da parede dos vasos (microaneurismas de Charcot-Bouchard), que eventualmente rompem-se. Os lugares mais comuns são o putame, o tálamo, a ponte, a cápsula interna e a coroa radiada, e o cerebelo. Grandes hemorragias diencefálicas tendem a causar estupor e hemiplegia e apresentam alto índice de mortalidade.

Com hemorragias no putame (Figura C-11), os olhos costumam ficar desviados ipsilateralmente (devido à ruptura das vias capsulares descendentes vindas da área dos campos oculares frontais), ao passo que, com hemorragias talâmicas (Figura C-12), os olhos tendem a estar desviados para baixo e as pupilas podem não reagir à luz (devido ao envolvimento de estruturas pré-tectais mesencefálicas essenciais para a elevação dos olhos e para a reatividade pupilar à luz). Pequenas hemorragias podem não causar prejuízo no alerta, e, com pequenas hemorragias talâmicas, a perda sensorial pode ser maior do que a fraqueza. Além disso, o exame de tomografia computadorizada (TC) mostra que pequenas hemorragias talâmicas podem causar afasia quando ocorrerem do lado esquerdo, e heminegligência quando do lado direito.

Hemorragia pontina, a menos que seja pequena, geralmente causa coma (por interrupção do sistema reticular ativador) e tetraparesia (por transecção dos tratos corticospinais). Movimentos oculares, espontâneos ou reflexos (p. ex., colocando água gelada no canal auditivo externo de qualquer lado) estão ausentes, e as pupilas são puntiformes, em função da transecção das vias simpáticas descendentes. No entanto, a reação pupilar à luz normalmente está preservada, porque a via desse reflexo, da retina ao mesencéfalo, está intacta. A respiração pode ser irregular, presumivelmente em razão do envolvimento da formação reticular caudal. Esses AVEs são quase sempre fatais.

Hemorragia cerebelar, que tende a ocorrer na região do núcleo denteado, causa uma súbita inabilidade de ficar em pé ou caminhar (astasia-abasia), com ataxia ipsilateral dos membros. Pode haver paralisia abducente ipsilateral, ou paralisia do olhar horizontal, ou fraqueza facial, presumivelmente por compressão pontina. No entanto, sinais de longos tratos motores e sensoriais estão geralmente ausentes. Com o aumento do edema, danos adicionais ao tronco encefálico podem causar coma, oftalmoplegia, miose e respiração irregular, com resultado fatal.

A ruptura de aneurismas saculares causa hemorragia subaracnóidea

Aneurismas saculares congênitos (não confundir com microaneurismas hipertensivos de Charcot-Bouchard) são encontrados com maior frequência ao nível da junção da artéria comunicante anterior com a artéria cerebral anterior, da artéria comunicante posterior com a artéria carótida interna e na primeira bifurcação da artéria cerebral média na fissura sylviana. Cada ruptura de aneurisma

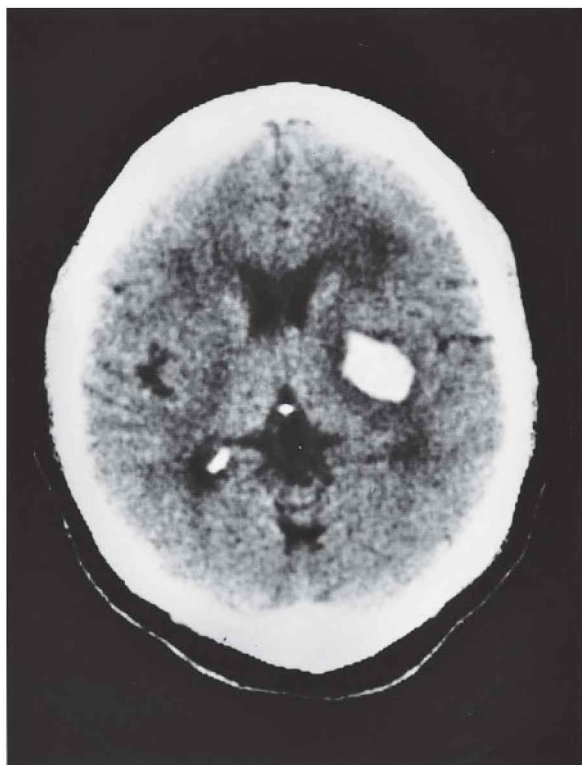



Figura C-11 Tomografia computadorizada mostrando uma hemorragia (área branca) no putame. (Reproduzida, com permissão, de Allan J. Schwartz.)

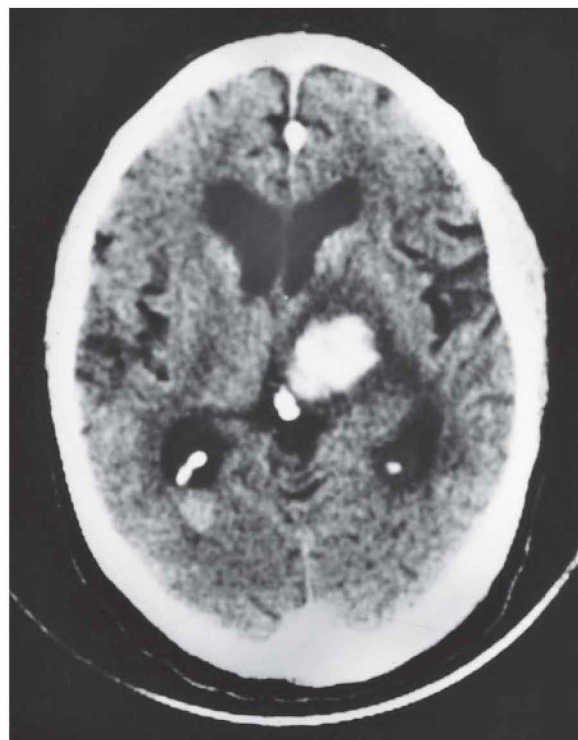



Figura C-12 Tomografia computadorizada mostrando uma hemorragia talâmica. O hematoma é a *área branca* rodeada por uma zona escura de edema ou infarto. (Reproduzida, com permissão, de Allan J. Schwartz.)

tende a causar não somente uma cefaleia súbita grave, mas também uma síndrome característica. Por produzir um hematoma diretamente sobre o nervo oculomotor quando este atravessa a base do cérebro, uma ruptura de um aneurisma de artéria comunicante posterior frequentemente causa dilatação pupilar ipsilateral com perda do reflexo reacional à luz. A ruptura de um aneurisma da artéria cerebral média pode, tanto pelo hematoma quanto pelo infarto secundário, causar um quadro clínico que lembra o de uma oclusão da artéria cerebral média. Após a ruptura de um aneurisma da artéria comunicante anterior, pode não haver sinais focais, mas somente diminuição do alerta e alterações do comportamento.

Aneurismas da fossa posterior ocorrem com maior frequência na bifurcação rostral da artéria basilar ou na origem da ACIP. Esses aneurismas causam uma variedade de sinais de acometimento dos nervos cranianos e do tronco encefálico. A ruptura de um aneurisma em qualquer local pode causar coma abrupto. A razão para isso é incerta, mas pode estar relacionada com o aumento súbito da pressão intracraniana e com a ruptura da função de estruturas bulbopontinas vitais.

Acidentes vasculares encefálicos alteram a fisiologia vascular do encéfalo

Após um AVE, ocorrem alterações no fluxo sanguíneo e nas respostas vasculares do encéfalo a mudanças na pressão sanguínea ou nos gases arteriais. Pode ocorrer paralisia vasomotora com a perda da autorregulação em resposta a alterações da pressão sanguínea e respostas abruptas a alterações de CO_2 e O_2 arteriais. Esse tipo de anormalidade fisiológica pode provavelmente ocorrer em áreas isquêmicas, porém ainda não infartadas. Tais regiões costumam circundar a área agudamente infartada e são chamadas de *zona de penumbra*. A diminuição da pressão sanguínea nessa situação pode, por reduzir criticamente a perfusão da área de penumbra, converter a isquemia em infarto. O uso de vasodilatadores cerebrais também pode causar uma resposta paradoxal, aumentando o fluxo sanguíneo encefálico em regiões distantes da região isquêmica sem afetar os vasos na região próxima à lesão. O sangue pode ser, portanto, desviado da área isquêmica para outra área normal do encéfalo.

Estratégias para restabelecer a perfusão cerebral em pacientes com AVE isquêmico agudo (p. ex., pela administração de ativador de plasminogênio tecidual recombinante para desfazer o coágulo causador do infarto) são baseadas na hipótese de que a penumbra isquêmica é um tecido que pode ser salvo, ainda que o tecido infartado não o possa.

John C. M. Brust

Leituras selecionadas

Brust JCM. 2010. Cerebral infarction. In: LP Rowland, TA Pedley (eds), *Merritt's Textbook of Neurology*, 12th ed., pp. 268–275, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Zazulia AR, Markham J, Powers WJ. 2011. Cerebral blood flow and metabolism in human cerebrovascular disease. In: JP Mohr, PA Wolf, JC Grotta, MA Moskowitz, MR Mayberg, R von Kummer (eds), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 5th ed., pp. 44–67, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Zivin JA. 2004. Approach to cerebrovascular disease. In: L Goldman, D Ausiello (eds), *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed., pp. 2280–2287, Philadelphia, PA: Saunders.

Apêndice D

A barreira hematencefálica, o plexo coroide e o líquido cerebrospinal

PARA O FUNCIONAMENTO ADEQUADO, OS NEURÔNIOS e as células gliais do sistema nervoso central (SNC) requerem um ambiente especializado. Os fluidos que banham os compartimentos intersticial e cerebrospinal são regulados pelas barreiras hematencefálica e hematoliquórica, respectivamente. As evidências de tais barreiras foram primeiramente encontradas no século XIX, quando corantes vitais ácidos coravam o tecido encefálico se injetados no líquido cerebrospinal (LCS), mas não quando injetados na corrente sanguínea.

O líquido intersticial no SNC e o LCS nos espaços intraventricular e subaracnóideo são compartimentalizados separadamente. A homeostase desses compartimentos líquidos e, em última análise, do compartimento intracelular das células neurais é regulada em grande parte pelas barreiras hematencefálica e hematoliquórica (Figura D-1). Células endoteliais da microvasculatura encefálica formam a barreira hematencefálica que regula o movimento de moléculas entre os compartimentos sanguíneo e o líquido intersticial. Células epiteliais do plexo coroide produzem o LCS e regulam sua composição.

Essas barreiras excluem substâncias tóxicas e protegem neurônios de neurotransmissores circulantes, como glutamato e noradrenalina, que estão aumentados no sangue depois de uma refeição ou de uma resposta de estresse. A exclusão seletiva pela barreira hematencefálica resulta fundamentalmente de propriedades anatômicas especializadas das células endoteliais que limitam a difusão passiva de substâncias hidrossolúveis do sangue para os compartimentos intersticial e para o LCS. Assim, muitos metabólitos requeridos para o crescimento e função do SNC são transportados seletivamente pela superfície das células endoteliais encefálicas e epiteliais dos plexos coroides. Transportadores específicos entregam substratos energéticos, aminoácidos essenciais e peptídeos para o SNC e removem metabólitos.

A barreira hematencefálica regula o líquido intersticial no sistema nervoso central

Propriedades características das células endoteliais dos capilares do SNC são responsáveis pela barreira hematencefálica

Os pequenos vasos sanguíneos encefálicos são compostos basicamente de células endoteliais que revestem de modo contínuo a superfície luminal dos vasos. Do lado ablumi-

nal, as células endoteliais são associadas a pericitos, que se parecem com células musculares lisas, embebidas na membrana basal dos microvasos. Astrócitos perivasculares estendem processos que cobrem a maioria da superfície abluminal dos microvasos para formar um complexo microvascular-astroglial (Figura D-2). As células endoteliais e suas junções intercelulares extensas são os componentes principais da barreira (Figura D-3).

Nos capilares de órgãos periféricos e em alguns poucos capilares encefálicos que não contribuem para a barreira (p. ex., aqueles dos órgãos cincunventriculares), as moléculas polares do sangue se difundem através do vaso por diversos mecanismos. Essa difusão ocorre por espaços entre as células endoteliais, por meio de especializadas fenestrações citoplasmáticas ou por endocitose de fase líquida ou medida por receptor.

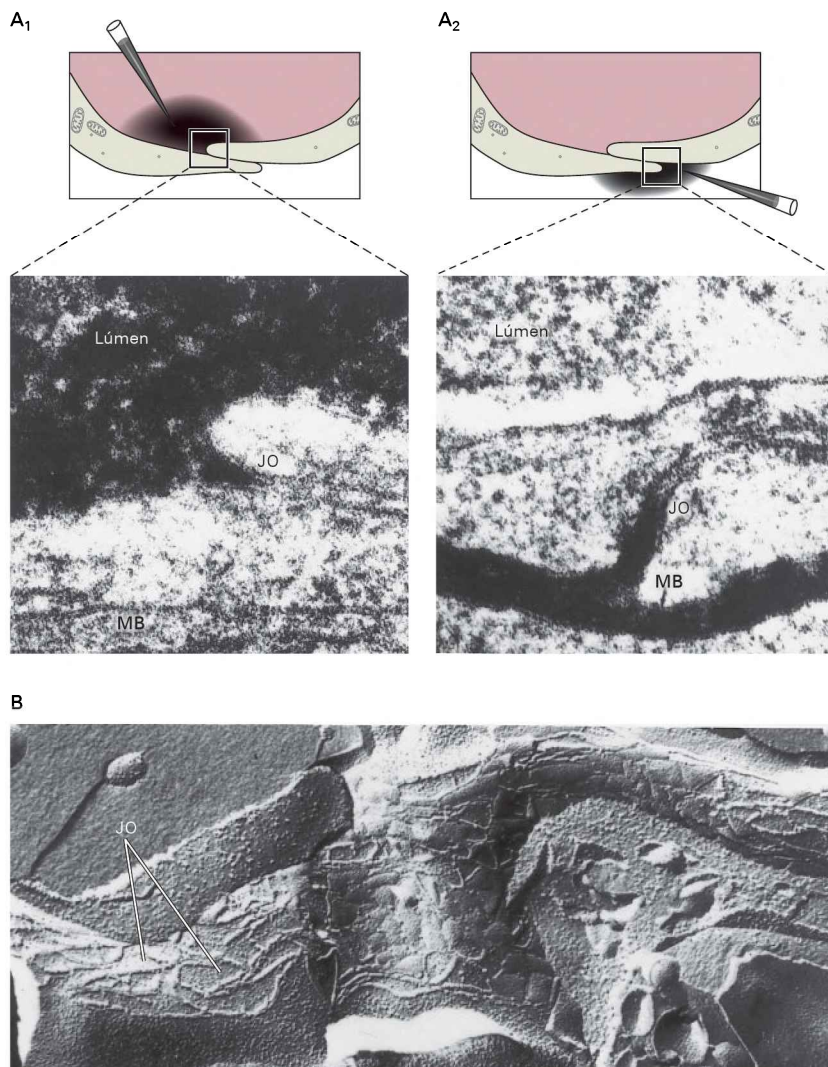
A *endocitose de fase líquida* é um processo relativamente não específico no qual as células endoteliais (e a maioria das outras células) engolfam e depois internalizam moléculas que estão no espaço extracelular por endocitose vesicular. A *endocitose mediada por receptor* é um processo específico no qual uma substância se liga ao receptor na superfície externa da membrana e é internalizada por vesículas revestidas com clatrina. Uma vez dentro da célula, a vesícula pode cruzá-la e se fundir com a membrana oposta, liberando seu conteúdo no espaço extracelular, ou fundir-se com endossomos intracelulares e liberar seu conteúdo.

Células endoteliais da barreira hematencefálica são relativamente pobres em transporte vesicular e não são fenestradas. Em vez disso, são interconectadas por arranjos complexos de junções ocludentes (Figura D-3B), as quais bloqueiam a difusão através das paredes vasculares. Todas as células endoteliais de uma maneira geral são interconectadas por um modesto número de complexos de junções ocludentes e normalmente têm baixa resistência transendotelial (5-10 ohm-cm^2). Entretanto, nos vasos da barreira hematencefálica, um extenso arranjo de junções ocludentes resulta em uma alta resistência transendotelial (2.000 ohm-cm^2), que exclui partículas tão pequenas como os íons K^+ (Figura D-4).

Figura D-1 Relações entre os compartimentos intracranianos contendo fluidos e as barreiras hematencefálica (BHE) e hematoliquórica (BHL). Os elementos teciduais indicados nos parênteses formam as barreiras. As setas indicam a direção dos fluxos de fluidos sob condições normais. (Adaptada, com permissão, de Carpenter, 1978.)

Figura D-2 Aspectos ultraestruturais das células endoteliais dos capilares encefálicos e sistêmicos. As células endoteliais dos capilares encefálicos na barreira hematencefálica (HE) são relativamente deficientes em vesículas pinocíticas, contêm um número aumentado de mitocôndrias em função das necessidades de transporte dependente de energia e são interconectadas por um sistema muito complexo de junções ocludentes (ver Figura D-5). Esses aspectos anatômicos, juntamente com sistemas de transporte específicos (ver Figura D-7), resultam em um transporte altamente seletivo de compostos hidrossolúveis através da barreira endotelial. Podócitos astrogliais envolvem quase por completo os capilares encefálicos, e considera-se que os astrócitos influenciam a diferenciação endotelial. Em contraste, os capilares sistêmicos têm fendas interendoteliais, fenestras e abundantes vesículas pinocíticas. Tais aspectos dos capilares sistêmicos permitem uma difusão relativamente não seletiva através da parede vascular. (Reproduzida, com permissão, de Goldstein e Betz, 1986.)

Figura D-3 Junções ocludentes entre células endoteliais são a base anatômica da barreira hematencefálica.

A. **1.** Quando injetado em artérias que irrigam o encéfalo, o marcador eletrondenso HRP (do inglês, *horse radish peroxidase*) é facilmente visualizado no lúmen vascular (**corante escuro no topo**), mas excluído do tecido encefálico devido às junções ocludentes (**JO**) interendoteliais. O espaço luminal aparece no topo das duas micrografias eletrônicas. (Reproduzida, com permissão, de Reese e Karnovsky, 1967.) **2.** Quando injetado no espaço subaracnóideo, o HRP difunde-se rapidamente entre os podócitos astrogliais perivasculares e através da membrana basal (**MB**) abluminal, mas falha em penetrar nas junções ocludentes interendoteliais. (Reproduzida, com permissão, de Brightman e Reese, 1969.)
B. Esta micrografia de fratura a frio de microvasos encefálicos isolados mostra um arranjo complexo de junções ocludentes (**JO**) interendoteliais. (Reproduzida, com permissão, de Shivers et al., 1984.)

As junções ocludentes são o principal aspecto anatômico da composição e estrutura da barreira hematencefálica

Junções ocludentes da barreira hematencefálica são compostas de três proteínas transmembrana principais – claudinas, ocludinas e moléculas de adesão juncional –, bem como de numerosas moléculas citoplasmáticas acessórias (Figura D-5).

A claudina (~22 kDa) tem quatro domínios transmembrana e forma a cadeia principal dos complexos juncionais oclusivos. Dos mais de 20 membros da família gênica da claudina, as isoformas 1 e 5 são expressas nas junções ocludentes da barreira hematencefálica. A ocludina (~65 kDa) também tem quatro domínios transmembrana e é recrutada para os complexos juncionais pelas claudinas. Claudinas e ocludinas interagem intimamente e influenciam a

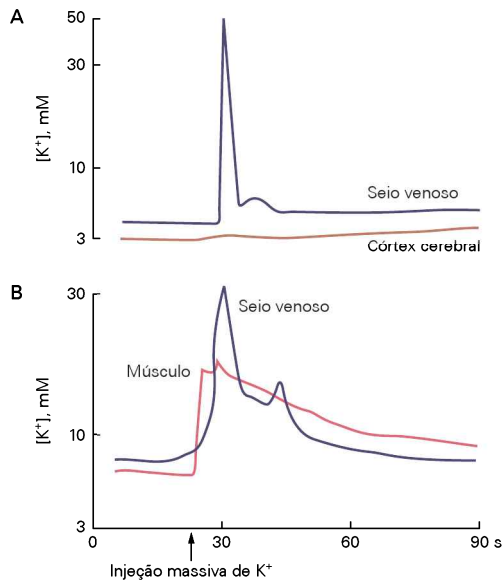



Figura D-4 Curso de tempo da entrada de K^+ no líquido extracelular do tecido após injeção arterial. O curso temporal de entrada do K^+ no córtex cerebral e no músculo do pescoço são comparados ao fluxo venoso de saída no seio sagital após uma injeção massiva de KCl no arco aórtico.

A. A concentração de K^+ no córtex cerebral permanece essencialmente inalterada devido à barreira hematencefálica aos íons.

B. No músculo do pescoço, o K^+ difunde-se rapidamente por meio dos vasos (sem barreira) para o espaço extracelular do músculo. (Reproduzida, com permissão, de Hansen et al., 1977.)

complexidade e a firmeza juncional. As moléculas de adesão juncional (JAMs, do inglês *junctional adhesion molecules*) se posicionam lateralmente às claudinas e ocludinas e medeiam as interações adesivas célula-célula necessárias para a reunião juncional. JAMs também exercem um papel importante na transmigração de células inflamatórias através da barreira endotelial.

Numerosas proteínas acessórias no lado citoplasmático das junções ocludentes medeiam as interações entre a junção transmembrana e as proteínas de citoesqueleto e modulam as propriedades juncionais dinâmicas. As proteínas ZO (da *zona de oclusão*) ligam as ocludinas e claudinas ao citoesqueleto de actina (Figura D-5). São proteínas de suporte e escoramento para outras proteínas regulatórias, como cingulina, uma proteína similar à miosina, e AF-6, uma proteína-alvo da proteína G monomérica Ras. Acredita-se que as mudanças nas interações proteína-proteína na interface juncional citoplasmática com o citoesqueleto, resultante de eventos de transcrição gênica e fosforilação proteica, modulam a estrutura e a função das junções ocludentes.

A barreira hematencefálica é permeável de três maneiras

O desenvolvimento e o funcionamento do SNC dependem de muitas substâncias que cruzam os microvasos encefálicos. A entrada no encéfalo é realizada basicamente de três maneiras: (1) por difusão de substâncias lipossolúveis; (2) por transporte facilitado e dependente de energia mediado por transportadores específicos de determinadas substâncias hidrossolúveis; (3) por canais iônicos.

Difusão de substâncias lipossolúveis

O SNC é separado do sangue apenas pela grande superfície da membrana das células endoteliais (aproximadamente 180 cm^2/g de massa cinzenta). Essa membrana permite uma troca eficiente de gases lipossolúveis como oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2), uma troca limitada apenas pela superfície dos vasos e pelo fluxo sanguíneo encefálico. As barreiras vasculares são impermeáveis a moléculas de baixa lipossolubilidade, como o manitol. O coeficiente de permeabilidade da barreira hematencefálica para muitas substâncias é diretamente proporcional à lipossolubilidade da substância medida pelo coeficiente de partição em óleo-água (Figura D-6).

Um exemplo da relação de permeabilidade e lipossolubilidade é a correlação entre o potencial de abuso relativo de drogas psicoativas, como nicotina e heroína, e sua lipossolubilidade. Aumentando a lipossolubilidade das drogas, aumenta sua distribuição no SNC. No entanto, drogas com alta solubilidade em gordura têm baixa solubilidade no sangue e ligam-se à albumina sérica, propriedades que reduzem sua entrada no SNC. A lipossolubilidade não é um indicador preciso da permeabilidade de algumas substâncias hidrofílicas, como glicose e alcaloides da vinca, devido à presença de transporte endotelial seletivo ou de sistemas enzimáticos que aumentam ou inibem a permeabilidade.

Transporte facilitado e dependente de energia

A maioria das substâncias que cruzam a barreira hematencefálica não são lipossolúveis; portanto, entram e deixam o SNC por sistemas de transporte específicos (Figura D-7). Visto que o SNC usa quase exclusivamente glicose como fonte de energia, o transportador de hexose (transportador de glicose isotipo-1, Glut1) da barreira endotelial é abundante.

Como outros transportadores, o Glut1 consiste em 12 segmentos transmembrana. É um transportador facilitador, saturável e estereoespecífico que funciona em ambos os lados da membrana endotelial (luminal e abluminal). Por não depender de energia, não pode mover a glicose contra um gradiente de concentração. De fato, o fluxo líquido de glicose é impulsionado pela maior concentração no plasma. Mais de 99% da glicose que entra nas células da barreira endotelial é transportada através delas para uso em neurônios e células gliais.

Ácidos monocarboxílicos, como o β-hidroxibutirato, servem de fonte energética primária para o encéfalo durante o desenvolvimento de neonatos lactentes e em resposta ao jejum de animais maduros. Esses ácidos são transportados por meio de células da barreira endotelial pelo transportador 1 de ácidos monocarboxílicos (MCT1, do inglês *monocarboxylic acid transporter-1*).

Aminoácidos são transportados através da barreira endotelial primariamente por três sistemas distintos de carreadores. Esses sistemas (L, A e ASC) foram inicialmente caracterizados por seus diferentes padrões e mecanismos de transporte e suas preferências por análogos de aminoácidos. O *sistema L* transporta preferencialmente

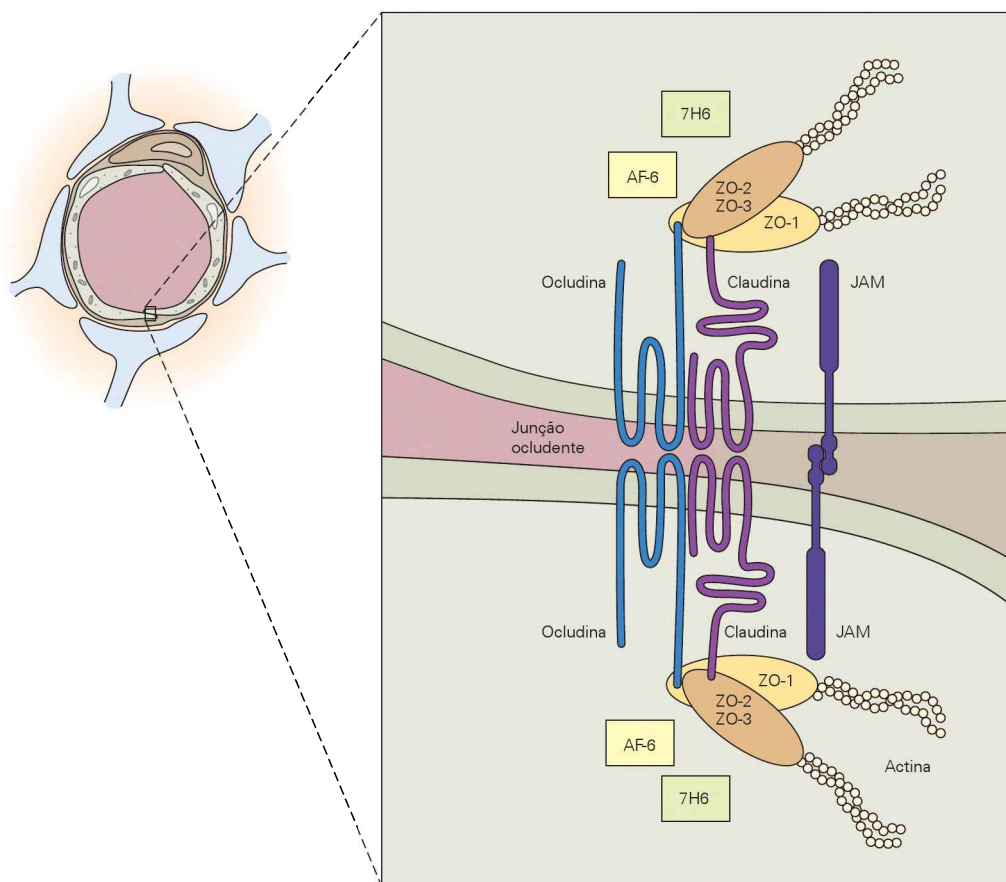
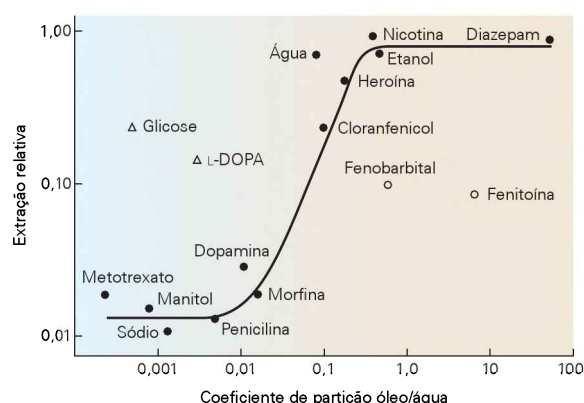



Figura D-5 Interações proteicas nas junções ocludentes entre as células endoteliais da barreira. Ocludina, claudina e moléculas de adesão juncional (**JAMs**) são proteínas juncionais transmembrana. As claudinas de células adjacentes ligam-se homotipicamente e medeiam as interações adesivas interendoteliais. As ocludinas interagem com claudinas para aumentar e modular a permeabilidade interendotelial. As JAMs localizam-se perifericamente nos complexos juncionais e medeiam a transmigração de células inflamatórias através da barreira endotelial. As proteínas acessórias citoplasmáticas representadas pelas proteínas ZO (**ZO-1**, **ZO-2** e **ZO-3**), **AF-6** e **7H6** regulam a interação das junções com componentes do citoesqueleto e modulam a função juncional via interações com proteínas de sinalização celular na membrana e no citoesqueleto. (Adaptada, com permissão, de Huber et al., 2001.)

aminoácidos neutros grandes com cadeias ramificadas ou fechadas, como leucina e valina. Esse sistema de transporte facilitador e independente de Na^+ está localizado na membrana endotelial luminal e abluminal. Também transporta L-DOPA (L-di-hidroxifenilalanina), o precursor da dopamina que é a base do tratamento da doença de Parkinson.

O *sistema A* transporta preferencialmente glicina e aminoácidos neutros de cadeia linear curta ou polar, como alanina e serina. Diferente do sistema L, esse carreador depende de Na^+ e bombeia aminoácidos a favor do gradiente de Na^+ mantido pela Na^+-K^+-ATPase, uma bomba iônica que consome ATP.

Figura D-6 Coeficientes de partição óleo-água se correlacionam com a captação encefálica de muitos compostos. O coeficiente é um índice de lipossolubilidade. A captação encefálica de substâncias é determinada comparando-se a extração de uma substância em relação a um marcador altamente permeável durante uma única passagem na circulação encefálica. Em geral, compostos com maiores coeficientes têm uma captação encefálica maior. A captação dos anticonvulsivantes fenobarbital e fenitoína é mais baixa do que a prevista com base na lipossolubilidade, em parte devido às suas ligações em proteínas plasmáticas. Isso explica por que o início da atividade de tais anticonvulsivantes é mais lenta do que a observada com diazepam. A captação de glicose e L-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA) é maior do que a indicada por sua lipossolubilidade devido à presença de carreadores específicos nos capilares encefálicos. (Reproduzida, com permissão, de Goldstein e Betz, 1986.)

O *sistema ASC*, que também depende de Na^+ e de energia, transporta preferencialmente alanina, serina e cisteína. Sistemas A e ASC estão localizados na superfície endotelial abluminal. Como consequência dessa localização, tais carreadores são o principal meio de exportação de pequenos aminoácidos neutros do SNC contra um gradiente de concentração.

Outro sistema de transporte encontrado em abundância na barreira endotelial encefálica pertence à família dos transportadores ABC (do inglês *ATP, binding cassette transporters*), uma grande família de proteínas transmembrana transportadoras expressa em muitos tipos celulares. O primeiro membro dessa família foi identificado pela habilidade de conferir resistência a múltiplas drogas (MDR, do inglês *multiple drug resistance*) em tumores. Os transportadores MDR restringem a entrada nas células de uma grande gama de toxinas hidrofóbicas naturais e sintéticas (p. ex., alcaloide da vinca, actinomicina D) e compostos terapêuticos (p. ex., ciclosporina). A habilidade dos transportadores MDR de carrear certos hormônios esteroides sugere um papel fisiológico. Transportadores MDR são expressos na barreira endotelial encefálica, mas não nas células endoteliais da maioria dos outros tecidos. Isso explica por que substratos dos MDR não cruzam rapidamente a barreira hematencefálica. Camundongos geneticamente modificados que perdem a expressão do gene MDR1a são muito mais sensíveis à ação de compostos tóxicos que agem no SNC do que camundongos selvagens, um indício de que a expressão de MDR na barreira hematencefálica protege o SNC de neurotoxinas circulantes.

Canais e trocadores iônicos

Canais e transportadores iônicos específicos medeiam o movimento de eletrólitos através da barreira hematencefálica. Um canal iônico luminal não seletivo, inibido pela amilorida ou pelo peptídeo atrial natriurético, tem sido demonstrado em estudos *in vivo* de transporte vascular no encéfalo e de fixação de membrana em culturas de células endoteliais do SNC. Trocadores Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^- também parecem funcionar na membrana luminal.

A membrana abluminal do endotélio encefálico tem relativamente uma alta concentração de Na^+-K^+-ATPase que bombeia K^+ do líquido intersticial para dentro das células endoteliais e bombeia Na^+ para fora da célula. Esse trocador iônico usa energia do ATP. Em conjunção com canais de K^+ em astrócitos, a bomba endotelial abluminal exerce um papel importante na remoção do K^+ extracelular liberado durante a atividade neuronal (ver Capítulo 6).

Sistemas enzimáticos endoteliais formam uma barreira hematencefálica metabólica

Sistemas de transporte e carreadores não são os únicos mecanismos para regulação da composição do fluido intersticial. Determinados sistemas enzimáticos específicos da barreira hematencefálica também são importantes. O primeiro reconhecido e mais bem caracterizado é a barreira ao L-DOPA.

O L-DOPA plasmático entra nas células endoteliais encefálicas por meio do sistema L de transporte para aminoácidos. As grandes quantidades de DOPA-descarboxilase e monoaminoxidase (MAO) nas células endoteliais da barreira rapidamente metabolizam L-DOPA em ácido 3,4-di-hidroxifenilacético, inibindo a entrada de L-DOPA no SNC (Figura D-7). Isso explica por que o tratamento efetivo da doença de Parkinson requer que o L-DOPA seja administrado junto com um inibidor da DOPA-descarboxilase.

Outras aminas circulantes, inclusive catecolaminas, são inativadas por MAOs da barreira endotelial. Outra enzima na barreira, a γ-glutamiltranspeptidase, destoxifica compostos conjugados à glutationa e leucotrienos vasoativos.

Algumas áreas no encéfalo não têm barreira hematencefálica

Nem todos os vasos sanguíneos encefálicos são impermeáveis. Estruturas permeáveis incluem a neuro-hipófise e os órgãos circunventriculares: área postrema, órgão subfornical, órgão vascular da lâmina terminal, órgão subcomissural e eminência mediana.

A ausência de barreira hematencefálica nessas regiões é consistente com suas funções fisiológicas. Produtos de neurossecreção da neuro-hipófise têm que atravessar de maneira eficiente através das células endoteliais e entrar na circulação. O órgão subfornical é uma área rica em quimiorreceptores que monitoram os níveis sanguíneos de angiotensina II, para regular o equilíbrio hídrico e outras funções homeostáticas.

Essas regiões são isoladas do resto do encéfalo por células ependimárias especializadas chamadas *tanicitos*, localizadas ao longo da superfície ventricular próxima à linha média. Os tanicitos são acoplados por junções ocludentes e impedem a livre troca entre os órgãos circunventriculares e o LCS.

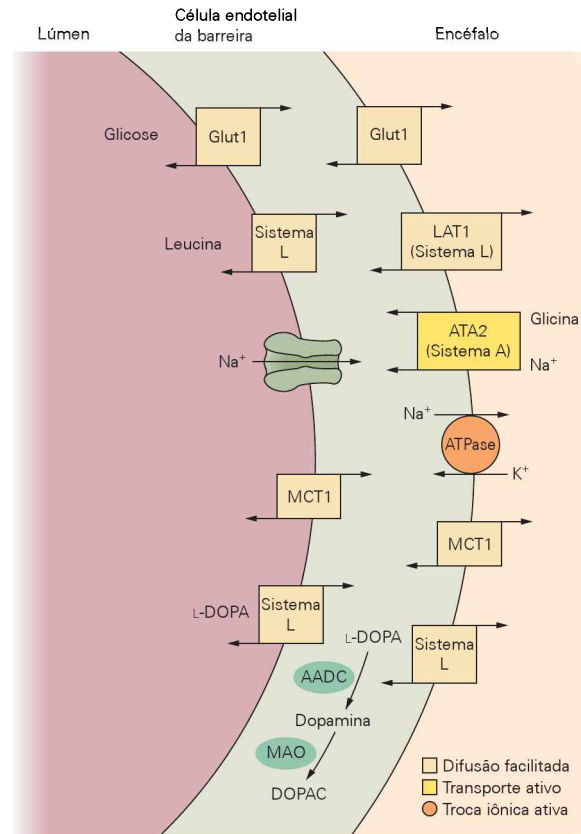
Sinais neurais induzem as células endoteliais a expressar propriedades da barreira hematencefálica

O encéfalo em desenvolvimento expressa sinais celulares e moleculares que induzem a expressão endotelial de fenótipos da barreira hematencefálica. Tubos e cristas neurais são logo vascularizados durante o desenvolvimento por meio da invasão de vasos proliferativos derivados de um plexo vascular extraneural. Esses vasos perineurais são compostos de capilares fenestrados sem as propriedades da barreira hematencefálica. As fenestrações são perdidas logo após a penetração no tecido neural. A expressão subsequente das diferentes propriedades de barreira hematencefálica ocorre gradualmente no endotélio, consistente com uma cascata de maturação.

Os sinais do parênquima do SNC que induzem a formação da barreira endotelial não são conhecidos. Dos principais tipos celulares do SNC, os astrócitos são de particular importância para essa função por causa da íntima associação com a superfície abluminal dos vasos e devido às evidências experimentais em modelos de barreira hematencefálica.

Doenças podem alterar a barreira hematencefálica

Associa-se uma variedade de situações patológicas com alterações na função da barreira hematencefálica. Muitos tumores encefálicos, sobretudo os malignos, contêm vasos

Figura D-7 Um complexo sistema polarizado de proteínas transportadoras e canais iônicos determina o movimento de compostos hidrossolúveis e íons através da barreira endotelial no SNC. Alguns transportadores facilitam o movimento de substratos a favor do gradiente de concentração (p. ex., **Glut1**, **LAT1**, **MCT1**), enquanto outros transportam substratos ativamente via um mecanismo dependente de energia (p. ex., **ATA2** e **Na^+-K^+-ATPase**). Sistemas enzimáticos, como a descarboxilase de aminoácidos (**AADC**) e a monoaminoxidase (**MAO**) funcionam como barreiras metabólicas, metabolizando substâncias dentro das células endoteliais, como L-di-hidroxifenilalanina (**L-DOPA**) em ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (**DOPAC**).

com barreira hematencefálica pouco desenvolvida. Tais vasos são excessivamente fenestrados e carentes das propriedades diferenciadas de transporte dos vasos encefálicos normais. A permeabilidade anormal justifica o acúmulo de líquido intersticial (i.e., edema vasogênico), comumente associado aos tumores encefálicos. As propriedades anormais de células endoteliais em tumores possivelmente se devem tanto à ausência de interações normais entre astrócitos e capilares quanto à secreção de fatores de crescimento e citocinas pelos tumores. Fatores secretados pelos tumores que aumentam a proliferação vascular e a permeabilidade incluem o fator vascular endotelial de crescimento (VEGF), fator hepático de crescimento (HGF) e metaloproteinases de matriz extracelular.

A barreira hematencefálica é alterada também em meningite bacteriana. A barreira normalmente é impermeável a antibióticos como a penicilina. Meningite bacteriana, abscessos e suas respostas inflamatórias associadas causam ruptura parcial da barreira hematencefálica. Essa resposta da barreira parece mediada, em parte, pelo acúmulo de eicosanoides vasoativos; citocinas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral (TNF-α), interleucinas (ILs) e proteína quimioatratora de macrófagos 1 (MCP-1, de *macrophage chemoattractant protein-1*); proteinases de matriz extracelular que degradam as membranas basais de capilares. Essa disfunção da barreira é responsável por muitos efeitos neurológicos adversos da meningite, mas também aumenta a entrada de antibióticos que penetram de modo ineficaz através da barreira intacta.

Devido à íntima ligação do desenvolvimento e da função do encéfalo normal a propriedades anatômicas, bioquímicas e de transporte da barreira hematencefálica, defeitos específicos em genes que codificam proteínas da barreira endotelial poderiam ser responsáveis por distúrbios encefálicos hereditários. O primeiro distúrbio de transporte da barreira hematencefálica a ser reconhecido envolve um déficit no transporte endotelial de glicose devido à mutação esporádica no gene *glut1*, que causa uma haploinsuficiência do Glut1. Pacientes com essa síndrome são normais ao nascimento, mas logo desenvolvem convulsões de difícil controle, crescimento encefálico diminuído e deficiência mental associada a uma redução substancial da glicose no LCS.

O líquido cerebrospinal é secretado pelos plexos coroides

O LCS é secretado nos ventrículos cerebrais, principalmente pelos plexos coroides (Figura D-8A), redes capilares cercadas por epitélio cuboidal ou colunar. O LCS flui dos ventrículos laterais pelo forame de Monro para dentro do terceiro ventrículo. De lá, flui para o quarto ventrículo pelo aqueduto de Sylvius e, então, através do forame de Magendie-Luschka para o espaço subaracnóideo. O espaço subaracnóideo situa-se entre a aracnoide e a pia-máter, que, junto com a dura-máter, formam as três camadas de meninges que cobrem o SNC (Figura D-8B). Dentro do espaço subaracnóideo, o LCS flui para baixo para o canal

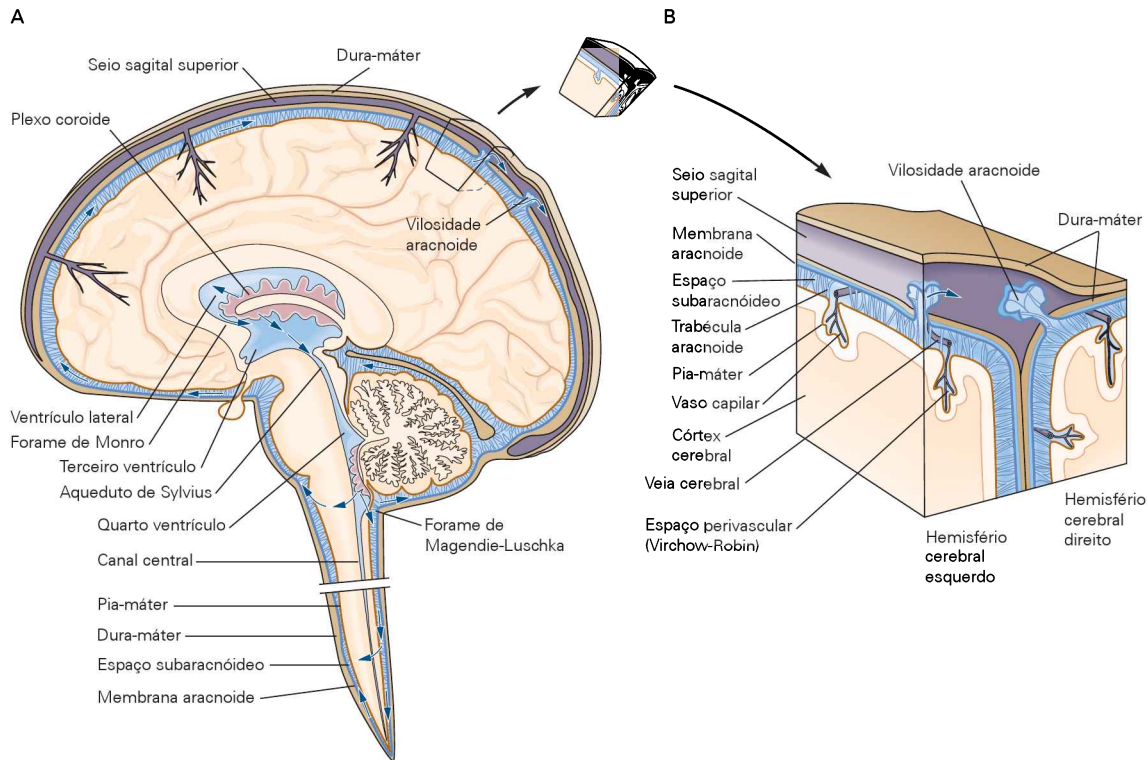



Figura D-8 Distribuição do líquido cerebrospinal.

A. Locais de formação, circulação e absorção do líquido cerebrospinal (LCS). Todos os espaços que contêm LCS se comunicam. As fontes coroidais e extracoroidais de LCS localizam-se dentro do sistema ventricular, que é revestido por células ependimárias permeáveis. O LCS circula para o espaço subaracnóideo e é absorvido pelo sistema venoso por meio de vilosidades aracnoides. Vilosidades aracnoides adjacentes às raízes da medula espinal suplementam a absorção nos seios venosos intracranianos. (Adaptada, com permissão, de Fishman, 1992.)
B. O espaço subaracnóideo é delimitado externamente pela membrana subaracnóidea e internamente pela pia-máter, que penetra a superfície do SNC acompanhando os vasos sanguíneos para formar os espaços de Virchow-Robin. (Adaptada, com permissão, de Carpenter, 1978.)

medular espinal e também para cima em volta da convexidade do encéfalo (Figura D-8B).

O LCS fluindo sobre o encéfalo e estende-se para dentro dos sulcos e profundidades do córtex cerebral em extensões do espaço subaracnóideo ao longo dos vasos sanguíneos, denominados espaços de Virchow-Robin. Solutos pequenos se difundem livremente entre o líquido intersticial e o LCS nesses espaços perivasculares e atravessam o revestimento ependimal do sistema ventricular, facilitando o movimento de metabólitos das regiões mais profundas dos hemisférios para o espaço subaracnóideo cortical e sistema ventricular. Considera-se que esse fluxo do líquido intersticial para dentro do sistema ventricular (produção de LCS extracoroidal) é responsável por, no máximo, uma pequena porcentagem da produção total de LCS.

O volume total de LCS é estimado em aproximadamente 140 mL. Sob condições normais, os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo contêm cerca de 12 mL, e o espaço subaracnóideo medular aproximadamente 30 mL, medidos por tomografia computadorizada. Os restantes 100 mL estão no espaço subaracnóideo e nas cisternas principais do encéfalo (p. ex., cisterna magna, cisterna mesencefálica).

O LCS é absorvido por vilosidades e granulações aracnoides. As granulações consistem em grupos de vilosidades que costumam formar visíveis herniações da membrana aracnoide que atravessam a dura-máter para dentro da luz dos seios sagitais superiores e outras estruturas venosas (Figura D-8). As vilosidades em si são visíveis microscopicamente e posicionadas entre o LCS e o sangue venoso. As células que revestem as vilosidades contêm vacúolos que transportam fluido de um lado da célula para outro (Figura D-9).

As granulações parecem funcionar como válvulas que proporcionam o fluxo unidirecional do LCS do espaço subaracnóideo para dentro do sangue venoso. Esse fluxo unidirecional do LCS é chamado algumas vezes de fluxo de massa porque todos os constituintes do LCS saem com ele, inclusive pequenos solutos, proteínas, hemácias e microrganismos. A taxa de formação de LCS em adultos é de 0,35 mL/min ou aproximadamente 500 mL por dia, de modo que o volume inteiro do LCS é trocado três ou quatro vezes ao dia.

O líquido cerebrospinal tem várias funções

O LCS comunica-se com o líquido intersticial do SNC e, portanto, ajuda a manter constante o ambiente extracelular de neurônios e células gliais. O fluxo unidirecional do LCS do sistema ventricular para o espaço subaracnóideo e dali para os seios venosos é a rota principal de remoção de metabólitos potencialmente danosos ao SNC.

Sangue venoso
LCS
Células aracnoides
Vacúolo

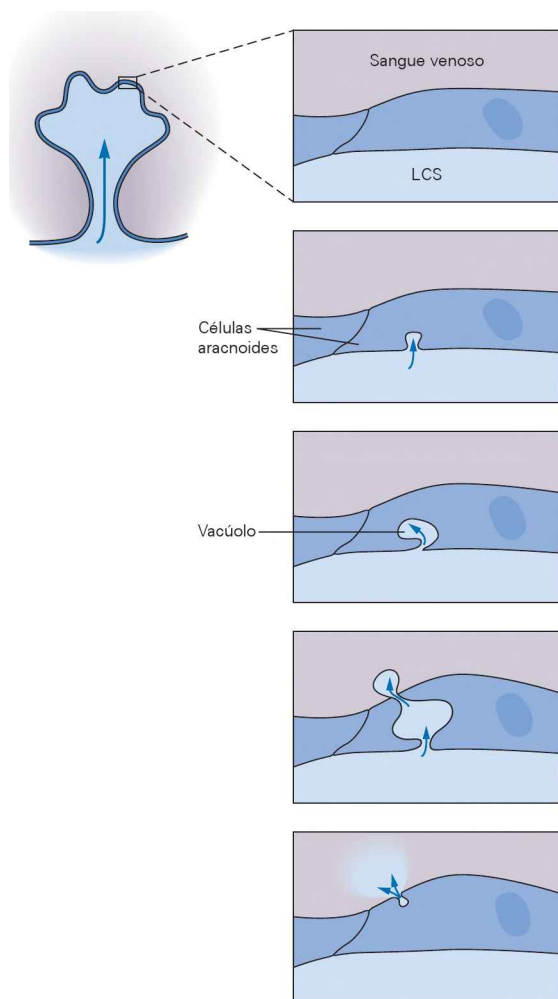



Figura D-9 O transporte de LCS dentro das vilosidades aracnoides é realizado por vacúolos gigantes. Esse mecanismo poderia explicar o fluxo de massa unidirecional do LCS, do espaço subaracnóideo para o sistema venoso. Alguns vacúolos são grandes o suficiente para englobar hemácias. (Adaptada, com permissão, de Fishman, 1992.)

O LCS também funciona como uma almofada mecânica contra impactos do calvário ósseo durante o movimento da cabeça. Por sua ação flutuante, o LCS permite ao encéfalo (que pesa em média 1.400 g) flutuar, reduzindo, desse modo, seu peso efetivo *in situ* para menos de 50 g.

O LCS pode também servir como um sistema linfático para o SNC e um ducto para polipeptídeos que são secretados pelos neurônios hipotalâmicos e atuam em locais distantes no encéfalo. O pH do LCS afeta tanto a ventilação pulmonar quanto o fluxo sanguíneo encefálico, outro exemplo que reforça o papel homeostático do LCS.

Células epiteliais dos plexos coroides são responsáveis pela barreira hematoliquórica

Os plexos coroides são estruturalmente similares aos túbulos coletores distais dos rins, que usam filtração por capilar e mecanismos epiteliais de secreção para manter a estabilidade química do LCS. Os capilares que atravessam os plexos coroides são permeáveis livremente aos solutos do plasma. Entretanto, existe uma barreira nas células epiteliais coroides. O transporte e a troca de substâncias nos plexos coroides são bidirecionais, responsáveis pela contínua produção de LCS e pelo transporte ativo de metabólitos para fora do SNC, para o sangue (Figura D-10).

Sob condições fisiológicas, os líquidos cerebrospinal e extracelular do SNC estão em um estado estacionário. As concentrações de K^+, Ca^{2+}, bicarbonato e glicose no LCS são mais baixas do que no plasma sanguíneo, e o pH é levemente mais baixo (Tabela D-1). Essas diferenças resultam da regulação dos constituintes do LCS por transporte ativo no epitélio dos plexos coroides. Sob condições normais, plasma e LCS estão em equilíbrio osmótico, porque a água segue o gradiente osmótico gerado pelo transporte ativo de solutos.

Plexos coroides nutrem o encéfalo durante o desenvolvimento

Os plexos coroides surgem com invaginações epiteliais logo após o fechamento do tubo neural, quando os ventrículos finalmente se formam. Tornam-se vascularizados e começam a produzir LCS antes de o encéfalo passar a ser bem vascularizado. A vascularização final dos plexos coroides é alta. No rato maduro, o fluxo sanguíneo por grama de tecido é cerca de cinco vezes maior no plexo coroide do que no córtex cerebral.

A produção de LCS durante o desenvolvimento inicial do SNC parece ter muitas funções. Os efeitos hidrodinâmicos da produção de LCS podem influenciar especificamente a forma tridimensional do encéfalo em desenvolvimento e a organização laminar. O LCS pode ser a fonte de nutrição para o desenvolvimento do encéfalo pré-vascularizado, visto que as células epiteliais coroides entregam substâncias do sangue para o LCS no encéfalo em desenvolvimento. De início, a transferência hematoliquórica ocorre de maneira transcelular relativamente não específica, envolvendo um sistema reticular endoplasmático. Torna-se mais seletiva à medida que se diferenciam as células epiteliais coroides para formar uma barreira hematoliquórica madura. As células epiteliais coroides também sintetizam e secretam proteínas que podem ter efeitos parácrinos no desenvolvimento de células neuroepiteliais vizinhas.

O aumento da pressão intracraniana pode danificar o SNC

Avaliando os fatores que regulam a pressão intracraniana, o crânio e o canal vertebral devem ser considerados como um sistema fechado. De acordo com a doutrina de Monro-Kellie, um aumento no volume de qualquer um dos componentes do calvário – tecido encefálico, sangue, LCS ou outros fluidos encefálicos – irá aumentar a pressão intracraniana devido à rigidez do calvário ósseo que fixa o volume craniano. Lesões no tecido e edemas associados aumentam a pressão intracraniana.

Mudanças na pressão arterial e venosa intracraniana também influenciam a pressão intracraniana por suas ações no volume sanguíneo intracraniano e na dinâmica liquórica. Mudanças agudas na pressão arterial ou venosa podem alterar bastante a pressão intracraniana. Mudanças

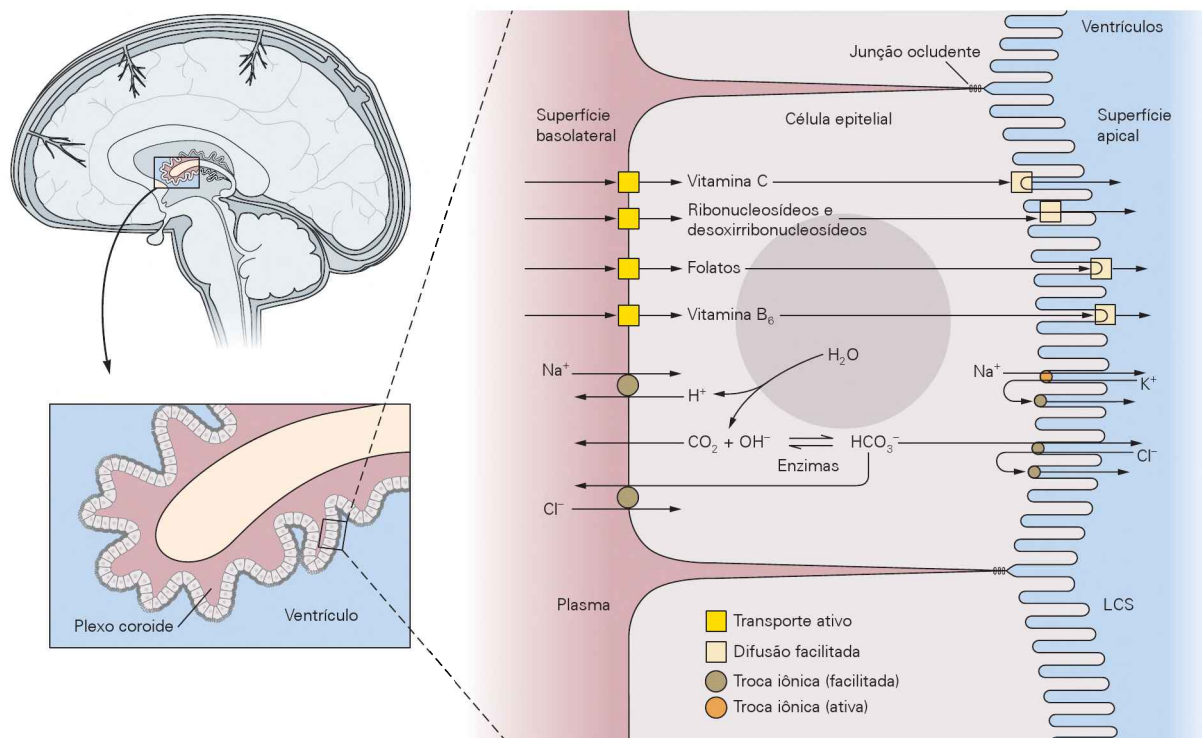



Figura D-10 A barreira hematoliquórica. O fluxo de moléculas através da barreira hematoliquórica é regulado por vários mecanismos nas células epiteliais dos plexos coroides. Alguns micronutrientes, como a vitamina C, são transportados ativamente para dentro das células epiteliais num processo dependente de energia, por um transportador localizado na membrana basolateral e liberados no LCS na superfície apical por difusão facilitada, que não requer energia. Íons fundamentais são também trocados entre o LCS e o plasma sanguíneo. O transporte de um íon em uma direção é conectado ao transporte de outro íon na direção oposta, como no caso da troca de íons Na^+ por íons K^+. (Adaptada, com permissão, de Spector e Johanson, 1989.)

Tabela D-1 Comparação de soro sanguíneo e líquido cerebrospinal (LCS)

	LCS*	Soro*
Conteúdo de água (%)	99	93
Proteína (mg/dL)	35	7.000
Glicose (mg/dL)	60	90
Osmolaridade (mOsm/L)	295	295
Na^+ (mEq/L)	138	138
K^+ (mEq/L)	2,8	4,5
Ca^{2+} (mEq/L)	2,1	4,8
Mg^{2+} (mEq/L)	0,3	1,7
Cl^- (mEq/L)	119	102
pH	7,33	7,41

* Valores representativos médios.
(Reproduzida, com permissão, de Fishman, 1992.)

crônicas podem ser compensadas por vários mecanismos, inclusive colateralização venosa e aumento de absorção ou decréscimo de formação do LCS.

A pressão do LCS comumente é medida por punção lombar. Com o paciente deitado de lado (posição de decúbito lateral), uma agulha é inserida entre a quarta e a quinta vertebras lombares até o espaço subaracnóideo. Como a medula espinal se estende apenas até a primeira vértebra lombar, não há risco de lesão à medula. Quando o LCS flui livremente através da agulha, a base da agulha é conectada a um manômetro, e o fluido pode subir. A pressão normal é de 65 a 195 mm LCS (ou água) ou 5 a 15 mmHg.

Adotando-se a pressão do LCS lombar como um parâmetro de pressão intracraniana, considera-se que a pressão é igual através do neuroeixo. Normalmente isso é razoável, mas pode não ser verdadeiro em muitas doenças (p. ex., tumor encefálico ou obstrução de passagens do LCS). Por tal razão, e também porque a agulha lombar não pode ser deixada por longos períodos, algumas vezes cateteres são introduzidos nos ventrículos laterais para medir a pressão (Figura D-11).

Transdutores sensíveis à pressão, colocados no espaço epidural ou subaracnóideo intracraniano, também são efetivos no monitoramento contínuo da pressão intracraniana. O monitoramento contínuo tem a vantagem de identificar ondas transitórias de elevação da pressão que podem ocorrer em certas doenças, tais como hidrocefalia com pressão intracraniana normal.

Edema encefálico é um aumento de volume encefálico devido ao aumento do conteúdo de água

O edema encefálico pode ser local (p. ex., por traumatismo, infarto ou tumor) ou generalizado. O encéfalo é dividido em compartimentos por membranas relativamente não

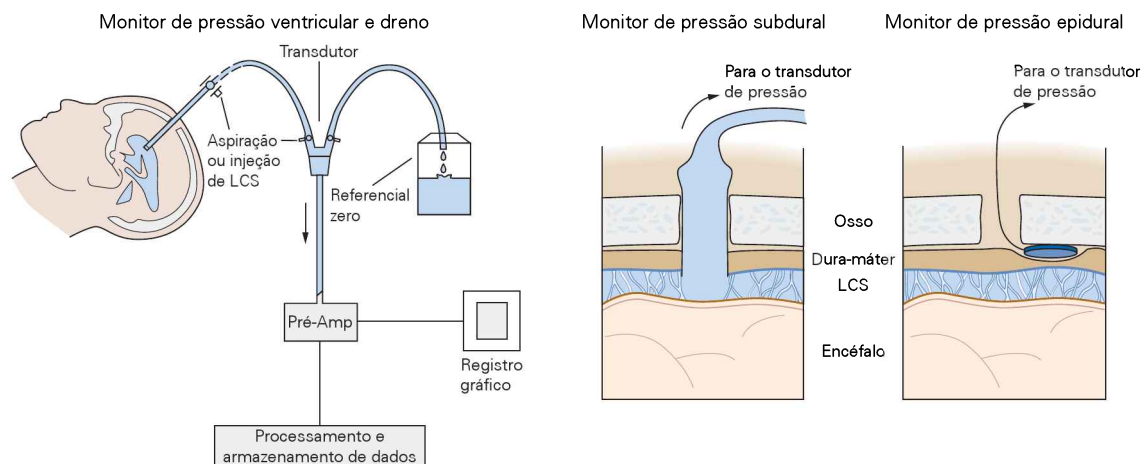



Figura D-11 Técnicas para monitoramento contínuo da pressão intracraniana. (Adaptada, com permissão, de Jennett e Teasdale, 1981.)

complacentes. Um edema local pode causar herniação do tecido encefálico por essas membranas. Exemplos específicos incluem herniação do giro cingulado através da foice do cérebro (*falx cerebri*)*, do úncus do lobo temporal através da tenda do cerebelo** ou do córtex cerebral por causa de defeitos pós-cirúrgicos na calota craniana.

Edema vasogênico é a forma mais comum de edema encefálico. É atribuído ao aumento da permeabilidade endotelial capilar, que resulta em aumento de volume do líquido extracelular. A substância branca é mais afetada do que a cinzenta devido à tendência de o líquido de edema se acumular ao logo dos tratos neurais de substância branca. O edema vasogênico é mais facilmente visualizado durante um exame por ressonância magnética. Aumentos patológicos da permeabilidade da barreira hematencefálica podem ser visualizados por tomografia computadorizada e imageamento por ressonância magnética depois da administração venosa de contrastes que seletivamente entram no tecido encefálico pelos vasos atingidos.

O edema citotóxico refere-se ao inchaço intracelular de neurônios, células gliais e endoteliais lesadas. Ocorre em situações de hipoxia, por asfixia ou isquemia global transitória depois de um infarto cardíaco, devido a uma falha na bomba Na^+-K^+-ATPase, levando a acúmulo de Na^+ (e portanto de água) dentro das células. Outra causa de edema citotóxico é a intoxicação hídrica, como consequência de hiposmolaridade sistêmica aguda causada por ingestão excessiva de água ou administração hipotônica endovenosa de fluidos. Hiponatremia aguda, a qual pode ser induzida, por exemplo, por secreção excessiva de hormônio antidiurético ou demasiada perda renal de sal devido ao excesso do hormônio atrial natriurético, pode levar a inchaço celular e edema encefálico. Sob essas circunstâncias, a água move-se do meio extracelular para o intracelular. O edema citotóxico pode acompanhar o edema vasogênico em casos de encefalite, traumatismo e isquemia.

* N. de T. *Falx cerebri* é uma dobra dural que separa os hemisférios.
** N. de T. A tenda (ou tentório) do cerebelo é uma dobra dural que separa cerebelo e tronco dos lobos occipitais cerebrais.

Uma família de canais de água, as aquaporinas, regula a homeostase hídrica no encéfalo e outros órgãos, facilitando o movimento de água pelas membranas. As 11 aquaporinas conhecidas (de AQP0 a AQP10) consistem em duas sequências similares em tandem, cada uma com três segmentos transmembrana de hélices α e duas alças conectando-as, cada qual contendo um motivo asparagina-prolina-alanina que forma o poro de 3 a 6 Å de diâmetro (Figura D-12).

Seis membros da família (AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP8 e AQP9) existem no encéfalo de roedores. A AQP4 é expressa nas células ependimárias e nos astrócitos, mas não em neurônios. Aparece em células endoteliais e processos perivasculares de astrócitos concomitantes ao desenvolvimento da barreira hematencefálica; a expressão é alterada em distúrbios que produzem disfunções da barreira hematencefálica e edema encefálico. As AQP4 e AQP9 são encontradas em processos astrogliais nas regiões periventriculares e na glia limitante na fronteira com o espaço subaracnóideo, onde pode ter um papel facilitador no movimento de água entre o LCS e o parênquima encefálico. A AQP1 parece transportar água nos plexos coroides durante a formação de LCS.

Hidrocefalia é um aumento no volume dos ventrículos encefálicos

A hidrocefalia tem três causas possíveis: secreção excessiva de LCS, absorção deficiente de LCS ou obstrução das passagens de LCS. A secreção excessiva é rara e pode ocorrer em tumores de plexo coroide (papiloma), cuja remoção reverte a hidrocefalia. Esses tumores são associados a hemorragia subaracnóidea e alto conteúdo proteico no LCS, que também pode prejudicar sua absorção.

A absorção diminuída de LCS pode ser resultante de qualquer condição que aumente a pressão intracraniana, como trombose venosa em vasos ou seios. A absorção diminuída de LCS nessas vilosidades aracnoides é uma causa comum de hidrocefalia comunicante (alargamento do sistema ventricular sem obstrução do fluxo de LCS) seguindo hemorragia subaracnóideo, traumatismo ou meningite bacteriana.

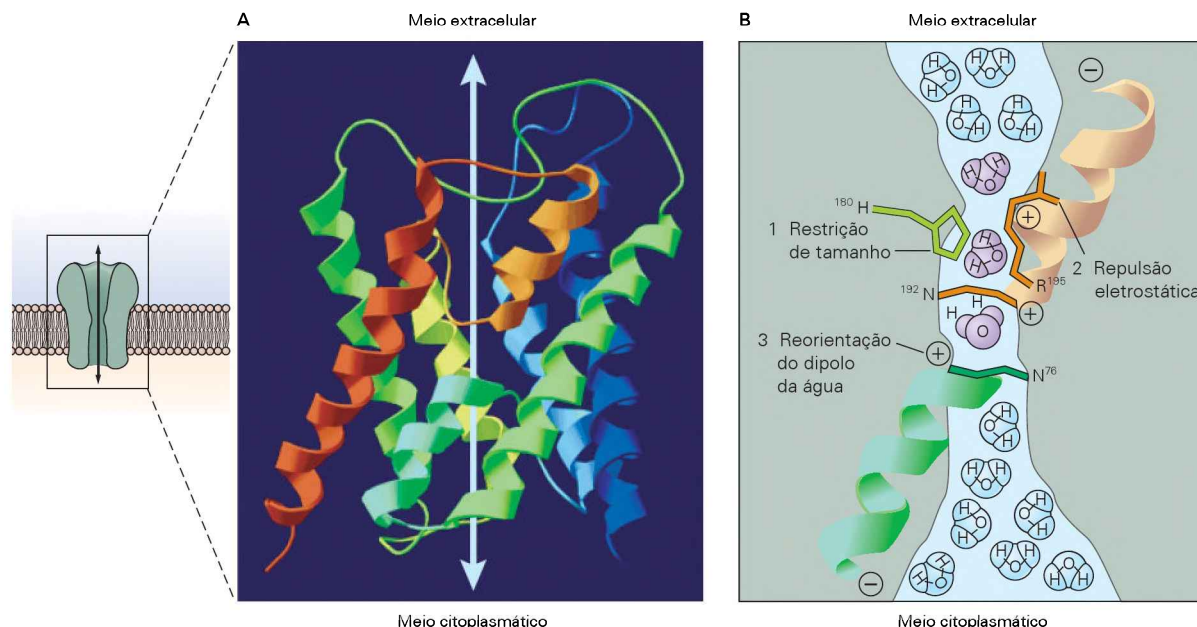



Figura D-12 O transporte de água através da membrana celular no encéfalo é facilitado por proteínas que constituem canais de água transmembrana chamadas aquaporinas (AQP). A. Modelo da subunidade transmembrana de AQP1. O aminoterminal está em **azul-escuro**, e o carboxiterminal, em **cor de laranja-escuro**. Seis segmentos helicoidais transmembrana circundam dois hemiporos (alças com hélices curtas representadas em **azul-claro** e em **cor de laranja-claro**) que se reúnem no centro da bicamada lipídica de membrana. A **seta** indica canal aquoso através da proteína. B. Aspectos físico-químicos da AQP1. Três moléculas de água (em **roxo**) exibem as interações transitórias com o revestimento do poro em locais discretos. A massa de moléculas de água (em **azul**) situa-se nos espaços intra e extracelular. Três aspectos do canal o tornam mais seletivo. **1**. O poro varia de 8Å (acima do ponto médio) para um diâmetro de 2,8 Å. **2**. Na região mais estreita do poro, o resíduo conservado de Arg-195 forma uma barreira para cátions, incluindo água protonada (H_3O^+). **3**. Duas hélices curtas encontram-se no meio do canal, fornecendo dipolos carregados que reorientam as moléculas de água, rompendo as pontes de hidrogênio, deixando-as em uma única fila e evitando a condutância de prótons. (Adaptada, com permissão, de Kozono et al., 2002.)

Acredita-se que a redução da absorção de LCS também seja a causa de hidrocefalia com pressão normal, acompanhada de demência, incontinência urinária e um distúrbio motor denominado *apraxia* de marcha. Imagens encefálicas revelam hidrocefalia comunicante, e a medida de pressão por punção lombar mostra-se sem alteração. Entretanto, a medida contínua da pressão intracraniana revela episódios de elevação dessa pressão, sugerindo como causa hipertensão intracraniana intermitente. Acredita-se que os sintomas clínicos sejam resultantes dos efeitos da expansão dos ventrículos laterais e da absorção anormal do LCS por células ependimárias de revestimento dos ventrículos nos tratos neurais da substância branca subcortical da vizinhança.

A obstrução das passagens de LCS pode resultar de tumores, malformações congênitas ou mesmo cicatrizes. Um local particularmente vulnerável para os três mecanismos é o estreito canal de Sylvius. A estenose aquedutal pode resultar de malformações congênitas ou gliose devido a infecção intrauterina ou hemorragia. Quando o problema ocorre mais tarde na vida, o aqueduto pode ser ocluído por um tumor. As saídas do quarto ventrículo podem ser obstruídas por atresia congênita do forame de Luschka-Magendie, a qual ocasiona o alargamento dos quatro ventrículos (síndrome de Dandy-Walker). A obstrução do fluxo na cisterna basilar, resultante de condições como hemorragia intraventricular ou meningite, pode também causar o alargamento de todo o sistema ventricular. No início da vida, a calota craniana se alarga com os ventrículos; depois da fusão das suturas, o volume cranial é fixado, e a hidrocefalia se desenvolve à custa de redução do volume do tecido encefálico.

John J. Laterra
Gary W. Goldstein

Leituras selecionadas

Bradbury MWB (ed). 1992. *Physiology and Pharmacology of the Blood--Brain Barrier*. New York: Springer Verlag.

Del-Bigio MR. 1993. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. Acta Neuropathol Berl 85:573–585.

Doczi T. 1993. Volume regulation of the brain tissue: a survey. Acta Neurochir (Wien) 121:1–9.

Doyle DJ, Mark PW. 1992. Analysis of intracranial pressure. J Clin Monit 8:81–90.

Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR. 2001. Development of the choroid plexus. Microsc Res Tech 52:5–20.

Fishman RA. 1992. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Saunders.

Furuta Y, Piston DW, Hogan BLM. 1997. Bone morphogenic proteins (BMPs) as regulators of dorsal forebrain development. Development 124:2203–2212.

Katzman R, Pappius HM. 1973. *Brain Electrolytes and Fluid Metabolism*. Baltimore: Williams & Wilkins.

Keep RF, Xiang J, Betz AL. 1993. Potassium transport at the blood--brain and blood–CSF barriers. Adv Exp Med Biol 331:43–54.

Laterra J, Stewart PA, Goldstein GW. 1991. Development of the blood-brain barrier. In: RA Polin, WW Fox (eds). *Neonatal and Fetal Medicine—Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders.

Lyons MK, Meyer FB. 1990. Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. Mayo Clin Proc 65:684–707.

Mooradian AD, Morin AM, Cipp LJ, Haspel HC. 1991. Glucose transport is reduced in the blood-brain barrier of aged rats. Brain Res 551:145–149.

Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. 1992. Neuro-endocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. Brain Res Rev 17:109–138.

Rapoport SI. 1976. *Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine*. New York: Raven Press.

Ropper AH, Kennedy SF (eds). 1988. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Maryland: Aspen Publishers.

Segal MB. 1993. Extracellular and cerebrospinal fluids. J Inherit Metab Dis 16:617–638.

Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. 1997. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. Glia 21:2–21.

Referências

Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. 2002. Aquaporins in brain: distribution, physiology and pathophysiology. J Cereb Blood Flow Metab 22:367–378.

Betz AL, Goldstein GW. 1986. Specialized properties and solute transport in brain capillaries. Annu Rev Physiol 48:241–250.

Borgesen SE, Gjetrris F. 1982. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. Brain 105:65–86.

Borgesen SE, Gjetrris F. 1987. Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. J Neurosurg 67:535–539.

Brightman MW, Reese TS. 1969. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. J Cell Biol 40:648.

Carpenter MB. 1978. *Human Neuroanatomy*, 7th ed. Baltimore, MD: William & Wilkins.

Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg G. 2005. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. Glia 50:329–339.

DeVivo DC, Trifiletti R, Jacobson RI, Harik SI. 1990. Glucose transporter deficiency causing persistent hypoglycorrha-chia: A unique cause of infantile seizures and acquired microcephaly. Ann Neurol 29:414–415.

Duelli R, Enerson BE, Gerhart DZ, Drewes LR. 2000. Expression of large amino acid transporter LAT1 in rat brain endothelium. J Cereb Blood Flow Metab 20:1557–1562.

Ehrlich P. 1885. *Das Sauerstoff-Bedurfnis des Organismus. Eine Farbenanalytische Studie*. Berlin: Hirschwold.

Fishman RA. 1975. Brain edema. N Engl J Med 293:706–711.

Friedemann U. 1942. Blood-brain barrier. Physiol Rev 22:125–145.

Gerhart DZ, Enerson BE, Zhdankina OY, Leino RL, Drewes LR. 1997. Expression of monocarboxylate transporter MCT1 by brain endothelium and glia in adult and suckling rats. Am J Physiol 273:E207-E213.

Goldman E. 1909. Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der "vitalen Färbung." Beitr Klin Chirurg 64:192–265.

Goldstein GW, Betz AL. 1986. The blood-brain barrier. Sci Am 255:74–83.

Guerin C, Laterra J, Hruban R, Brem H, Drewes LR and Goldstein GW. 1990. The glucose transporter and blood-brain barrier of human brain tumors. Ann Neurol 28:758–765.

Guerin C, Laterra J, Drewes L, Brem H, Goldstein GW. 1992. Vascular expression of glucose transporter in experimental brain neoplasms. Am J Pathol 140:114–125.

Hansen AJ, Lund-Andersen H, Crone C. 1977. K^+-permeability of the blood-brain barrier, investigated by aid of a K^+-sensitive microelectrode. Acta Physiol Scand 101:438–435.

Huber JD, Egleton RD, Davis TP. 2001. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. Trends Neurosci 24:719–725.

Jennett B, Teasdale G. 1981. *Management of Head Injuries*. Philadelphia, PA: FA Davis Company.

Klepper J, Willemsen M, Verrips A, et al. 2001. Autosomal dominant transmission of GLUT1 deficiency. Hum Mol Genet 10:63–68.

Kniesel U, Wolburg H. 2000. Tight junctions of the blood-brain barrier. Cell Mol Neurobiol 20:57–76.

Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. 2002. Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. J Clin Invest 109:1395–1399.

Lal B, Indurti RR, Couraud P-O, Goldstein GW, Laterra J. 1994. Endothelial cell implantation and survival within experimental gliomas. Proc Natl Acad Sci U S A 21:9695–9699.

Lee SR, Wang X, Tsuji K, Lo EH. 2004. Extracellular proteolytic pathophysiology in the neurovascular unit after stroke. Neurol Res 26:854–861.

Nico B, Frigeri A, Nicchia GP, Quondamatteo F, Herken R, Errede M, Ribatti D, Svelto M, Roncali L. 2001. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier. J Cell Sci 114:1297–1307.

Pellerin L, Pellegri G, Martin JL, Magistretti PJ. 1998. Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: Support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs. adult brain. Proc Natl Acad Sci U S A 95:3990–3995.

Reese TS, Karnovsky MJ. 1967. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. J Cell Biol 34:207.

Resnick L, Berger JR., Shapshak P, Tourtellotte WW. 1988. Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. Neurology 38:9–14.

Rubin LL, Hall DE, Porter S, Barbu K, Cannon C, Horner HC, Janatpour M et al. 1991. A cell culture model of the blood-brain barrier. J Cell Biol 115:1725–1735.

Schinkel AH, Smit JJM, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA et al. 1994. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood--brain barrier and to increased sensitivity to drugs. Cell 77:491–502.

Shivers RR, Betz AL, Goldstein GW. 1984. Isolated rat brain capillaries posses intact, structurally complex interendothelia tight junction; freeze-fracture verification of tight junction integrity. Brain Res 324:313–322.

Spector R, Johanson CE. 1989. The mammalian choroid plexus. Sci Am 261:68–74.

Stanimirovic D, Satoh K. 2000. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. Brain Pathol 10:113–126.

Stewart PA, Wiley MJ. 1981. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. Dev Biol 84:183–192.

Svendgaard NA, Bjorklund A, Hardebo JE, Stenevi U. 1975. Axonal degeneration associated with a defective blood-brain barrier in cerebral implants. Nature 255:334–336.

Takanaga H, Tokuda N, Ohtsuki S, Hosoya K, Terasaki T. 2002. ATA2 is predominantly expressed as system A at the blood--brain barrier and acts as brain to blood efflux transport for L--proline. Mol Pharmacol 61:1289–1296.

Wagner CA, Lang F, Broer S. 2001. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. Am J Physiol Cell Physiol 281:C1077-C1093.

Wahl M, Unterberg A, Baerthmann A, Schilling L. 1988. Mediators of blood-brain barrier dysfunction and formation of vasogenic brain edema. J Cereb Blood Flow Metab 8:621–634.

Wolburg H, Neuhaus J, Kniesel U, Krauss B, Schmid EM, Ocalan M, Farrell C, Risau W. 1994. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells. J Cell Sci 107:1347–1357.

Apêndice E

Redes neurais

UM ÚNICO NEURÔNIO, POR SI SÓ, não é inteligente. Contudo, uma vasta rede de neurônios é capaz de pensar, sentir, lembrar, perceber e produzir muitos fenômenos notáveis, conhecidos coletivamente como "a mente". Como é possível a inteligência emergir das interações entre neurônios? Essa é a questão central que motiva o estudo de redes neurais. Neste apêndice, é apresentada uma breve revisão histórica da área, sendo introduzidos alguns conceitos-chave e discutidos dois influentes modelos de redes neurais, o *perceptron* e a *assembleia* ou *"conjunto" celular* (*cell assembly*).

A partir dos anos de 1940, os pesquisadores têm proposto e estudado muitos modelos do cérebro nos quais sofisticados cálculos computacionais são realizados por redes de elementos simples que representam (simulam) neurônios. A maioria dos modelos se baseia em dois princípios compartilhados. O primeiro é o de que a experiência imediata resulta de padrões contínuos de potenciais de ação em células cerebrais. O segundo é o princípio de que a capacidade de se aprender e lembrar de experiências passadas resulta, pelo menos em parte, de modificações duradouras em conexões sinápticas. Embora sejam amplamente aceitos pelos neurocientistas, esses princípios imediatamente levantam muitas questões difíceis.

Por exemplo, para a mente consciente humana, perceber um objeto ou mover um membro é vivido como um evento único e unitário. Contudo, no cérebro, essa ação é resultado de um conjunto de eventos neurais incrivelmente numerosos – a descarga de potenciais de ação ou a liberação de vesículas com neurotransmissores – indiscerníveis pela mente consciente em si. Como podem esses eventos se unirem em uma percepção coerente ou em um movimento?

O armazenamento das experiências imediatas na memória de longo prazo supõe-se que ocorram em função de mudanças nas conexões sinápticas. No entanto, como exatamente uma memória acaba dividida e distribuída entre muitas sinapses? Se algumas sinapses são utilizadas para armazenar mais de uma memória, como é que, então, evita-se a interferência entre diversas memórias? Quando experiências passadas são evocadas da memória, como podem conexões sinápticas recuperar um padrão de disparo que é semelhante àquele que ocorrera no passado? Finalmente, quando um indivíduo raciocina, perde-se em

devaneios, ou simplesmente flutua no fluxo da consciência, seu estado mental parece não estar diretamente vinculado a qualquer estímulo sensorial imediato ou saída motora. Como as redes de neurônios geram dinamicamente os padrões de atividade relacionados com tais estados mentais?

Essas são questões profundas. Muitas respostas hipotéticas têm sido propostas na forma de modelos de redes neurais, uma área de investigação que se estende por muitas décadas e que será examinada aqui. Apesar de estarem longe de serem testadas de forma conclusiva, essas hipóteses têm influenciado a investigação de diversos neurocientistas experimentais e continuam sendo desenvolvidas hoje pelos neurocientistas teóricos.

Os primeiros modelos de redes neurais

Talvez a primeira tentativa de explicar o comportamento em termos de conectividade sináptica tenha sido o arco reflexo de Sherrington. Um comportamento reflexo é definido como uma resposta rápida, involuntária e estereotipada a um estímulo específico (ver Capítulo 35). Para qualquer comportamento reflexo, pode-se geralmente identificar um arco reflexo, uma cadeia de sinapses que inicia em um neurônio sensorial e termina em um neurônio motor. A ativação sequencial de neurônios nessa cadeia é uma série de causas e efeitos que conecta o estímulo com a resposta. O arco reflexo pode ser visto como um ancestral dos modelos de redes neurais.

Em 1938, Rafael Lorente de Nó, um estudante de Santiago Ramón y Cajal, argumentou que as alças sinápticas ("cadeias internunciais") seriam os circuitos básicos do sistema nervoso central. Uma alça sináptica é uma cadeia de sinapses que inicia e termina no mesmo neurônio. É uma cadeia fechada, em contrapartida com a cadeia aberta de um arco reflexo. Lorente de Nó sugeriu que o propósito dessas alças seria sustentar padrões de atividade "reverberante". De fato, Graham Brown, um estudante de Sherrington, em seus estudos da ritmicidade da medula espinal, propôs uma visão relacionada do encéfalo, envolvendo geração intrínseca de atividade neural, em vez de relações estímulo-resposta. Esses cientistas enfatizaram que o encéfalo tem uma dinâmica intrínseca mais rica que os arcos reflexos, os quais estão inativos até que sejam estimulados por agentes externos.

Em um livro influente, publicado em 1949, Donald Hebb propôs a ideia de uma *"assembleia"* ou *"conjunto" celular"* como a unidade funcional do sistema nervoso, e discutiu a forma de plasticidade sináptica que se tornaria conhecida como *regra de Hebb.* (A regra havia sido previamente formulada por vários outros pensadores, dos quais o primeiro talvez tenha sido o filósofo Alexander Bain, em 1873.) Hebb argumentou que a comunicação sináptica repetida entre neurônios poderia fortalecer as conexões entre eles, criando alças sinápticas que seriam capazes de fornecer a base para os padrões de atividade reverberante de Lorente de Nó.

Essas ideias de Sherrington, Graham Brown, Lorente de Nó e Hebb foram posteriormente formalizadas em modelos matemáticos de redes neurais. Duas famosas classes de modelos são os *perceptrons* e as redes de memória associativa. Os perceptrons foram popularizados como modelos do sistema visual, pois ilustram como o reconhecimento de um objeto pode ser decomposto em muitos eventos característicos de detecção. Um perceptron pode ser organizado hierarquicamente, de modo que o processo de decomposição inicia com características simples na hierarquia mais baixa e procede até características complexas no topo da hierarquia, como se acredita ocorrer no sistema visual (ver Capítulo 28).

Redes de memória associativa têm sido utilizadas para modelizar* como o encéfalo armazena e evoca memórias de longa duração. Um ponto central nesses modelos é o conceito de Hebb de *assembleia celular*, um grupo de neurônios excitatórios mutuamente acoplados por sinapses fortes. O armazenamento da memória ocorre com a criação de uma assembleia celular específica mediante a plasticidade sináptica hebbiana (ver Capítulo 66), e a evocação da memória ocorre quando os neurônios dessa assembleia são ativados por um estímulo.

O perceptron e a assembleia celular têm conectividades sinápticas bem diferentes. Como no arco reflexo de Sherrington, todas as vias polissinápticas em um perceptron seguem na mesma direção geral, da camada onde ocorre o sinal de entrada até a camada de onde emerge o sinal de saída. O perceptron generaliza o arco reflexo, pois permite que muitas sinapses divirjam de um neurônio e convirjam para um neurônio.

O perceptron é um caso especial de uma *rede proativa*, definida como uma rede sem alças sinápticas. Como observado anteriormente, uma alça sináptica é definida como uma via polissináptica que inicia e termina no mesmo neurônio. Redes com alças são denominadas *recorrentes* ou *redes retroativas* ou *com retroalimentação*, para distingui-las de redes proativas. Uma assembleia celular em geral contém alças, sendo, portanto, uma rede recorrente.

Lorente de Nó e Hebb postularam que a atividade neural pode persistir por mais tempo no encéfalo circulando através de alças sinápticas. Assim, uma assembleia celular pode manter um padrão de atividade persistente que se assemelha aos padrões observados por neurofisiologistas em estudos de memória de curto prazo e de memória de trabalho. Em outras palavras, alças podem ser importantes para a geração de estados mentais persistentes no encéfalo, os quais são necessários para comportamentos em que estímulo e resposta são separados por um longo intervalo. Em contraste, as vias diretas do perceptron são adequadas para modelizar respostas comportamentais imediatas, que se dão logo após um estímulo.

Neste apêndice, são descritas apenas redes neurais muito simples. Os "neurônios" nesses modelos são muito mais simples que os neurônios biológicos, e as sinapses não fazem justiça à complexidade intrínseca das sinapses biológicas. Quando se modeliza um sistema complexo, a simplificação de seus elementos ajuda a focalizar as propriedades que emergem a partir das interações entre eles. Essa estratégia foi utilizada historicamente por pesquisadores empregando as redes neurais e focalizando propriedades

* N. de T. O neologismo, espelhado em termo técnico amplamente utilizado na área, visa incorporar a ideia de simulação matemático-computacional que a palavra preexistente "modelar" não contempla de modo adequado. Preferiu-se aqui empregar esse termo ao verbo simular, que, a rigor, é sinônimo.

emergentes da função encefálica. Modelos mais realistas de como os neurônios integram sinais de entrada sinápticos são estudados no Apêndice F.

Redes neurais são dispositivos computacionais

Potenciais de ação e potenciais sinápticos são eventos dinâmicos que envolvem uma interação complexa entre a voltagem na membrana de um neurônio e a abertura e o fechamento de seus canais iônicos. Neurocientistas computacionais frequentemente ignoram essas complexidades em seus raciocínios e, em vez disso, apoiam-se na seguinte simplificação: *um neurônio dispara um potencial de ação quando um número suficientemente grande de sinapses excitatórias é ativado de modo simultâneo sobre ele.*

Essa afirmação baseia-se no fato de que um único potencial excitatório pós-sináptico costuma ser muito menor em amplitude (menos de 0,5 mV) que a lacuna de muitos milivolts que separa o potencial de repouso do limiar para um potencial de ação. Portanto, muitos potenciais excitatórios pós-sinápticos simultâneos precisam ser somados no neurônio pós-sináptico para elevar sua voltagem acima do limiar para o disparo.

A simplificação das condições para o disparo neuronal descrita anteriormente inspirou muitas formulações matemáticas. Em 1943, Warren McCulloch e Walter Pitts propuseram um modelo da computação que ocorre em um neurônio e das sinapses excitatórias que convergem sobre ele. O neurônio de McCulloch-Pitts recebe múltiplos sinais de entrada e produz um único sinal de saída. Todos os sinais de entrada e o sinal de saída são variáveis binárias, 0 ou 1. O neurônio é caracterizado por um único parâmetro θ, seu limiar. Se um subconjunto de θ ou mais sinais de entrada for igual a 1, então o sinal de saída do neurônio é 1; de outra forma, o sinal de saída é 0.

Na interpretação biológica do modelo de McCulloch-Pitts, cada variável de entrada representa a ativação de uma sinapse excitatória sobre o neurônio. O sinal de entrada é igual a 1 quando a sinapse excitatória está ativada. O parâmetro θ é usado para representar o limiar de um neurônio biológico e é igual ao número mínimo de sinapses excitatórias que devem ser ativadas simultaneamente para produzir um potencial de ação. Nessa interpretação, o modelo de McCulloch-Pitts formaliza a caricatura anterior para um neurônio biológico.

Dois neurônios de McCulloch-Pitts podem ser conectados de modo que a saída de um neurônio seja o sinal de entrada do outro. Isso corresponde ao fato biológico de que sinapses excitatórias convergindo sobre um neurônio são ativadas pela descarga dos neurônios pré-sinápticos. Fazendo-se muitas dessas conexões, é possível construir um modelo de rede neural.

No modelo de McCulloch-Pitts, os neurônios estão ativos ("1") ou inativos ("0"). Admite-se que isso seja uma forma pouco refinada para descrever a atividade neural, pois não distingue entre neurônios ativos com diferentes frequências de disparos. Contudo, essa descrição grosseira é usada não apenas por teóricos, mas também por neurofisiologistas experimentais, que frequentemente falam de neurônios ativos e inativos nas fases exploratórias de seus experimentos, antes de fazerem medidas precisas de frequências de disparos. Embora a natureza gradual das frequências de disparos possa ser capturada utilizando-se modelos mais realistas de neurônios (Quadro E-1), aqui será apresentado apenas o modelo de McCulloch-Pitts para minimizar o uso de equações matemáticas.

Essa simplificação também permite a aplicação das ideias da lógica booleana, em que os valores binários 0 e 1 correspondem a "falso" e "verdadeiro". A lógica booleana, assim designada em homenagem ao matemático britânico George Boole, é uma formalização do raciocínio lógico dedutivo, que se baseia em manipulações de variáveis binárias que representam valores-verdade. A lógica booleana é o fundamento matemático dos circuitos eletrônicos digitais. Utilizando seu modelo, McCulloch e Pitts propuseram que a atividade de cada neurônio significaria a verdade de alguma proposição lógica. Eles concluíram que os neurônios (e por extensão as redes de neurônios) desempenham computações lógicas.

Um neurônio pode calcular conjunções e disjunções

Ao aceitar-se a ideia de que neurônios biológicos podem realizar computações lógicas, então é natural a pergunta sobre quais tipos de computação são possíveis. Essa questão será respondida pelo estudo do comportamento do neurônio no modelo de McCulloch-Pitts. Naturalmente, neurônios biológicos são mais complexos e, portanto, é provável que sejam instrumentos computacionais mais poderosos. Contudo, analisando o neurônio de McCulloch-Pitts, pode-se esperar estabelecer limites inferiores para o poder computacional dos neurônios biológicos. Em outras palavras, se uma computação é possível para um neurônio de McCulloch-Pitts, ela deve ser possível para um neurônio biológico, embora o inverso não seja necessariamente verdadeiro.

Supondo-se que o parâmetro limiar θ de um neurônio de McCulloch-Pitts seja estabelecido em um valor alto, igual ao número total de seus sinais de entrada, então o neurônio estará ativo se, e apenas se, todos os seus sinais sinápticos de entrada estiverem ativos. Em outras palavras, o sinal de saída do neurônio é a *conjunção* de suas variáveis de entrada, o que também é conhecido como operação de conjunção lógica "E". Alternativamente, o limiar pode ser estabelecido em um valor baixo, igual a 1, de modo que a ativação de um ou mais sinais de entrada sinápticos é suficiente para ativar o neurônio. Nesse caso, o sinal de saída do neurônio é a disjunção de suas variáveis de entrada, o que também é conhecido como operação de disjunção lógica "OU".

Embora um neurônio de McCulloch-Pitts possa computar algumas funções lógicas, ele não pode calcular outras. Um exemplo famoso é a operação de disjunção exclusiva XOU. Por definição, uma operação XOU sobre dois sinais de entrada resulta em "1" se, e somente se, exatamente um de seus sinais de entrada for "1". Assim, se ambos os sinais de entrada forem "1", a função XOU tem como saída "0", enquanto a função OU tem sempre "1" como saída. Provar que um único neurônio de McCulloch-Pitts não pode calcular a operação XOU é deixado como exercício para o leitor. Contudo, XOU pode ser calculado por uma rede de neurônios de McCulloch-Pitts, como explicado a seguir.

Quadro E-1 A matemática das redes neurais

O neurônio de McCulloch-Pitts é suficientemente simples para que seu comportamento possa ser descrito em palavras. Modelos mais sofisticados requerem a precisão da matemática para uma formulação clara.

O neurônio-modelo com limiar linear (LL) é capaz de corrigir falhas do neurônio de McCulloch-Pitts, em que todos os sinais de entrada excitatórios são igualmente efetivos para levar um neurônio até seu limiar de disparo; o número de sinais de entrada ativos é importante, mas suas identidades, não. Para um neurônio biológico, no qual algumas sinapses são mais fortes que outras, tal simplificação não é realista.

Para modelizar esse aspecto da função sináptica, o neurônio LL toma a soma ponderada de seus sinais de entrada, onde os pesos ponderados da soma representam as forças sinápticas. Se a soma excede o limiar, os neurônios LL tornam-se ativos.

Para modelizar uma rede de neurônios LL, assume-se que suas atividades no tempo t são dadas por N variáveis, $x_1(t)$, $x_2(t)$ ..., $x_N(t)$, que assumem os valores de 0 ou 1, ou seja, um neurônio está ativo ("1") ou silente ("0"). Portanto, as atividades no tempo t + 1 são dadas por:

$$x_i(t+1) = H\left(\sum_{j=1}^{N} W_{ij}x_j(t) - \theta_j\right) \qquad \text{(E-1)}$$

onde H é a função-degrau de Heaviside, definida por $H(u) = 1$ para $u \geq 0$ e $H(u) = 0$, e, por outro lado, W_{ij} é a força ou o peso da sinapse entre o neurônio i e o neurônio pré-sináptico j, e θ_j é o limiar do neurônio i. Para uma rede com N neurônios, os pesos sinápticos W_{ij} formam uma matriz $N \times N$, e os limiares θ_j, um vetor N-dimensional.

Os modelos LL e de McCulloch-Pitts são equivalentes se as forças sinápticas do modelo LL satisfizerem duas condições. Primeira, a soma das forças de todas as sinapses excitatórias deve ser igual a um (1) para produzir a uniformidade de forças discutida anteriormente. Segunda, cada sinapse inibitória deve ser tão forte que sua ativação seja suficiente para manter o neurônio LL abaixo do limiar, independentemente de quantos sinais de entrada excitatórios estejam ocorrendo. Essa segunda condição está de acordo como o comportamento de inibição no neurônio original de McCulloch-Pitts e pode ser considerada como um modelo cru da inibição por derivação (*shunting*) (ver Capítulo 10).

O neurônio LL na Equação E-1 pode realizar muitos tipos diferentes de computação, dependendo da escolha dos pesos e limiares sinápticos. Por argumentos similares àqueles elencados no texto principal, qualquer função booleana pode ser implementada pela combinação de neurônios LL em uma rede. Uma rede perceptron pode ser implementada com uma matriz com sinapses com pesos ponderados, na qual certos elementos são forçados a assumir o valor zero. (Tais elementos originariam vias "de retorno" no modelo do perceptron ilustrado na Figura E-1.) Uma rede de memória associativa pode ser construída escolhendo-se W_{ij} como uma matriz de correlação (ver Quadro E-3).

O neurônio LL está ativo ou inativo, mas as frequências de disparos dos neurônios biológicos são quantidades graduadas de forma contínua. Isso pode ser modelizado substituindo-se a função-degrau de Heaviside H na Equação E-1 por outra função F com sinal de saída graduado. A atividade neural é descrita por variáveis graduadas contínuas r_1 ... r_N, e não por variáveis binárias, que são interpretadas como taxas de disparo de potenciais de ação. Além disso, o tempo pode ser tratado de forma contínua na equação diferencial

$$\tau\frac{dr_i}{dt} + r_i = F\left(\sum_{j=1}^{N} W_{ij}r_j - \theta_j\right) \qquad \text{(E-2)}$$

em invés de ser tratado como uma variável discreta, como é o caso da Equação E-1. Esse tipo de modelo é discutido em maior detalhe no Apêndice F.

Na Equação E-2, o corpo (soma) neuronal é tratado como um dispositivo que converte a corrente de entrada na frequência/taxa de disparos da célula. Esse ponto de vista frequentemente é usado por eletrofisiologistas, que caracterizam um neurônio por sua curva *f-I*, que é representada por um gráfico da função da corrente injetada no neurônio em relação à frequência de disparos resultante. Assume-se que o dendrito do neurônio combine linearmente as correntes produzidas por suas sinapses, uma boa aproximação em alguns neurônios biológicos. Cada sinapse gera uma corrente que é proporcional à frequência de disparos de seu neurônio pré-sináptico.

A Equação E-2 é ainda bastante grosseira em sua descrição da atividade neural como uma frequência global de disparos. Modelos mais sofisticados incluem equações diferenciais que governam as voltagens e as condutâncias, e geram potenciais de ação individuais. Por exemplo, as voltagens nas simulações numéricas da Figura E-5 foram geradas em neurônios do tipo integra e dispara com vazamento. Mais informações acerca desses e de outros neurônios-modelo que disparam espigas podem ser encontradas nos trabalhos listados na bibliografia no final deste apêndice, assim como no Apêndice F.

Uma rede de neurônios pode calcular qualquer função lógica booleana

Quais funções podem ser calculadas por uma rede de neurônios de McCulloch-Pitts? Conjunções e disjunções são blocos constitutivos básicos da lógica booleana. A definição original de um neurônio de McCulloch-Pitts inclui sinapses inibitórias e excitatórias. Ocorre que a inibição sináptica pode ser utilizada para operações de negação (negação lógica NÃO).

Considere-se um neurônio que seja espontaneamente ativo e receba uma única sinapse fortemente inibitória. Quando a sinapse inibitória está inativa, o neurônio é espontaneamente ativo. Contudo, quando a sinapse inibitória está ativa, o neurônio está inativo, silenciado por inibição. Em outras palavras, o neurônio responde com 1 quando seu sinal de entrada é 0, mas responde com 0 quando seu sinal de entrada é 1. Essa é exatamente a operação NÃO.

É bem sabido que qualquer função de lógica booleana pode ser sintetizada pela combinação das operações E, OU e NÃO. Uma vez que neurônios de McCulloch-Pitts podem calcular todas essas operações, segue-se que as redes de neurônios de McCulloch-Pitts podem calcular qualquer função de lógica booleana, incluindo XOU.

Por que é importante que esses modelos calculem funções booleanas? A lógica booleana situa-se no âmago dos modernos computadores digitais. Os computadores nas escrivaninhas, e de fato todos os circuitos eletrônicos digitais, são desenhados para implementar a lógica booleana. Quando um computador digital executa um programa de *software*, ele simplesmente executa sequências de operações lógicas. Assim, redes de neurônios de McCulloch-Pitts podem calcular as mesmas funções que computadores digitais.[1]

Esses fatos básicos acerca de redes de neurônios de McCulloch-Pitts foram descobertos nas décadas de 1940 e 1950, quando modelos de redes neurais tinham um papel na teoria formal de autômatas e da computação. Essa linha de pesquisa mostrou que modelos de redes neurais têm, em princípio, grande poder computacional. Ainda assim, uma difícil questão permanece: como, na verdade, tais computações são realizadas pelo encéfalo? Essa questão não pode ser respondida apenas por argumentos formais. Ela está sendo atualmente abordada por neurocientistas teóricos e experimentais, que tentam compreender como o encéfalo funciona, e por engenheiros e cientistas, que criam sistemas artificiais que tentam imitar as capacidades do encéfalo.

A noção de que um neurônio é um instrumento para calcular conjunções e disjunções é proeminente na discussão que se segue de modelos de redes neurais do sistema visual.

Perceptrons simulam computação sequencial e paralela no sistema visual

O termo *perceptron* foi cunhado na década de 1950, por Frank Rosenblatt, para descrever seus modelos de rede neural da percepção visual. Em um perceptron, os neurônios estão organizados em camadas (Figura E-1).[2] A primeira camada contém os sinais de entrada para a rede, e a última camada contém a saída. Cada camada envia sinapses apenas para a próxima camada, de modo que a informação flui no sentido "para adiante" a partir do ponto de entrada, rumo à saída. Embora os perceptrons possam ser construídos a partir de vários tipos de neurônios-modelo, serão utilizados os neurônios simples de McCulloch-Pitts.

Os cálculos em um perceptron, assim como no sistema visual, ocorrem por meio de processamento tanto sequencial quanto paralelo da informação. As camadas de um perceptron podem ser consideradas como uma sequência de passos em um cálculo. Os neurônios dentro de cada camada realizam operações similares, que são executadas em paralelo durante um único passo do cálculo. Uma vez que a visão frequentemente é bastante rápida, em comparação com outras tarefas cognitivas, ela pode necessitar de apenas uns poucos passos sequenciais, mas cada passo envolve um grande número de operações, realizadas por muitos neurônios trabalhando em paralelo. É natural representar esse tipo de cálculo por meio de um perceptron com um pequeno número de camadas, cada uma com muitos neurônios.

Células simples e complexas poderiam computar conjunções e disjunções

Será desenvolvida a analogia entre perceptrons e o sistema visual considerando suas implicações para o córtex visual primário (V1). Como discutido no Capítulo 27, as "células simples" de V1 respondem de maneira seletiva a estímu-

[1] Um modelo formal de um computador digital denominado *máquina de Turing* é mais poderoso que uma rede de neurônios de McCulloch-Pitts, pois tem uma memória com capacidade infinita. Contudo, qualquer computador digital real tem memória finita, sendo assim, menos poderoso que uma máquina de Turing idealizada.

[2] Existe certa variação no uso do termo "perceptron". Algumas pessoas denominam a rede na Figura E-1 um "perceptron multicamadas", e usam "perceptron" para se referir apenas a uma rede com uma única camada de sinapses. Aqui, usa-se perceptron como um termo genérico, cobrindo perceptrons de camada única ou multicamadas.

Camada de entrada

Camadas ocultas

Camada de saída

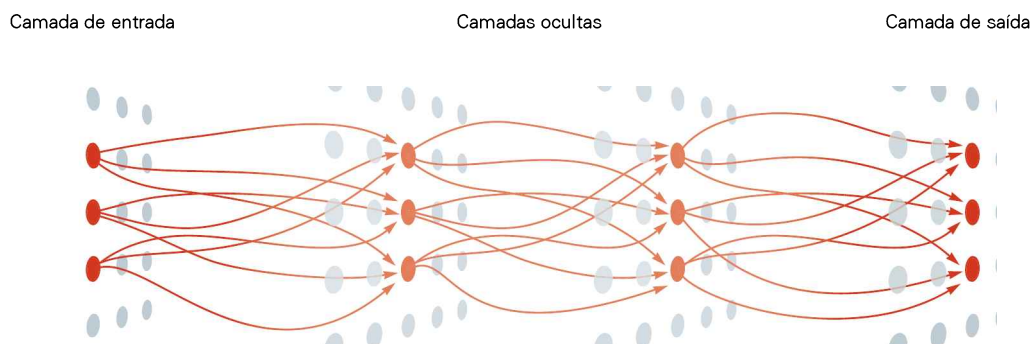



Figura E-1 O modelo do perceptron. Um perceptron é uma rede de neurônios idealizados arranjados em camadas com conexões sinápticas entre cada camada e a camada seguinte. Em geral, qualquer número de "camadas ocultas" pode estar colocado entre a entrada e a saída. Cada disco representa um neurônio. Uma seta apontando do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico representa uma sinapse. Não há alças nesse tipo de rede.

los no campo visual que tenham certa orientação espacial. Uma célula simples responde a uma barra de luz próxima a determinada orientação, mas não a barras com outras orientações.

Em um artigo clássico de 1962, David Hubel e Torsten Wiesel descreveram essa propriedade de seletividade de orientação em V1 e também propuseram o primeiro modelo de como ela é obtida. Eles imaginaram que o que chamaram de uma célula cortical "simples" recebe sinais de entrada sinápticos de células no núcleo geniculado lateral (NGL) e sugeriram que a seletividade de orientação da célula simples em V1 dependa do arranjo espacial dos campos receptivos nas células do NGL. Assim, se os campos receptivos centro-periferia nas células do NGL estão arranjados ao longo de uma linha reta (ver Figura 27-3), uma barra de luz com a mesma orientação da linha ativaria todos os sinais de entrada do NGL para essa célula simples simultaneamente, levando a célula cortical simples que recebe esses sinais de entrada para acima do limiar para disparar potenciais de ação. Por sua vez, uma barra de luz em orientações não preferidas estimularia apenas alguns dos sinais de entrada vindos do NGL, deixando a célula simples abaixo do limiar para o disparo.

O modelo anterior de uma célula simples pode ser interpretado como um neurônio de McCulloch-Pitts computando uma operação E (Figura E-2A), pois uma célula simples dispara quando *todas* as suas aferências vindas do NGL são ativadas. Deve-se lembrar que um neurônio de McCulloch-Pitts computa uma conjunção se seu limiar for ajustado para um nível alto o suficiente, e, intuitivamente, faz sentido que um limiar alto implique em uma maior seletividade.

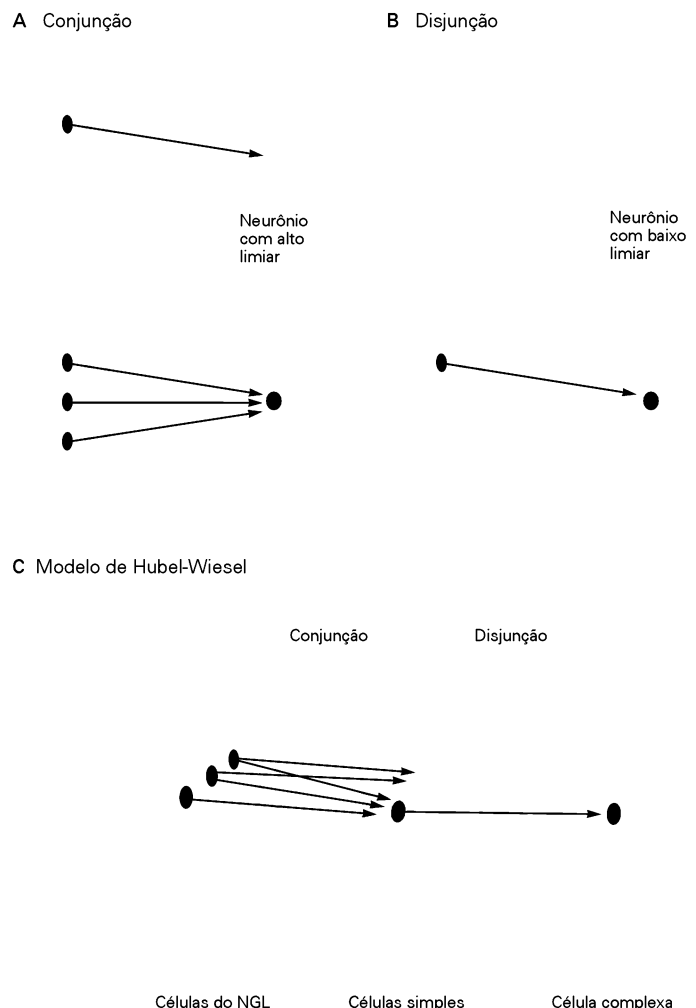
Além das células simples, V1 também contém células "complexas", também descritas inicialmente por Hubel e Wiesel. Como as células simples, as complexas apresentam seletividade de orientação, mas suas respostas não são sensíveis à localização do estímulo dentro do campo receptivo, enquanto as células simples são bastante sensíveis ao alinhamento preciso do estímulo dentro de sub-regiões excitatórias de seus campos receptivos.

Hubel e Wiesel propuseram que uma célula complexa receba sinais de entrada sinápticos de células simples com seletividade semelhante quanto à orientação (Figura E-2C). Os campos receptivos das células simples adicionam-se para formar o campo receptivo da célula complexa. Se um estímulo visual com a orientação preferida ativa qualquer uma das células simples, a célula complexa é levada para

Figura E-2 Um perceptron implementando conjunção "E", disjunção "OU" e o modelo neurobiológico de Hubel-Wiesel de células simples e complexas no córtex visual. Os neurônios são representados por discos, e as sinapses, por setas. Neurônios e sinapses ativos estão coloridos em vermelho.

A. Um neurônio com alto limiar pode computar a conjunção de três sinais de entrada. O neurônio não responde a apenas um (**parte superior**) ou a dois sinais (não mostrado). Ele se torna ativo apenas quando todos os três sinais de entrada estão ativos (**parte inferior**).

B. Um neurônio com baixo limiar pode computar uma disjunção de três sinais de entrada. O neurônio está inativo se todos os seus sinais de entrada estão inativos (**parte superior**). Ele se torna ativo se um único neurônio que lhe envia um sinal se torna ativo (**parte inferior**) ou quando mais de um neurônio que lhe envia sinais estão ativos (não mostrado).

C. Neste esquema do modelo de Hubel-Wiesel, um neurônio de disjunção (**à direita**) recebe sinais de um conjunto de neurônios de conjunção (no meio da figura), que, por sua vez, recebem sinais de uma grade de neurônios (**à esquerda**). Os neurônios na grade representam células do NGL, que se assume sejam células de centro do campo visual, ligadas (ON) ou desligadas (OFF), e organizadas retinotopicamente, de modo que a localização de cada célula na grade corresponde a sua localização no campo receptivo na retina. Um estímulo visual orientado horizontalmente ativa três células do NGL em uma linha, as quais ativam uma "célula simples" (conjunção), que, por sua vez, ativa uma "célula complexa" (disjunção). De maneira semelhante às verdadeiras células simples do córtex visual primário, cada neurônio de conjunção responde seletivamente aos estímulos que possuem determinada orientação (horizontal, nesse caso) e em uma determinada localização. Além disso, da mesma maneira que as verdadeiras células complexas, os neurônios de disjunção respondem seletivamente a estímulos com determinada orientação, mas de forma invariável quanto à localização exata do estímulo.

além de seu limiar de disparo. Esse modelo tenta explicar por que a localização espacial do estímulo no campo receptivo não é um fator na ativação da célula complexa.

Esse modelo de uma célula complexa pode ser interpretado como um neurônio de McCulloch-Pitts computando uma operação OU (Figura E-2B), uma vez que uma célula complexa dispara quando *qualquer* de seus sinais de entrada oriundos das células simples é ativado. Um neurônio de McCulloch-Pitts computa uma disjunção se seu limiar é ajustado para um nível baixo o suficiente, e faz sentido que um limiar baixo seja apropriado para respostas não seletivas.

Com efeito, Hubel e Wiesel imaginaram células simples e complexas como neurônios de McCulloch-Pitts, embora não tenham utilizado tal linguagem. Para um neurônio de McCulloch-Pitts, o limiar determina se as respostas são seletivas ou invariantes. O alto limiar da célula simples é responsável pela seletividade de orientação da célula, enquanto o baixo limiar da célula complexa explica a invariância de sua resposta em relação à localização do estímulo dentro do campo receptivo.

O córtex visual primário foi modelado como um perceptron multicamadas

Se o modelo de Hubel-Wiesel for ampliado para muitos neurônios, cada um com um campo receptivo que cobre uma localização diferente no campo visual e sintonizado para uma orientação preferencial, então se tem um perceptron com três camadas de neurônios (Figura E-3).

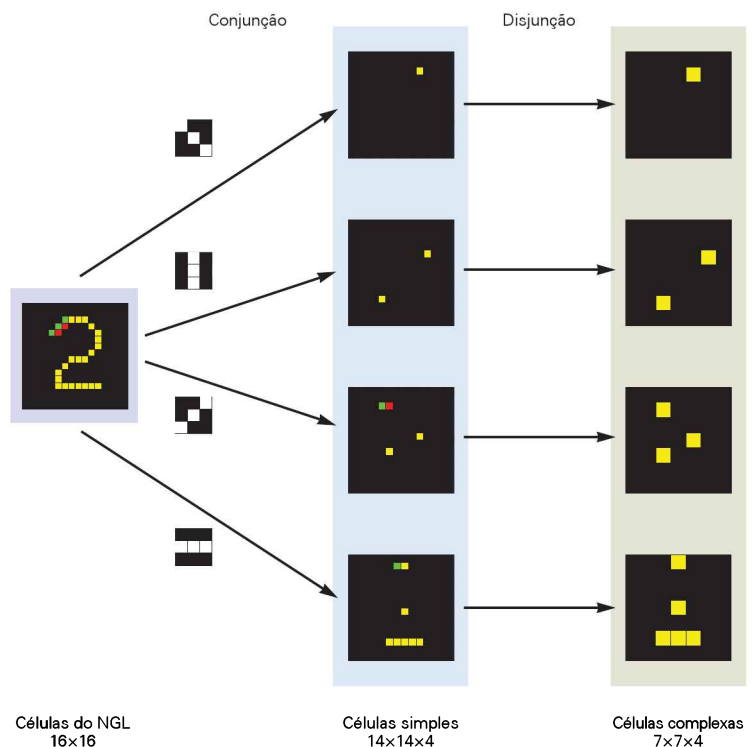
De fato, como esse perceptron, áreas visuais do encéfalo em geral têm uma organização somatotópica: células vizinhas têm campos receptivos que cobrem áreas adjacentes no campo visual. Isso significa que uma camada de tecido cortical funciona como um mapa do campo visual, e padrões de atividade podem na verdade assemelhar-se a imagens. Do mesmo modo, cada camada do modelo na Figura E-3 está organizada de forma retinotópica, de modo que, a qualquer momento, um mapa do padrão geral de atividade de seus neurônios representa a imagem do estímulo. Conexões entre as camadas respeitam o arranjo espacial dos campos receptivos descritos anteriormente e mostrados na Figura E-2. Os limiares são ajustados para possibilitar conjunções e disjunções nas camadas de células simples e células complexas, respectivamente.

A estrutura do modelo é idealizada de diferentes formas para facilitar a compreensão. Todas as células são arranjadas em grades uniformemente espaçadas. Além disso, as camadas de células simples e células complexas têm, cada uma, diversos "mapas característicos" (*feature maps*). Cada célula em um mapa característico detecta exatamente a mesma característica, mas em uma localização distinta do campo visual (Figura E-3). No córtex, as células que detectam diferentes características seriam entremeadas, mas no modelo elas estão segregadas por conveniência. Um mapa de neurônios ativos na camada do NGL do modelo representa com acurácia o estímulo visual, enquanto camadas de células simples e complexas contêm representações mais abstratas do estímulo, devido à seletividade de orientação dos neurônios. Em especial, a representação do estímulo na camada de células complexas é robusta e não reflete variações pequenas nesse estímulo (ver Figura E-3).

Conjunção — Disjunção

Células do NGL 16×16 — Células simples 14×14×4 — Células complexas 7×7×4

Figura E-3 Um perceptron implementando o modelo de Hubel-Wiesel de seletividade e invariância. A rede na Figura E-2C pode ser ampliada para grades de muitas células especificando-se a conectividade sináptica em todas as localizações no campo visual. A rede resultante pode ser repetida quatro vezes, uma para cada orientação preferida (uma horizontal, uma vertical e duas diagonais). Isso produz quatro grades organizadas retinotopicamente de células simples, uma para cada orientação preferida, assim como quatro grades de células complexas. Cada grade é um *mapa característico*. Pela rede, as respostas a duas imagens ligeiramente distintas do número 2 sobrepõem-se para fins de comparação. Um ***pixel* amarelo** indica um neurônio que responde a ambos os estímulos; um ***pixel* vermelho** indica um neurônio que responde a um dos estímulos, e um ***pixel* verde** indica um neurônio que responde ao outro estímulo.

Na camada do NGL, a diferença entre os dois estímulos é evidente (ver *pixels* vermelho e verde acima do numeral). Na camada de células simples, os dois mapas característicos abaixo mostram respostas diferentes às imagens (*pixels* vermelho e verde), mas os dois na parte superior são os mesmos (todos os *pixels* são amarelos). Finalmente, as respostas das células complexas são as mesmas para ambas as imagens (todos *pixels* amarelos). Essa invariância e seletividade ocorrem juntas em uma rede, embora a invariância seja limitada (não é mantida em todas as distorções) e a seletividade seja bastante simples.

A seletividade e a invariância devem ser explicadas por qualquer modelo de visão

A dicotomia entre seletividade e invariância tem sido importante na discussão a respeito do córtex visual primário e de estímulos simples, como barras. De modo geral, essa dicotomia é relevante em todo o sistema visual, e mesmo para estímulos complexos, como objetos inteiros.

Voltando-se um pouco e pensando acerca das computações que todo o sistema visual deve realizar, embora o ato de ver pareça algo sem esforço para seres humanos e animais, a visão é um problema computacional bastante difícil. A despeito do enorme progresso em algoritmos, velocidade e capacidade de memória, computadores digitais modernos ainda estão longe de igualar o desempenho dos sistemas biológicos da visão. Em especial, uma das principais funções da visão é o reconhecimento de objetos. Uma razão pela qual essa tarefa é difícil para os computadores é que as imagens dos objetos são altamente variáveis. Fatores como iluminação, localização e distância, todos causam mudanças nas imagens na retina, que o sistema visual deve *ignorar* a fim de reconhecer um objeto – o reconhecimento requer certa invariância na resposta. Contudo, o sistema visual não pode ignorar todas as mudanças, pois precisa distinguir entre objetos diferentes – assim, ele também deve ser seletivo para certos aspectos das imagens. Embora as propriedades de invariância e seletividade possam parecer conflitantes, elas acabam se reconciliando, de algum modo, no sistema visual.

Como o sistema visual realiza o reconhecimento de objetos? Neurofisiologistas investigaram essa questão, fazendo registros em áreas visuais de alto nível, como o córtex inferotemporal. Para dar um exemplo de seus achados, certos neurônios no córtex inferotemporal respondem de maneira seletiva a imagens de faces. Esses neurônios com seletividade para faces têm grandes campos receptivos, e a localização exata da face dentro do campo receptivo não é um fator nas respostas dessas células. Em vez disso, as respostas parecem estar fortemente relacionadas a características complexas de objetos inteiros, e não a características simples, como barras ou bordas.

Como são alcançadas a seletividade e a invariância nos neurônios com seletividade para faces? De acordo com uma teoria, todas as áreas visuais do córtex estão arranjadas em uma hierarquia (ver Figura 28-2), e o modelo de Hubel-Wiesel de células simples e complexas no córtex visual primário (V1) pode ser generalizado para os níveis superiores do sistema visual. Nesse modelo hierárquico, V1 está na base e áreas do córtex inferotemporal estão próximas ao topo. Neurônios próximos à parte inferior da hierarquia são seletivos para características simples, têm pequenos campos receptivos e são sensíveis a pequenas mudanças na localização do estímulo. Neurônios próximos ao topo da hierarquia são seletivos a características complexas, têm campos receptivos maiores e mostram invariância a grandes mudanças na localização do estímulo. Conexões neuronais a partir de cada nível para o próximo estão organizadas de modo a executar computações análogas àquelas realizadas por células simples e complexas em V1. Como será visto, essa concepção hierárquica do reconhecimento visual de objetos foi formulada de maneira precisa em diversos modelos de redes neurais.

O reconhecimento visual de objetos poderia ser realizado por iteração de conjunções e disjunções

Poderiam os perceptrons ser utilizados para modelizar não apenas V1, mas também o resto do sistema visual? É introduzida, nesta seção, a ideia de que conjunções geram seletividade em V1 e disjunções geram invariância. A alternação repetida entre conjunções e disjunções pode ser usada para construir progressivamente maior seletividade e invariância, culminando no reconhecimento invariante de objetos inteiros.

De fato, essa ideia foi implementada em 1980 por Kunihiko Fukushima no *Neocognitron*, um modelo de rede desenhado para reconhecer números manuscritos. Dígitos podem ser menos complexos que imagens de estímulos naturais, como faces ou animais, mas ainda assim seu reconhecimento é bastante desafiador, como podem atestar trabalhadores dos correios ou qualquer pessoa que já tenha corrigido exames escritos à mão. De fato, dígitos produzidos por diferentes escritores frequentemente parecem muito diferentes e mesmo repetições feitas por uma única pessoa podem variar de maneira considerável.

O Neocognitron tem uma arquitetura em multicamadas, proativa, como aquela de um perceptron (embora a inibição seja tratada de certa forma de modo diferente).[3] A primeira camada funciona como uma retina, na qual os neurônios representam uma imagem de um dígito manuscrito, e camadas subsequentes contêm múltiplos mapas característicos (Figura E-4). Embora as primeiras camadas sejam análogas às camadas de células simples e células complexas da rede na Figura E-3, as camadas subsequentes foram pensadas para modelizar áreas visuais do córtex além de V1. Usando-se a lógica booleana como uma aproximação das operações executadas pelos elementos no Neocognitron, pode-se dizer que as camadas se alternam entre computações de conjunções e de disjunções.[4] Em outras palavras, o esquema conjunção-disjunção do modelo de Hubel-Wiesel é distribuído "em cascata" de maneira a definir um sistema hierárquico. Na camada de saída, a organização retinotópica desaparece completamente. Há apenas 10 neurônios de saída, cada um seletivo para um dos dígitos de "0" a "9". Em várias simulações, os neurônios de saída mostram um grau impressionante de invariância para a localização do dígito na retina, assim como para distorções do dígito.

Um modelo similar foi mais tarde desenvolvido por Yann LeCun e colaboradores. Esse modelo, chamado *LeNet*, adere-se proximamente à definição-padrão de um perceptron. O algoritmo de retropropagação foi usado para mudar as forças sinápticas do LeNet, de modo a reduzir a frequência de erros no reconhecimento de imagens (Quadro E-2). O LeNet alcançou acurácia suficiente no reconhecimento de caracteres manuscritos para poder

[3] A força das sinapses no Neocognitron não foi especificada pela pessoa que desenhou o modelo. Em vez disso, o Neocognitron aprendeu a partir de uma sequência de estímulos visuais, por meio de modificações sinápticas com base em um modelo de plasticidade hebbiana (ver Quadro E-2).

[4] A lógica booleana é apenas uma aproximação, pois os neurônios modelados no Neocognitron são na verdade analógicos e não digitais (binários).

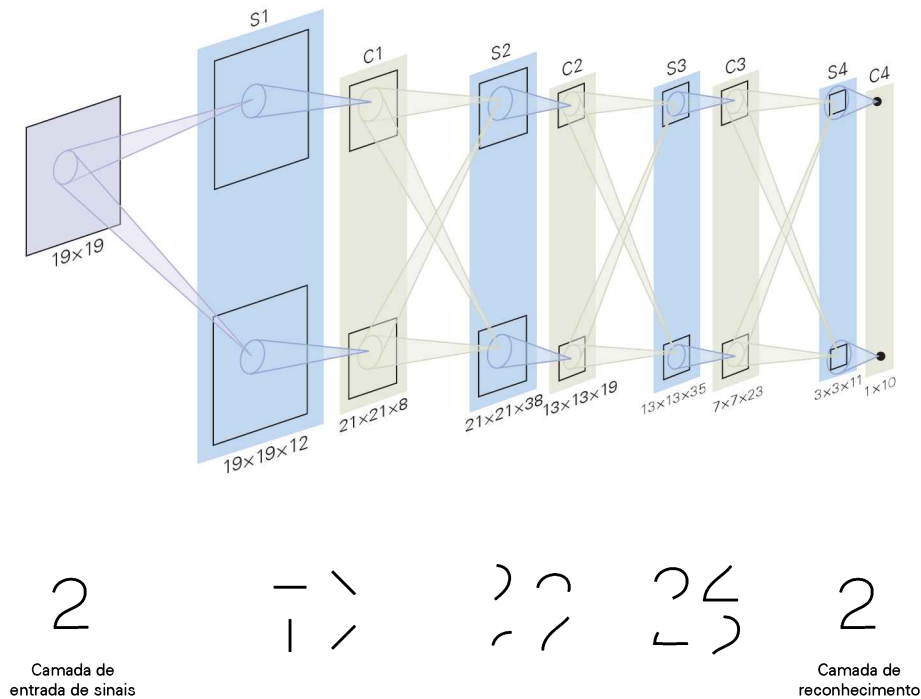



Figura E-4 O modelo Neocognitron para o reconhecimento de dígitos. Cada camada na rede é composta de um conjunto de mapas característicos, e camadas alternadas contêm "células S" e "células C". Todos os mapas característicos estão organizados retinotopicamente, pois cada célula recebe sinais de células vizinhas da camada anterior. Cada célula em um mapa característico detecta a mesma característica, mas em diferentes localizações na imagem.

Uma célula S é análoga a uma célula simples no modelo neurobiológico de Hubel-Wiesel. Ela detecta uma conjunção de características detectadas pelas células C na camada anterior. Uma célula C é análoga a uma célula complexa no modelo de Hubel-Wiesel. Ela pode ser ativada por qualquer uma das células S da camada anterior que detecta a mesma característica, mas em localizações ligeiramente distintas na imagem. Os campos receptivos das células tornam-se maiores até que a organização retinotópica se desvaneça completamente na última camada (camada de reconhecimento).

O Neocognitron foi construído com o propósito de reconhecer imagens de dígitos manuscritos. Assim, os neurônios de saída são detectores dos dígitos de "0" a "9" e altamente invariantes para pequenas modificações. Cada camada de células S gera uma seletividade de características mais complexa, e cada camada de células C produz maior invariância espacial.

As imagens na parte inferior da figura são exemplos de estímulos preferenciais para células em cada camada. Células S1 e C1 respondem seletivamente a barras orientadas; células S2 e C2 são seletivas para características mais complexas, como a conjunção de barras; células S3 e C3 são seletivas a características ainda mais complexas.

ser utilizado em aplicações comerciais. Seus descendentes ainda são usados hoje no campo da visão computacional e são competitivos com relação a outras abordagens estado da arte.

No Neocognitron e no LeNet, o modelo neurobiológico de Hubel-Wiesel de V1 é elaborado para todo o processo de reconhecimento de objetos. A despeito de diversas décadas de intenso escrutínio, barreiras significativas permanecem para a testagem de modelos de redes neurais do processamento visual. Para testar um modelo, duas questões devem ser colocadas. Há conexões sinápticas no encéfalo semelhantes às do modelo? O modelo é uma boa aproximação, sem outros tipos de conexões que não estão incluídos? Muitas evidências experimentais a respeito dessas questões são bastante indiretas e circunstanciais. Em especial, técnicas anatômicas para a determinação da conectividade de circuitos corticais ainda estão em sua infância. Por exemplo, não há evidência anatômica direta para a hipótese de que células simples em V1 são estimuladas por neurônios no NGL com campos receptivos alinhados em uma coluna, como originalmente proposto por Hubel e Wiesel, embora haja algumas evidências fisiológicas indiretas.

Como mencionado anteriormente, foram feitas tentativas de arranjar áreas visuais do córtex em uma hierarquia consistente com as conexões anatômicas conhecidas entre as áreas. Quando o sistema visual é modelado como um perceptron, apenas conexões "ascendentes" são incluídas. Na realidade, porém, há também conexões "descendentes". Em alguns casos, como nas vias entre o NGL e V1, as conexões descendentes são em número muito maior que as ascendentes. Acredita-se que as conexões descendentes são importantes para possibilitar que fatores cognitivos, como a expectativa, influenciem a percepção.

Dadas essas incertezas e limitações, quão úteis são os perceptrons como modelos para a visão? Embora sejam simplistas – eles englobam apenas um subconjunto das conexões no sistema visual – os perceptrons podem capturar parte da essência da forma como os circuitos neurais realizam computações visuais. De fato, os perceptrons apresentam um desempenho impressionante em tarefas visuais como reconhecimento de números manuscritos, embora ainda apresentem

Quadro E-2 Aprendizado em redes neurais

O encéfalo pode realizar muitas tarefas computacionais que estão além das capacidades dos computadores eletrônicos atuais, mas ele também é notável por outra razão: é um sistema autocontruído (*self-assembled*), que determina suas próprias conexões sinápticas, diferentemente de um computador eletrônico, que é, na verdade, construído por agentes externos (humanos ou máquinas).

Para simular esse processo de autoconstrução ou auto-organização, muitos modelos neurais estão equipados com processos dinâmicos que reorganizam continuamente suas conexões sinápticas. Alguns processos criam ou eliminam neurônios ou suas conexões, enquanto outros ajustam as forças de conexões sinápticas existentes ou mudam outras propriedades dos neurônios.

Para descrever o processo de auto-organização, é útil introduzir-se alguma terminologia que descreva a organização sináptica das redes neurais. O termo *peso sináptico* frequentemente é utilizado para se referir à força de determinada conexão sináptica, enquanto o termo *matriz de pesos sinápticos* aplica-se ao conjunto de todos os pesos sinápticos em uma rede. A força da sinapse do neurônio j sobre o neurônio i é escrita como W_{ij}. Esse é o elemento da matriz de pesos localizado na intersecção da linha i com a coluna j (ver Quadro E-1).

Em muitos modelos de redes neurais, a matriz de pesos evolui no tempo de acordo com uma *regra de plasticidade sináptica*, um modelo matemático que governa as modificações das forças sinápticas. Isso é o que frequentemente se chama de *regra de aprendizado*, embora, no sentido estrito, o "aprendizado" seja a expressão do comportamento de uma rede e não de uma única sinapse.

A rede geralmente começa em um estado "virgem" ou *naïve*, ou seja, a matriz de pesos é inicializada com valores aleatórios, definidos ao acaso. A rede é então exposta a uma série de estímulos, cada um dos quais fazendo a matriz de pesos se modificar conforme determinado pela regra do aprendizado. As regras de aprendizado podem assumir muitas formas. Um grande esforço foi dedicado a sua elaboração e à investigação de suas propriedades. A regra hebbiana, por exemplo, é popular em modelos neurobiológicos; com essa regra, as sinapses são modificadas com base na atividade temporalmente contígua dos neurônios pré e pós-sinápticos.

É comum aplicar-se a mesma regra de aprendizado a todas as sinapses (ou, às vezes, a todas as sinapses excitatórias). A despeito dessa uniformidade, a matriz de pesos torna-se heterogênea, pois a regra de aprendizado depende da atividade, e os padrões de atividade em geral não são uniformes ao longo da rede. Assim, redes muito complexas podem ser produzidas empregando-se uma única regra de aprendizado.

Em alguns casos, a vida da rede é separada em fases de treino e de operação. Na fase de treino, as sinapses mudam, enquanto na fase de operação as regras de aprendizado deixam de ser acionadas. Isso é análogo ao desenvolvimento natural, no qual a plasticidade parece particularmente forte em animais jovens. Em outros casos, as regras de aprendizado podem ser desligadas de maneira gradativa. Em situações de aprendizado contínuo (*online learning*), as regras de aprendizado nunca são desativadas, de modo que a rede é sempre capaz de se adaptar a novas situações.

Normalmente, assume-se que a reorganização das redes neurais no encéfalo é um processo descentralizado, no qual as sinapses são modificadas como resultado da interação de neurônios pré e pós-sinápticos, e não em resposta a sinais provindos de alguma autoridade central. A regra hebbiana é um exemplo disso. Uma consequência dessa auto-organização localizada é que uma sinapse de um neurônio pode ser modificada, enquanto outra permanece inalterada. Essa especificidade em geral é observada em experimentos biológicos de plasticidade hebbiana, embora algumas exceções tenham sido registradas.

Além da sinalização no sentido da pré para a pós--sinapse, mensageiros retrógrados como o óxido nítrico podem também desempenhar um papel na plasticidade sináptica (ver Capítulo 11), embora esse papel não tenha sido intensamente investigado nos modelos. Sistemas neuromoduladores difusos também têm efeitos sobre a plasticidade sináptica (ver Capítulo 13), e alguns modelos de redes neurais tentaram incluir interações entre sinais globais de uma fonte central e sinais locais, como fator de modificação sináptica.

As regras de aprendizado por vezes são classificadas como não supervisionadas e supervisionadas. O *aprendizado supervisionado* envolve um "professor" externo, que avalia o desempenho de toda a rede e envia um sinal de erro ou recompensa que, de algum modo, alcança as sinapses. A regra de aprendizado é concebida de modo a produzir modificações sinápticas que melhoram o desempenho da rede, de acordo com a avaliação do professor.

Um dos métodos de aprendizado supervisionado mais populares é conhecido como *retropropagação*. Quando implantado em um perceptron, um sinal de erro propaga-se de volta na rede, começando nos neurônios de saída e movendo-se em direção aos neurônios de entrada. As sinapses são então modificadas com base na atividade neural e no sinal de erro retropropagado.

A retropropagação foi usada por engenheiros para aplicações práticas, como um sistema computacional que reconhece números manuscritos com base em *LeNet*. Contudo, não está claro se a retropropagação é um mecanismo de aprendizado biologicamente plausível, embora seja útil para engenheiros.

Usando regras de *aprendizado não supervisionado*, como a regra hebbiana, a rede aprende a partir de sinais sensoriais, sem um sinal de erro explícito. Essas regras de aprendizado podem ter diversas funções computacionais, como o aprendizado associativo, a descoberta de características úteis dos estímulos, ou a redução da dimensionalidade de estímulos complexos. Elas foram usadas para modelizar a auto-organização de mapas característicos no córtex visual primário durante o desenvolvimento neural (ver Quadro E-3), assim como para o treinamento de redes como o Neocognitron.

desempenho inferior ao humano. Essas aplicações mostram até que ponto se pode forçar o emprego de ideias simples como aquelas que estão incorporadas no perceptron.

Redes neurais, como Neocognitron e LeNet, modelam o sistema visual como um perceptron organizado em uma hierarquia de detectores de características. Esses modelos

propõem uma resposta a uma das questões apresentadas no início deste apêndice: como o evento fisiológico do reconhecimento de um objeto está relacionado ao enorme número de eventos neurais a ele subjacentes? Em um perceptron hierárquico, o reconhecimento de um objeto envolve um número relativamente pequeno de passos sequenciais, cada um dos quais consistindo em um grande número de operações executadas em paralelo. Cada operação é muito simples, executada por um neurônio que é ativado quando seus sinais de entrada sinápticos elevam seu potencial acima do limiar. Os passos sequenciais alternam-se entre seletividade para características complexas e invariância para pequenas distorções dessas características. Os neurônios no final dessa sequência são seletivos para objetos inteiros, ignorando variações em suas aparências. Assim, o reconhecimento de objetos pode ser considerado como uma propriedade emergente da rede, uma que requer a ativação coordenada de muitos neurônios, localizados em muitos passos distintos.

Cinquenta anos após o trabalho pioneiro de Rosenblatt, tem-se bem claro que os perceptrons têm sido importantes para o desenvolvimento de modelos de computação no sistema visual. No estudo da percepção visual, como em outros campos científicos, modelos formais têm se mostrado auxiliares valiosos no trabalho dos cientistas experimentais.

Redes de memória associativa utilizam a plasticidade hebbiana para armazenar e recuperar padrões de atividade neural

A visão de uma face familiar evoca um nome. Um simples odor dispara lembranças vívidas de uma refeição passada e das pessoas que estavam lá. Essas experiências diárias ilustram que fatos e ideias armazenados na memória estão associados uns aos outros. Filósofos e psicólogos têm argumentado que a associação é o princípio básico de toda a atividade mental. Neuroanatomistas têm estudado a forma como os neurônios estão conectados em uma rede de conexões sinápticas. As duas tradições convergem em uma ideia intuitivamente atraente: talvez as conexões sinápticas sejam o substrato material das associações mentais.

Essa ideia tem sido formalizada em diversos modelos de redes neurais para memórias associativas. Uma premissa fundamental nesses modelos é que a informação é transferida de um lado para o outro, ficando entre a atividade neural e as conexões sinápticas. Quando informação nova chega ao encéfalo, ela é inicialmente codificada em um padrão de atividade neural. Se essa informação é armazenada como memória, a atividade neural deixa no encéfalo um traço na forma de conexões sinápticas modificadas. A informação armazenada pode ser evocada quando as conexões modificadas novamente se tornarem ativas. Esse esquema assume que as conexões permanecem estáveis por longos períodos, enquanto a atividade neural é efêmera e representa apenas a experiência imediata.

Hipotetiza-se que a transferência de informação da atividade neural às sinapses ocorra por plasticidade sináptica hebbiana: um aumento de longa duração na eficácia sináptica é induzido quando o neurônio pré-sináptico participa repetidamente nos disparos de seu neurônio pós-sináptico (Quadro E-3). Algumas formas proeminentes de potencialização de longa duração envolvendo o receptor glutamatérgico do tipo NMDA são consideradas hebbianas (ver Capítulo 67). Por sua vez, acredita-se que a transferência da informação das sinapses para atividade neural ocorra por meio de um processo de *completamento de padrões*, no qual a atividade se espalha por um conjunto de neurônios acoplados por alças sinápticas. Essa ideia é explicada em maior detalhe a seguir.

A plasticidade hebbiana pode armazenar padrões de atividade mediante a criação de assembleias celulares

Como poderia a plasticidade hebbiana transferir informação da atividade neural para as sinapses de uma rede neural? Um cenário é ilustrado na Figura E-5, que mostra uma população de neurônios excitatórios, que poderia representar neurônios piramidais do hipocampo ou do neocórtex. É comum imaginar que a plasticidade de Hebb modifique as sinapses entre neurônios piramidais, mas não modifique sinapses envolvendo neurônios inibitórios. De acordo com essa teoria, neurônios inibitórios desempenhariam apenas um papel de apoio no armazenamento e na evocação da memória, ajudando a impedir a superestimulação da rede, ou a evocação "confusa" de memórias múltiplas ao mesmo tempo. Para simplificar, neurônios inibitórios não estão incluídos no modelo na Figura E-5.

No estado inicial dessa rede, não há conexões entre os neurônios (Figura E-5A). Isso não deve ser tomado literalmente. Ele mostra uma situação inicial na qual sinapses existem, mas são todas muito fracas. Supondo-se agora que três neurônios são estimulados por sinapses de fontes fora do circuito (Figura E-5B), essa situação corresponde grosseiramente à ativação de um padrão distribuído de atividade neural no encéfalo, por um estímulo sensorial, como frequentemente é observado em estudos neurofisiológicos. Cada sinapse entre um par de neurônios ativos é, portanto, exposta à atividade pré-sináptica e pós-sináptica coincidente, fortalecendo as sinapses.

Após esse reforço ocorrer, um grupo de três neurônios fortemente acoplados por sinapses excitatórias forma uma *assembleia celular* (*cell assembly*, Figura E-5C). Neurocientistas muitas vezes utilizam esse termo de modo bastante impreciso. Devem-se analisar modelos matemáticos de redes para definições mais precisas, as quais geralmente têm algo a ver com a presença de fortes interações excitatórias mútuas dentro de um grupo de neurônios. A palavra "assembleia" (ou "conjunto") enfatiza que o grupo não existia inicialmente, mas foi construído pelo fortalecimento de sinapses dos neurônios no grupo, o que, por sua vez, foi causado pela ativação simultânea dos neurônios.

Com efeito, a informação no padrão original de atividade é transferida para o padrão de sinapses fortes na assembleia celular. Se as alterações sinápticas persistirem, a informação é mantida mesmo após o padrão original de atividade ter cessado. Pode-se dizer que a rede aprendeu um padrão de atividade armazenando-o em suas sinapses fortalecidas. Em função disso, a assembleia celular pode replicar o padrão original de atividade, como explicado a seguir.

Quadro E-3 Modelos matemáticos de plasticidade hebbiana

Redes de memórias associativas foram desenvolvidas por diversos pesquisadores.[1] Em sua forma moderna, elas têm duas características essenciais. Primeiro, as forças sinápticas são especificadas por um tipo especial de matriz, chamada de *matriz de correlação*. Segundo, os neurônios são não lineares, o que aumenta a capacidade do modelo de realizar a operação de *completamento de padrões*, descrita no texto principal.[2]

Para armazenar um padrão de atividade na memória de longa duração em uma rede não linear, da forma descrita pela Equação E-1 no Quadro E-1, as forças sinápticas devem ser modificadas conforme a regra hebbiana:

$$\Delta W_{ij} \propto x_i x_j \quad \textbf{(E-3)}$$

Essa regra de aprendizado sináptico é hebbiana, pois depende da ativação simultânea do neurônio pós-sináptico *i* e do neurônio pré-sináptico *j* (para neurônios binários, a mudança na Equação E-3 é somente não zero se x_i e x_j forem ambos iguais a 1). Se a Equação E-3 for repetidamente aplicada a padrões de atividade retirados de uma assembleia neuronal (*ensemble*), então W_{ij} torna-se proporcional à *correlação* estatística entre as atividades dos neurônios *i* e *j* (daí o termo *matriz de correlação*).

Uma modificação popular da regra hebbiana básica consiste em substituir a Equação E-3 pela *regra de covariância*:

$$\Delta W_{ij} \propto (x_i - \langle x_i \rangle)(x_j - \langle x_j \rangle) \quad \textbf{(E-4)}$$

em que $\langle x_i \rangle$ é a atividade média do neurônio *i*. Quando isso é aplicado a um conjunto de padrões de atividade, W_{ij} torna-se proporcional à *covariância* estatística entre as atividades dos neurônios *i* e *j*.

O número de padrões que pode ser armazenado em conexões sinápticas é limitado, pois os padrões, no fim, acabam por interferir-se mutuamente (ver Figura E-6). O número máximo que pode ser armazenado é chamado de *capacidade da rede*. Em 1985, Daniel Amit, Hanoch Gutfreund e Haim Sompolinsky introduziram técnicas da física estatística aplicadas a sistemas desordenados para calcular a capacidade da memória de redes neurais. Posteriormente, pesquisadores utilizaram essas técnicas para descobrir que a regra de covariância da Equação E-4 é, em geral, superior à regra hebbiana básica da Equação E-3, pois reduz a interferência entre os padrões e, desse modo, aumenta a capacidade de armazenamento.

Os fisiólogos descobriram que a plasticidade hebbiana pode depender da precisão temporal das espigas pré- e pós-sinápticas. Um exemplo de tal mecanismo é a plasticidade dependente do momento dos disparos (*spike timing-dependent plasticity*) (ver Capítulo 67). Para incorporar essa dependência, modelos mais sofisticados que as Equações E-3 e E-4 foram propostos (ver bibliografia no final do apêndice).

O corpo do texto deste apêndice enfoca o uso da regra de Hebb em modelos de memórias associativas. A regra hebbiana, contudo, também foi utilizada para modelizar o desenvolvimento de mapas retinotópicos em áreas visuais do córtex. Acredita-se também que a plasticidade hebbiana permita que a atividade neuronal influencie o desenvolvimento de padrões e o refinamento de conexões durante o desenvolvimento neural (ver Capítulo 56). Em 1973, Christoph von der Malsburg propôs um modelo de redes neurais para o córtex visual primário, no qual a plasticidade hebbiana é subjacente à auto-organização de mapas de orientação quando o modelo de rede é exposto a estímulos visuais.

Em 1982, Teuvo Kohonen propôs uma simplificação do modelo de von der Malsburg, em um modelo que ficou conhecido como mapa auto-organizador (SOM, de *self-organizing map*). Kohonen mostrou como o SOM funciona como um método geral para mapear o abstrato espaço de alta dimensionalidade de estímulos em uma representação neural de baixa dimensionalidade, como em uma lâmina de tecido cortical. A regra de aprendizado de Kohonen fazia neurônios vizinhos na rede desenvolverem preferência por estímulos similares. Isso produzia um mapa de baixa dimensionalidade do espaço de estímulos com base em semelhanças entre sinais sensoriais de entrada.

[1] Ver J.A. Anderson e E. Rosenfeld, *Neurocomputing: Foundations of Research*, 1988, IT Press.

[2] Essas duas propriedades foram inicialmente combinadas em redes de memórias associativas por Shun-ichi Amari e Kaoru Nakano, trabalhando independentemente, em 1972.

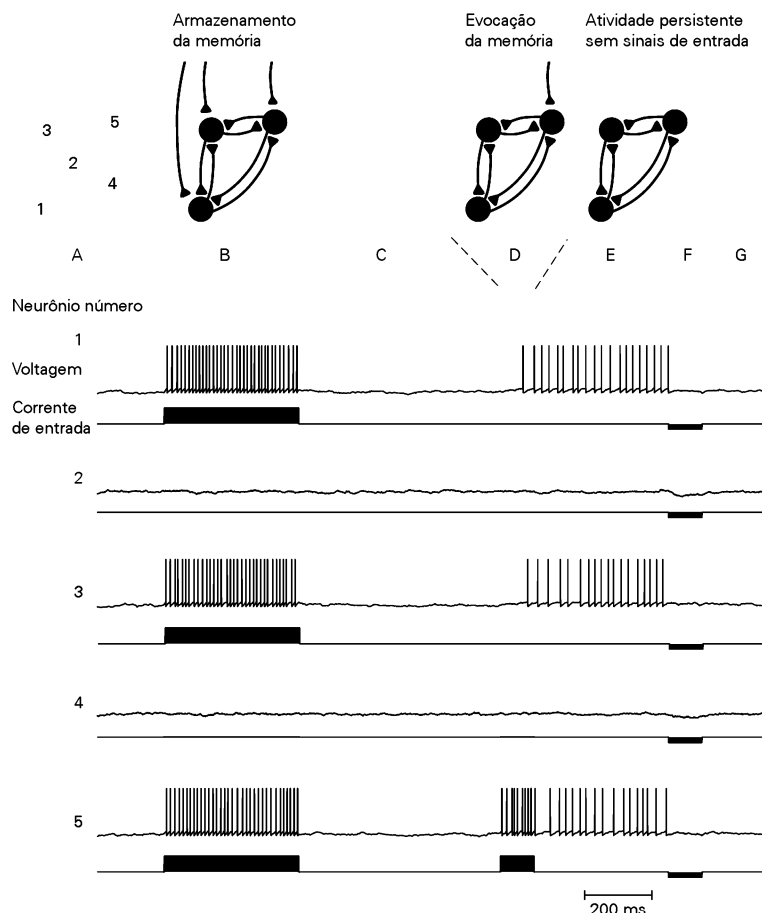
Assembleias celulares podem completar padrões de atividade

Se os sinais de entrada estão limitados a um neurônio no conjunto de três células, o neurônio começa a gerar potenciais de ação (Figura E-5D). Embora os sinais de entrada externos aos outros dois neurônios não mudem, eles também se tornam ativos após uma curta latência, pois são estimulados em função dos sinais sinápticos de entrada vindos do primeiro neurônio. Esse espalhamento da ativação de um neurônio para os outros dois é um exemplo de *completamento de padrão* (*pattern completion*). Pesquisadores têm utilizado a mesma ideia para redes muito grandes.

Acredita-se que esse processo neural seja responsável pelo fenômeno psicológico da evocação da memória. Considerando-se o exemplo de ver um amigo e lembrar-se de seu nome e ocupação, essas informações parciais disparam a evocação de mais informações, com base no completamento de um padrão de atividade neural.

Na simulação da Figura E-5, a estimulação de qualquer um dos três neurônios resultaria no completamento de todo o padrão. Trata-se de um tipo de simetria, que é análogo ao modo pelo qual a evocação da memória pode ser simétrica; é igualmente possível que uma face evoque a lembrança de um nome e vice-versa. O completamento de padrões simétricos é possível para uma assembleia celular devido à falta de direcionalidade de sua conectividade. A atividade pode espalhar-se em qualquer direção dentro de uma assembleia celular, exceto que a atividade da última camada não pode se espalhar de volta ao resto da rede.

Na região CA3 do hipocampo, uma área do encéfalo que tem sido implicada na memória episódica (ver Capítulo 65), neurônios piramidais estabelecem sinapses, umas sobre as

Figura E-5 Memórias associativas e atividade persistente em uma rede de neurônios-modelo. Simulações numéricas foram realizadas utilizando-se o neurônio-modelo do tipo integra e dispara com vazamento, descrito no Apêndice F. Esse neurônio-modelo gera os tempos de disparo das espigas, mas não a forma detalhada dos potenciais de ação.
A. As conexões sinápticas entre cinco neurônios são inicialmente muito fracas ou inexistentes, não estando representadas. Os neurônios 1, 3 e 5 estão prestes a ser ativados por estímulos externos.
B. A corrente de entrada ativa os três neurônios e a plasticidade hebbiana fortalece as conexões sinápticas entre os neurônios, uma forma de armazenamento de memória associativa.
C. Quando a corrente de entrada cessa, a atividade neuronal também cessa. O fortalecimento hebbiano das conexões ocorre durante esse intervalo após certo tempo.
D. A corrente de entrada estimula apenas um dos três neurônios originais, mas as conexões excitatórias completam o padrão inteiro. Todos os três neurônios do padrão ficam ativados.
E. Mesmo após a corrente de entrada ter terminado, os neurônios permanecem persistentemente ativos.
F. Um sinal de entrada inibitório não seletivo para todos os neurônios (circuito não mostrado) extingue o padrão de atividade persistente.
G. O circuito retorna a um estado quiescente.

outras, de modo recorrente, e plasticidade hebbiana é observada nessas sinapses. Portanto, CA3 parece um bom candidato para uma rede contendo assembleias celulares, como muitos teóricos especularam no passado. A hipótese de que a plasticidade sináptica de Hebb armazene memórias como assembleias celulares com sinapses fortalecidas em CA3 foi investigada em estudos de células de lugar no hipocampo de roedores; acredita-se que as conexões entre essas células armazenem memórias espaciais (ver Capítulo 67). Susumu Tonegawa e colaboradores criaram um camundongo mutante no qual uma subunidade do receptor glutamatérgico do tipo NMDA foi deletada dos neurônios piramidais em CA3. A potencialização de longa duração foi prejudicada nessas sinapses, apoiando a ideia de que o receptor de NMDA é crucial para a plasticidade sináptica de Hebb. É interessante observar que camundongos mutantes ainda são capazes de formar memórias espaciais, mas têm dificuldade em evocá-las se alguma das dicas espaciais originais estiver faltando. Tonegawa e colaboradores interpretaram esse déficit na evocação como um prejuízo no completamento de padrões e o atribuíram a um impedimento na formação de assembleias celulares em CA3.

Assembleias celulares podem manter padrões de atividade persistentes

Até este ponto, a discussão a respeito do armazenamento da memória em conexões sinápticas teve como foco a memória de longa duração. A evocação de uma memória de longa duração ocorre pela reativação de um padrão de atividade prévio, disparada pela ativação de um subconjunto do padrão. Uma vez que o padrão de atividade tenha sido reativado, ele pode persistir mesmo após o estímulo extrínseco ter terminado, pois os neurônios excitam uns aos outros por suas conexões excitatórias mútuas.

Essa atividade persistente poderia também funcionar como um traço de memória de curta duração do sinal de entrada que a originou. Essa memória de curto prazo geralmente é considerada distinta da memória de longa duração. Por exemplo, o famoso paciente H. M. perdeu sua capacidade de armazenar novas memórias de longa duração, mas tinha intacta sua memória de curta duração, evidência de que essas funções são distintas (ver Capítulo 65).

Um exemplo clássico da memória de curta duração é a memorização temporária de um número de telefone por uns poucos segundos após lê-lo ou ouvi-lo.* Após discar o número de telefone, a informação é rapidamente perdida da memória. Se o número for muito longo, como quando se faz uma ligação internacional, pode ser difícil retê-lo, mesmo por uns poucos segundos. Como esse exemplo ilustra,

* N. de T. Aqui podem haver divergências entre diferentes autores, pois essa memória de esvanecimento muito rápido – segundos, em geral – costuma ser chamada de "memória de trabalho". A "memória de curto prazo" seria aquela que dura vários minutos, mas que não chega a persistir além de umas poucas horas (se persistisse, seria "de longa duração").

memórias de curta duração duram por um tempo muito curto e contêm informação limitada. Em contraste, memórias de longa duração podem durar a vida inteira e o encéfalo humano parece ter capacidade praticamente ilimitada para elas.

Como descrito no Capítulo 67, semelhante atividade persistente de curto prazo foi observada no encéfalo de primatas durante o desempenho de tarefas de amostragem coincidente com retardo (*delayed matching to sample*), que são elaboradas para testar memórias de curta duração. Por exemplo, em uma tentativa, um macaco vê uma imagem (a "amostra") em um monitor; a seguir, vê uma tela branca durante um breve intervalo (o "retardo") e, por fim, vê outra imagem. O macaco é treinado para indicar se a segunda imagem coincide com a primeira. No córtex visual primário, observa-se atividade neural apenas quando as imagens são apresentadas. Porém, em áreas corticais superiores, como os córtices inferotemporal e pré-frontal, observa-se atividade persistente também durante o intervalo entre as imagens (ver Figura 28-11). Obtendo registros em muitos neurônios durante esse período de retardo, neurofisiologistas observaram padrões de atividade distintos correspondendo a diferentes imagens amostradas, sugerindo que esses padrões codificam informação sobre as imagens previamente vistas.

Em suma, o conceito de assembleia celular tem sido utilizado para explicar memórias tanto de longa quanto de curta duração. De acordo com esse conceito, uma memória de longa duração é armazenada na forma de conexões fortalecidas entre neurônios de uma assembleia celular, enquanto uma memória de curta duração seria mantida pela atividade persistente de neurônios de uma assembleia celular. Ainda não se sabe se essa concepção é correta, e alguns de seus aspectos problemáticos serão notados posteriormente. Deve-se também observar que nem todas as redes de memória associativa dependem de atividade persistente. Por exemplo, na rede da Figura E-5, alguns parâmetros numéricos poderiam ser modificados para que o completamento do padrão ocorresse durante a apresentação do estímulo, mas não após seu desaparecimento.

A interferência entre memórias limita a capacidade

A Figura E-5 ilustra o armazenamento e a evocação de um único padrão de atividade. Contudo, uma única rede é capaz de efetivamente armazenar múltiplos padrões. Se modificações sinápticas hebbianas armazenam múltiplos padrões, muitas assembleias celulares são criadas. Um padrão armazenado pode ser evocado pela estimulação de alguns dos neurônios da assembleia celular correspondente, levando ao completamento do todo o padrão de atividade.

A capacidade de armazenamento de uma rede, no entanto, não é infinita. Se as assembleias celulares forem completamente não superponíveis (i.e., não compartilham qualquer neurônio), elas não interferirão umas com as outras (Figura E-6A); nesse caso, o número de padrões que podem ser armazenados será igual ao número total de neurônios na rede dividido pelo tamanho de uma assembleia celular.

Uma maior capacidade de armazenamento pode ser alcançada se as assembleias celulares se superpuserem (compartilhando neurônios). Contudo, sobreposição significa possibilidade de interferência (Figura E-6B). A interferência pode levar à corrupção de memórias, de modo que os padrões de atividade expressos pela rede se desviam

A

B

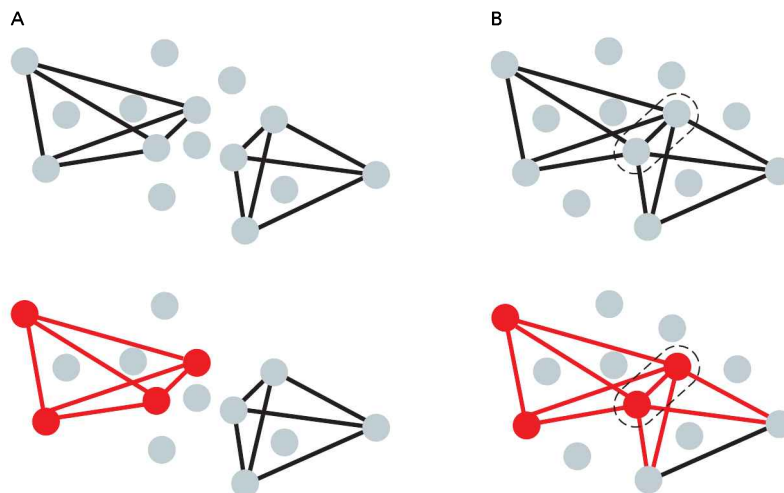



Figura E-6 Potencial de interferência entre redes de memórias associativas superponíveis. Cada elo no diagrama representa um par bidirecional de sinapses excitatórias.

A. Duas assembleias celulares não sobreponíveis. Cada conjunto é um grupo de neurônios completamente acoplado por fortes sinapses excitatórias. Uma vez que os conjuntos não compartilham neurônios nem sinapses, eles são completamente independentes. Uma única assembleia celular pode ser ativada (em **vermelho**), ou ambas as assembleias podem ser ativadas simultaneamente (não mostrado).

B. Duas assembleias celulares sobreponíveis. Uma vez que alguns neurônios estão envolvidos em ambas as assembleias (**linha tracejada**), há potencial para interferência. A ativação de uma assembleia celular pode potencialmente espalhar-se para o outro grupamento (**desenho inferior**). Isso pode ser prevenido. Se o limiar para a ativação neuronal for alto o suficiente, os neurônios que pertencem exclusivamente à segunda assembleia continuarão abaixo do limiar. Por sua vez, se o limiar for baixo, então será impossível ativar uma única assembleia celular sem ativar a outra (não mostrado).

dos padrões originais armazenados mediante a plasticidade hebbiana. Ao se tentar armazenar muitos padrões na rede, a interferência se tornará, por fim, catastrófica – e os padrões armazenados desaparecerão completamente. Portanto, efeitos da interferência limitam a capacidade de armazenamento da rede, algo que os teóricos matemáticos vêm estudando em detalhe.

Alças sinápticas podem permitir múltiplos estados estáveis

Para descrever como uma assembleia celular pode manter diferentes tipos de padrões de atividade, será empregado o conceito de *multiestabilidade*, um termo da teoria de sistemas dinâmicos.

Na Figura E-5, o circuito está ativo durante o intervalo E, mas quieto durante o intervalo G. Durante os estados quiescente e ativo, não há sinais de entrada externos, mas, mesmo assim, o circuito possui dois padrões de disparo muito diferentes. Desse modo, a rede possui dois estados estáveis possíveis (ativo e inativo) para um único sinal de entrada, um fenômeno conhecido como *biestabilidade*. As correntes transitórias no intervalo F na Figura E-5 deslocam o circuito de um estado estável para outro.

Uma rede com múltiplas assembleias celulares é dita *multiestável*, pois a ativação de qualquer assembleia celular produz um estado estável distinto da rede. Quando um sistema multiestável está em estado estacionário, esse estado depende dos sinais de entrada passados e presentes. Essa dependência do passado explica por que os sinais de entrada transitórios na Figura E-5 podem ter um efeito duradouro sobre a atividade.

A multiestabilidade é causada pela conectividade das assembleias celulares. De modo mais geral, as redes que contêm alças sinápticas (uma assembleia celular é um caso especial disso) podem ter múltiplos estados estáveis. Em contraste, um perceptron é um tipo de rede que não possui alças internas e, portanto, não exibe multiestabilidade. Uma rede com múltiplos estados estáveis frequentemente é chamada de *rede atratora neural*, utilizando-se uma nomenclatura oriunda da teoria dos sistemas dinâmicos.[5] Um estado estacionário estável é chamado de atrator da dinâmica, pois trajetórias dinâmicas – a evolução temporal da atividade da rede – que começam a partir de condições iniciais similares convergirão (serão "atraídas") para o estado estável.

[5] Alguns autores aplicam o termo *rede atratora* de modo mais amplo para qualquer rede recorrente, enquanto outros restringem a aplicação desse termo a redes recorrentes multiestáveis.

Redes simétricas minimizam funções do tipo energia

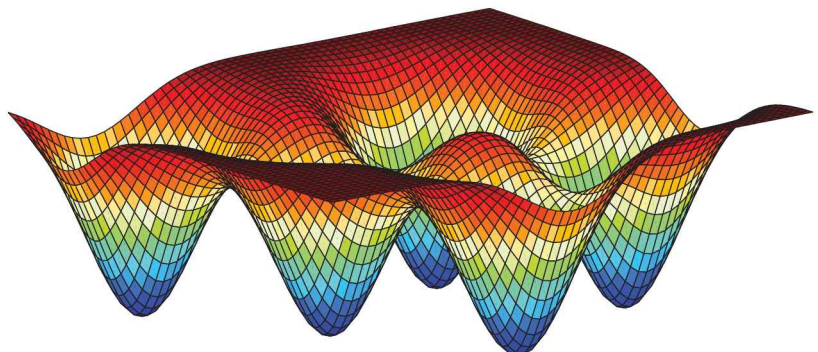
Uma maior compreensão acerca da multiestabilidade pode ser obtida a partir de uma analogia física. Se a superfície curva mostrada na Figura E-7 for escorregadia, um objeto pequeno colocado sobre a superfície deslizará para baixo, chegando, por fim, a uma posição de repouso próxima ao fundo de um vale, supondo-se que exista alguma fricção que amorteça o movimento. O objeto poderia terminar em qualquer um dos vales, dependendo de seu ponto de partida. Portanto, a dinâmica do objeto é multiestável.

O movimento do objeto pode ser compreendido empregando-se o conceito físico de energia. Uma vez que a energia potencial gravitacional do objeto é uma função linear de sua altura, a superfície pode ser considerada como um gráfico de energia *versus* localização no plano horizontal. O objeto comporta-se como se seu "objetivo" fosse minimizar sua própria energia potencial, no sentido de que seu movimento "para baixo" faz a energia potencial diminuir até que um valor mínimo seja alcançado. Os múltiplos estados estáveis correspondem aos vários mínimos de energia.

Em um influente artigo publicado em 1982, John Hopfield construiu uma função matemática que atribuia um valor numérico a qualquer padrão de atividade em um modelo de rede neural. Ele demonstrou matematicamente que esse número certamente diminui à medida que a atividade da rede evolui com o tempo, até que um estado estável seja alcançado. Devido a essa propriedade, a função de Hopfield representa a "energia da rede", o que foi chamado de *função energia*.[6] A energia da rede é análoga à altura do objeto que desliza na Figura E-7, e a atividade da rede é análoga à localização horizontal desse objeto. Naturalmente, a Figura E-7 é uma representação "empobrecida" de uma função energia da rede, pois o padrão de atividade de uma rede com *n* neurônios é um vetor n-dimensional, não uma localização bidimensional em um plano horizontal.

Como um caso especial, Hopfield aplicou a função energia para estudar as redes de memórias associativas,

[6] Deve-se enfatizar que essa é uma analogia, que a "função energia" é distinta de "energia" em seu verdadeiro sentido físico. Um mínimo da função energia na rede poderia, de fato, corresponder a um padrão de atividade no qual os neurônios estão disparando em altas frequências e usando grandes quantidades de energia.

Figura E-7 Múltiplos estados estáveis podem ser representados como mínimos de uma função do tipo energia. A dinâmica de um sistema dinâmico multiestável pode ser visualizada como uma "descida" em uma paisagem de energia com múltiplos vales. Em um modelo de rede neural, essa paisagem representaria o espaço de todos os padrões de atividade potenciais, e os vales seriam os "atratores" (i.e., os padrões que são estáveis e "atraem" a atividade). Tais atratores poderiam representar memórias ou, mais geralmente, soluções para certos problemas computacionais.

mostrando que o processo de evocação da memória mediante o completamento de um padrão (Figura E-5) é análogo a um objeto deslizando "para baixo" em uma paisagem energética (Figura E-7).

A construção de Hopfield da função energia exigia que as interações entre os neurônios fossem simétricas: qualquer conexão de um neurônio com outro é espelhada por outra conexão de igual força, mas sentido oposto. Esse é o caso, por exemplo, das assembleias celulares da Figura E-5. Embora uma simetria perfeita de interações não seja biologicamente plausível, uma simetria aproximada poderia ser uma propriedade de algumas redes neurais biológicas, de modo que as redes de Hopfield poderiam ser consideradas como uma idealização daquelas redes.

Em 1986, Hopfield e David Tank observaram que uma rede neural com uma função energia podia ser utilizada para realizar um tipo de computação conhecido como *otimização*. Muitos problemas interessantes em ciência da computação podem ser formulados como a otimização de algum tipo de função. Por exemplo, no *problema do caixeiro-viajante*, um vendedor gostaria de encontrar o caminho mais curto que lhe permitisse visitar múltiplas cidades e retornar a seu ponto de partida. Nesse problema, a função a ser otimizada é o comprimento da rota. Hopfield e Tank mostraram como construir uma rede que encontra soluções para o problema do caixeiro-viajante. A energia de sua rede é igual à distância a percorrer, que está codificada pela atividade da rede. Uma vez que a rede convergisse para um mínimo de energia, ela buscaria efetivamente uma solução ótima para esse clássico problema computacional.

Essa abordagem geral foi aplicada por muitos outros pesquisadores para construir redes neurais que resolviam uma variedade de problemas de otimização. A abordagem de Hopfield-Tank pode ser vista como uma extensão da assembleia celular, definindo um método mais geral de codificação de problemas computacionais em conexões de uma rede recorrente, o que soluciona o problema pela mera convergência a um estado estacionário.

A plasticidade hebbiana pode criar vias sinápticas sequenciais

Nas simulações mostradas na Figura E-5, supõe-se que as sinapses entre pares de neurônios sejam fortalecidas quando os dois neurônios estão simultaneamente ativos. Se a sinalização flui em ambas as direções entre os neurônios, as sinapses serão fortalecidas em ambas as direções, preservando a simetria das interações entre os neurônios.

Entretanto, Hebb na verdade argumentara que uma sinapse é fortalecida quando o neurônio pré-sináptico for ativado imediatamente antes da ativação do neurônio pós-sináptico (a atividade nas células pré-sinápticas leva a um potencial excitatório pós-sináptico, que contribui para disparar o potencial de ação pós-sináptico). A plasticidade hebbiana, que depende da ordem temporal, foi observada na plasticidade dependente do padrão temporal de disparos em espiga (*spike timing*; ver Capítulo 67). A assimetria temporal dessa regra de aprendizado pode levar a conectividades sinápticas que são assimétricas, em oposição àquelas mostradas na Figura E-5.

Tal simetria na conectividade poderia ser apropriada para o armazenamento e a evocação de sequências motoras, necessárias para habilidades como tocar um instrumento musical, que consistem em passos temporalmente estruturados. Sequências motoras são supostamente criadas pela ativação sequencial de grupos de neurônios. Pode-se imaginar que uma sequência seja armazenada em uma rede fornecendo sinais extrínsecos que ativem neurônios em determinada ordem. A plasticidade hebbiana produziria um conjunto de conexões fortalecidas, organizadas como o perceptron da Figura E-1. Posteriormente, a sequência poderia ser evocada pela ativação do primeiro grupo de neurônios, que, por sua vez, ativaria o segundo grupo, e assim por diante. A rede geraria a sequência que havia sido armazenada por um sinal de entrada extrínseco. Esse seria mais um exemplo de completamento de padrão, um no qual o padrão é antes uma sequência temporal que um estado estável, como mostrado na Figura E-5.

Nesse exemplo hipotético, todas as conexões fortes apontam na mesma direção, de modo que as interações na rede são assimétricas. Devido a essa assimetria, a rede é incapaz de gerar a mesma sequência na ordem inversa. Isso é consistente com o fato de que muitas sequências motoras nas quais se está bem treinado são, apesar disso, difíceis de ser executadas na ordem inversa.

Parece plausível supor que conexões simétricas e assimétricas seriam aspectos-chave no armazenamento de diferentes tipos de associações. A memória de um número de telefone é sequencial e assimétrica; lembrar o número na ordem correta é muito mais fácil que tentar lembrá-lo na ordem inversa. Outros tipos de associação, porém, são mais simétricos: uma face pode evocar um nome com a mesma facilidade com que um nome evoca uma face.

Em redes de memória associativa, memórias de longa duração são armazenadas por meio de modificações bastante duradouras da força das conexões sinápticas. Contudo, tal potencialização de longa duração no estilo hebbiano é apenas um tipo de modificação que as sinapses biológicas podem sofrer (ver Capítulo 67). A força das conexões sinápticas biológicas pode mudar de forma mais transitória. Diversos tipos de modificações transitórias – facilitação de curta duração, depressão de curta duração, "intensificação" (*augmentation*) neural, e assim por diante – foram classificados em função de suas escalas temporais e outras propriedades. É natural especular que tais formas diferentes de alteração sináptica poderiam ser usadas pelo encéfalo para um amplo espectro de processos de memória em diferentes escalas temporais. Desse ponto de vista, a simples distinção entre memórias de curto e longo prazo parece mesmo muito simplista.

Anteriormente, foi explicado que uma assembleia celular pode servir como substrato de memórias tanto de curta quanto de longa duração. Isso significa, então, que somente é possível manter memórias de curta duração de itens já devidamente armazenados na forma de memórias de longa duração? A experiência diária sugere ser possível manter brevemente a memória de curta duração* de um número de telefone que nunca foi visto antes, para o qual

* N. de T. Ver nota 6.

não há qualquer memória de longa duração. Esse ponto talvez pudesse ser resolvido se, como sugerido anteriormente, a distinção aguda entre memórias de curta e de longa duração fosse substituída por um espectro de processos de memória com diferentes escalas temporais.

Como observado na introdução, a ideia de que atividade persistente seja mantida por assembleias celulares ou, de modo mais geral, por alças sinápticas existe desde Hebb e Lorente de Nó. Muitos pesquisadores elaboraram simulações detalhadas e realistas com base nessa ideia, simulações que são mais convincentes que aquela, mais simples, mostrada na Figura E-5. Mais difícil, contudo, parece ser demonstrar-se empiricamente que um exemplo específico de atividade encefálica persistente é causado por alças sinápticas. Atividade persistente pode também surgir como uma propriedade intrínseca da biofísica de neurônios individuais, e não se constituir em uma propriedade emergente das redes. Desse modo, os mecanismos biológicos das atividades persistentes seguem sendo controversos.

Visão geral

Perceptrons e redes de memórias associativas são dois tipos históricos de modelos de redes neurais ainda hoje utilizados. Um perceptron é uma rede em camadas, sem alças sinápticas. Suas camadas representam passos sequenciais de uma computação, onde cada camada pode ser considerada como uma multiplicidade de operações realizadas em paralelo. O sistema visual foi modelado como um perceptron no qual os neurônios são detectores de características e se organizam de forma hierárquica. De acordo com esse modelo hierárquico do perceptron, o reconhecimento visual de um objeto seria um processo sequencial no qual cada passo consiste em muitos eventos de detecção de características executados em paralelo.

Uma vez que os perceptrons não apresentam alças sinápticas, seus comportamentos dinâmicos são relativamente simples. Entretanto, a dinâmica do encéfalo pode desenvolver-se de modos que estejam dissociados de estímulos sensoriais imediatos ou de ações motoras. Essas dinâmicas intrínsecas provavelmente dependam de alças na conectividade sináptica do encéfalo. Acredita-se que a plasticidade hebbiana produza assembleias celulares que contêm alças sinápticas. Essas alças podem conferir a propriedade da multiestabilidade a uma rede neural e também conduzir a padrões de atividade persistentes que se assemelhem àqueles observados em experimentos neurofisiológicos de memória de curta duração. Por fim, redes neurais simétricas, que contêm alças sinápticas, têm sido utilizadas para resolver problemas de otimização, podendo ser consideradas como uma classe geral de dispositivos computacionais.

Embora décadas tenham se passado desde que os perceptrons e as redes de memórias associativas foram inventados, ainda não está claro quão bem esses modelos explicam a percepção visual e o armazenamento e a evocação de memórias. Uma vez que estão entre os mais profundos e complexos problemas das neurociências, talvez não seja surpreendente o fato de que o teste experimental desses modelos seja tão difícil. Contudo, devido ao rápido progresso atual no desenvolvimento de novos métodos experimentais, é concebível que os modelos de redes neurais acabarão eventualmente tendo um papel tão central nas *neurociências de sistemas* (*systems neurosciences*) quanto o modelo de Hodgkin-Huxley do potencial de ação teve na história da neurofisiologia celular.

Sebastian Seung
Rafael Yuste

Leituras selecionadas

Anderson JA, Pellionisz A, Rosenfeld E. 1990. *Neurocomputing 2: Directions of Research*. Cambridge, MA: MIT Press.

Anderson JA, Rosenfeld E. 1988. *Neurocomputing: Foundations of Research*. Cambridge, MA: MIT Press.

Churchland PS, Sejnowski TJ. 1992. *The Computational Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Dayan P, Abbott LF. 2001. *Theoretical Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press.

Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.

Hopfield JJ, Tank DW. 1986. Computing with neural circuits: a model. Science 233:625–633.

McClelland JL, Rumelhart DE. 1986. *Parallel Distributed Processing, Vol. 2: Psychological and Biological Models*. Cambridge, MA: MIT Press.

Minsky ML. 1967. *Computation: Finite and Infinite Machines*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Rolls ET, Treves A. 1998. *Neural Networks and Brain Function*. New York: Oxford Univ. Press.

Rumelhart DE, McClelland JL. 1986. *Parallel Distributed Processing, Vol. 1: Explorations in the Microstructure of Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.

Trappenberg TP. 2002. *Fundamentals of Computational Neuroscience*. New York: Oxford Univ. Press.

Referências

Abbott LF, Nelson SB. 2000. Synaptic plasticity: taming the beast. Nat Neurosci 3:1178–1183.

Amari S-I. 1972. Learning patterns and pattern sequences by self-organizing nets of threshold elements. IEEE Trans Comput C-21:1197–1206.

Amit DJ, Gutfreund H, Sompolinsky H. 1985. Spin-glass models of neural networks. Phys Rev A32:1007–1018.

Bain A. 1873. *Mind and Body: The Theories of Their Relation*. New York: Appleton.

Ben-Yishai R, Bar-Or RL, Sompolinsky H. 1995. Theory of orientation tuning in visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 92:3844–3848.

Bonhoeffer T, Staiger V, Aertsen A. 1989. Synaptic plasticity in rat hippocampal slice cultures: local "Hebbian" conjunction of pre- and postsynaptic stimulation leads to distributed synaptic enhancement. Proc Natl Acad Sci U S A 86:8113–8117.

Cohen MA, Grossberg S. 1983. Absolute stability of global pattern formation and parallel memory storage by competitive neural networks. IEEE Trans Syst Man Cybern SMC 13:815–826.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cerebr Cortex 1:1–47.

Ferster D, Miller KD. 2000. Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. Annu Rev Neurosci 23:441–471.

Fukushima KM. 1980. Neocognitron: a self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. Biol Cybern 36:193–202.

Griniasty M, Tsodyks MV, Amit DJ. 1993. Conversion of temporal correlations between stimuli to spatial correlations between attractors. Neural Comput 5:1–17.

Hopfield JJ. 1982. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. Proc Natl Acad Sci U S A 79:2554–2558.

Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol 160:106–154.
Kohonen T. 1989. *Self-organization and Associative Memory*. Berlin: Springer-Verlag.
LeCun Y, Boser B, Denker JS, Henderson D, Howard RE, Hubbard W, Jackel LD. 1989. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. Neural Comput 1:541–551.
Leutgeb S, Leutgeb JK, Moser MB, Moser EI. 2005. Place cells, spatial maps and the population code for memory. Curr Opin Neurobiol 15:738–746.
Lorente de Nó R. 1938. Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. J Neurophysiol 1:207–244.
Major G, Tank DW. 2004. Persistent neural activity: prevalence and mechanisms. Curr Opin Neurobiol 14:675–684.
McNaughton BL. 1996. Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. J Exp Biol 199:173–185.
Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA, Watanabe M, Yeckel MF, Sun LD, Kato A, et al. 2002. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. Science 297:211–218.
Riesenhuber M, Poggio T. 1999. Hierarchical models of object recognition in cortex. Nat Neurosci 2:1019–1025.
Shapley R, Hawken M, Ringach DL. 2003. Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition. Neuron 38:689–699.
Somers D, Nelson SB, Sur M. 1995. An emergent model of orientation selectivity in cat visual cortical simple cells. J Neurosci 15:5448–5465.
Tsodyks M, Feigelman M. 1988. Enhanced storage capacity in neural networks with low level of activity. Europhys Lett 6:101–105.

Apêndice F

Abordagens teóricas em neurociências: exemplos de neurônios individuais a redes

Modelos de neurônios individuais permitem o estudo da integração de sinais de entrada sinápticos e condutâncias intrínsecas

- Neurônios possuem um agudo limiar de sensibilidade ao número e à sincronia de sinais sinápticos de entrada em condições de repouso similares às *in vitro*
- Neurônios mostram sensibilidade graduada ao número e à sincronia de sinais sinápticos de entrada em condições com ruído de fundo semelhante ao *in vivo*
- Mensagens neuronais dependem da atividade intrínseca e de sinais extrínsecos

Modelos de redes permitem compreender a dinâmica coletiva dos neurônios

- Redes balanceadas de neurônios ativos podem gerar a atividade de ruído de fundo observada *in vivo*
- Redes proativas e redes recorrentes podem amplificar ou integrar sinais de entrada com dinâmicas distintas
- Redes recorrentes equilibradas podem comportar-se como redes proativas
- Efeitos paradoxais em redes recorrentes balanceadas podem ajudar a explicar a supressão da periferia no córtex visual
- Redes recorrentes podem modelar a tomada de decisão

De um modo ou de outro, todos os pesquisadores constroem modelos. O papel da teoria é desenvolver, refinar e investigar esses modelos para descobrir novas possibilidades e fazer novas predições. A neurociência teórica (ou computacional) utiliza métodos matemáticos ou computacionais no estudo dos sistemas neurais.

A definição de modelos de sistemas neurais em termos matemáticos assegura que os modelos sejam autoconsistentes, com conjeturas e limitações claramente definidas. A formulação de modelos matemáticos também permite a aplicação de técnicas matemáticas e físicas poderosas, assim como o uso da extraordinária capacidade dos computadores modernos para compreender o comportamento modelado. Isso permite que implicações dos modelos sejam completamente investigadas, revelando características surpreendentes e não intuitivas.

O que torna bom um modelo? Claramente, ele deve ter como base a realidade biológica, mas o modelamento necessariamente envolve uma abstração dessa realidade. É importante observar que um modelo mais detalhado não é necessariamente melhor. Um modelo simples que permita pensar mais claramente acerca de um fenômeno é mais poderoso que um modelo com conjeturas e mecanismos subjacentes que acabam obscurecidos por sua complexidade. O propósito da modelagem é iluminar, e o teste final de um modelo não é simplesmente sua possibilidade de fazer previsões que possam ser testadas de modo experimental, mas sua capacidade de levar a uma melhor compreensão do fenômeno. Não importa quão detalhado ele seja, não há modelo que possa captar todos os aspectos do fenômeno que está sendo estudado. Como disse o neurocientista teórico Idan Segev, tomando emprestada uma descrição da arte feita por Picasso, *um modelo é a mentira que revela a verdade.*

O Apêndice E introduziu duas ideias centrais na neurociência teórica: o perceptron e o atrator. Neste apêndice, é ampliada a discussão da neurociência teórica levando em conta os efeitos dos sinais de entrada sinápticos sobre modelos neuronais que produzam potenciais de ação, mostrando como excitação e inibição podem interagir em modelos de redes produzindo efeitos interessantes e não intuitivos, e apresentando um modelo de tomada de decisão. Esses exemplos visam transmitir a percepção de como se realiza a investigação na neurociência teórica e como ela pode esclarecer os tipos de computação que neurônios e redes de neurônios são capazes de executar.

Modelos de neurônios individuais permitem o estudo da integração de sinais de entrada sinápticos e condutâncias intrínsecas

Modelos de neurônios individuais incluem algumas das simulações mais detalhadas, acuradas e complexas realizadas no campo da neurociência teórica. Eles são utilizados para revelar como as diferentes condutâncias ativadas por ligantes e dependentes de voltagem expressas por um neurônio interagem para gerar padrões de atividade que vão desde disparos transitórios e sustentados até a produção de oscilações subliminares e salvas de potenciais de ação. Uma vez que as condutâncias de membrana são não lineares, suas interações mútuas podem ser complexas. Estudos usando modelos permitem que essas interações sejam mapeadas e compreendidas.

Outro foco importante dos modelos de neurônios individuais é compreender as consequências funcionais da complexa e bela morfologia dos neurônios. Um dos objetivos desse trabalho é compreender como a localização específica de uma sinapse ou um grupo de sinapses na arborização dendrítica, interagindo com condutâncias dependentes de voltagem nos dendritos, afeta a eficácia das sinapses, levando um neurônio a disparar. A plasticidade sináptica também é um alvo importante da modelagem dinamicamente detalhada dos neurônios. A esse respeito, são de especial interesse os potenciais de ação retropropagantes, que informam a sinapse acerca do padrão temporal dos potenciais de ação somáticos. Esse trabalho e, naturalmente, sua contraparte experimental revelaram os papéis da somação não linear, do impulsionamento subliminar e dos disparos dendríticos na integração dos sinais de entrada ao longo do dendrito.

Estudos com modelos de neurônios individuais também são valiosos para a compreensão dos efeitos dos padrões complexos dos sinais de entrada somáticos sobre a atividade neuronal. Em um aparato experimental, é difícil controlar com precisão grandes números de sinais de entrada sinápticos de modo a realizar estudos análogos. Os neurônios com frequência são estudados em fatias de tecido razoavelmente inativas ou em culturas de células isoladas. Experimentos *in vitro* podem mostrar como determinado neurônio responde à ativação de uma ou poucas sinapses (p. ex., a partir de registros pareados) ou à ativação sincrônica de muitas sinapses (pela estimulação extracelular). O estudo de neurônios com sinais de entrada sinápticos controlados é ideal para investigar suas características eletrofisiológicas básicas, mas não para compreender como eles operam *in vivo*. Em geral, deseja-se saber como o neurônio reage aos complexos padrões de entrada que recebe de milhares de fibras aferentes em um animal vivo. Estudos teóricos permitem uma ponte sobre a lacuna entre o que se sabe a partir de protocolos experimentais reducionistas e o que se precisa saber para compreender o funcionamento dos circuitos neurais: as propriedades de resposta de neurônios em seu ambiente natural.

O Apêndice E considerou um modelo de neurônio no qual potenciais de ação pré-sinápticos sincrônicos são contados e comparados com um limiar para determinar o sinal de saída. Nesta seção, é examinado como a grande quantidade de sinais de entrada sinápticos constantes *in vivo* modifica esse quadro focando nos efeitos da sincronização e na precisão temporal dos sinais de entrada pré-sinápticos sobre a resposta de um neurônio. Os potenciais de ação também são conhecidos como *espigas*, sendo utilizados aqui os dois termos como sinônimos.

O papel da sincronização de espigas na codificação e na sinalização neural será ativamente discutido. A sincronização foi proposta como um mecanismo pelo qual a atenção pode aumentar sinais de interesse particular, com base na observação de que potenciais de ação sincrônicos estimulam um neurônio mais fortemente que o mesmo número de potenciais de ação espalhados no tempo. Contudo, é improvável que todos os sinais de entrada para um neurônio estejam sincronizados. Em vez disso, supõe-se que o neurônio receba um "sinal de fundo" com muitos sinais de entrada assincrônicos, e que um pequeno número deles, o que se chama de "entradas de sinalização", sincroniza-se com determinado sinal ou estímulo. Assim, é preciso estudar os efeitos de vários graus de sincronização em subconjuntos de entradas sinalizadoras, em um fundo de sinais assincrônicos. O estudo do efeito do padrão temporal dos disparos/espigas (*spike timing*) em condições mais realistas permite verificar com maior acuidade o papel que a coincidência temporal (*timing*) pode ter na codificação neural da informação e na plasticidade sináptica.

Serão comparadas a sensibilidade dos neurônios aos números e a precisão temporal da sinalização sincrônica em um aparato semelhante a uma fatia em condições basais e em um ambiente ativo, com sinais de fundo assincrônicos que se assemelham ao que se observa *in vivo*. Será utilizado um modelo simples, porém útil, de neurônio pós-sináptico, conhecido como *modelo de integra e dispara*, no qual os sinais são integrados até que uma voltagem limiar seja atingida, quando uma espiga é emitida e a voltagem então retorna a um valor mais baixo (Quadro F-1). Pelo estudo das respostas desse neurônio-modelo, podem-se comparar os impactos da sincronização das espigas com e sem sinais de fundo assincrônicos.

Neurônios possuem um agudo limiar de sensibilidade ao número e à sincronia de sinais sinápticos de entrada em condições de repouso similares às *in vitro*

Primeiro, será investigada a sensibilidade do neurônio-modelo que integra e dispara quanto ao número e à sincronia dos sinais que recebe na ausência de qualquer sinal de fundo assincrônico. Nessas condições, 43 sinais de entrada pré-sinápticos sincrônicos são necessários para determinar um potencial de ação (Figura F 1-A).

O número 43 depende dos parâmetros estabelecidos para determinado modelo escolhido, mas uma propriedade mais geral também é revelada. Para o modelo no Apêndice E, a probabilidade de produzir uma espiga aumenta agudamente de 0 a 1, significando que menos que 43 potenciais de ação pré-sinápticos sincrônicos nunca produzirão uma resposta, enquanto 43 ou mais sempre

Quadro F-1 Modelo de integra e dispara

O modelo de integra e dispara é um modelo de neurônios reais que é simplificado em três aspectos essenciais. Consiste em um único compartimento (em geral apenas um corpo celular); sua relação entre a corrente na membrana e o potencial de membrana é linear, e dispara potenciais de ação mediante uma regra de limiar (dispara se o cruzar).

Ainda assim, o modelo captura três características essenciais da biofísica dos neurônios: resistência de membrana, capacitância de membrana e geração de potencial de ação. No modelo, o potencial de membrana V para um neurônio que recebe uma corrente sináptica I é governado pela equação

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{V_{rest} - V}{R_m} + I \qquad \textbf{(F-1)}$$

em que C_m é a capacitância da membrana, R_m é a resistência da membrana, V_{rest} é o potencial de repouso do neurônio, e I é a corrente que surge a partir de sinais de entrada sinápticos. Essa é a mesma equação utilizada no Capítulo 6 para descrever alterações passivas no potencial de membrana de um neurônio.

Potenciais de ação são gerados aumentando a equação com uma regra: quando o potencial de membrana alcança um valor limiar V_t, um potencial de ação é gerado e o potencial de membrana é reajustado a um valor V_{reaj}. Após, o potencial de membrana é mantido em V_{reaj} por um período refratário e, então, liberado para novamente obedecer à Equação F-1.

Para gerar sinais de entrada sinápticos espontâneos de fundo no modelo de neurônio único, I é modelada para duplicar os efeitos de uma grande população de sinapses excitatórias e inibitórias sendo ativadas por trens de espigas de frequência constante com a forma da distribuição de Poisson. Na rede deste exemplo, a I de cada neurônio representa correntes sinápticas ativadas por outros neurônios na rede.

produzirão uma espiga pós-sináptica. Assim, quando sinais de entrada sincrônicos surgem sem quaisquer sinais assincrônicos, o neurônio apresenta uma aguda sensibilidade de limiar quanto ao número de potenciais de ação sincrônicos que recebe.

Quão sensível é o neurônio à precisão temporal dos sinais sinápticos que recebe? Para responder a essa questão, deve-se observar o que acontece quando os potenciais de ação sincrônicos se espalham por um período finito, de modo a ficarem levemente dessincronizados. Quando 50

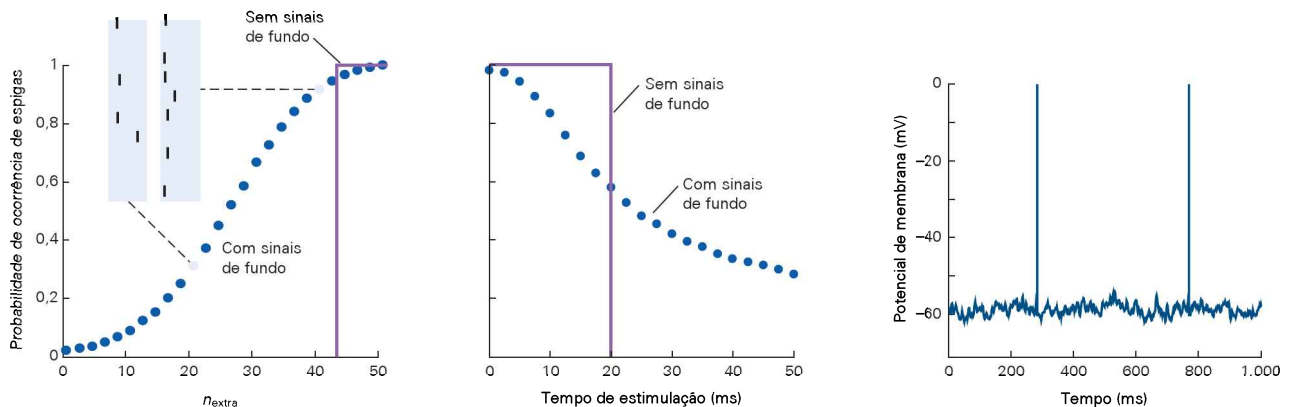



Figura F-1 Respostas de um neurônio do tipo *integra e dispara* a sinais de entrada sincrônicos.

A. O gráfico mostra a probabilidade de um potencial de ação pós-sináptico ou espiga em resposta a sinais de entrada sincrônicos de n_{extra} sinapses excitatórias, com e sem sinais sinápticos de fundo (assincrônicos). Sem sinais de fundo, há um limiar agudo: 42 sinais sincrônicos nunca originam uma espiga, enquanto 43 desses sinais sempre o fazem. Com sinais de fundo, há uma mudança muito mais gradual na probabilidade de espigas de acordo com o número de sinais de entrada sincrônicos, e uma sensibilidade aumentada a números pequenos de tais sinais de entrada. O detalhe mostra exemplos de gráficos de varredura (*raster*) com as espigas pós-sinápticas de 10 tentativas na presença de sinais de fundo mais 20 (**à esquerda**) ou 40 (**à direita**) sinapses excitatórias sincrônicas. (Cada coluna representa uma tentativa; cada traço vertical representa o momento de ocorrência de um potencial de ação pós-sináptico.)

B. O gráfico mostra a probabilidade de um potencial de ação pós-sináptico ser gerado por 50 sinais de entrada com variados graus de sincronia. O espalhamento uniforme desses sinais ao longo do período de estimulação causa uma variação no grau de sincronia. Sem sinais sinápticos de fundo, há um limiar agudo, de modo que, se todos os sinais de entrada disparam dentro de 20 ms, sempre geram uma espiga; de outro modo, nunca o fazem. Com um fundo assincrônico, a transição é muito mais gradual, de modo que, mesmo com relativamente pouca sincronia, há uma probabilidade significativa de se evocar uma espiga.

C. Sinais de fundo assincrônicos determinam por si um baixo nível de disparos, mesmo na ausência de qualquer sinal de entrada, como observado pelas duas espigas que ocorrem nessa amostragem de um traçado de 1 segundo. Os picos dos potenciais de ação foram cortados em 0 mV.

espigas chegam espalhadas homogeneamente a intervalos que vão de 0 a 50 ms, o neurônio-modelo responde apenas se as 50 espigas que chegam estão contidas em um intervalo de 20 ms ou menos (Figura F-1B), indicando ser bastante sensível ao intervalo no qual se espalham as 50 espigas que chegam. Não é de surpreender que o intervalo de 20 ms se assemelhe à constante de tempo da membrana no neurônio-modelo. Assim, na ausência de sinalização assincrônica, esse neurônio-modelo é altamente sensível ao número e à precisão temporal dos sinais de entrada sincrônicos ou quase sincrônicos.

Neurônios mostram sensibilidade graduada ao número e à sincronia de sinais sinápticos de entrada em condições com ruído de fundo semelhante ao *in vivo*

Qual o efeito da atividade sináptica de fundo sobre a sensibilidade de um neurônio a seus sinais de entrada sincrônicos? Para responder a essa questão, serão introduzidos novamente sinais de entrada sincrônicos ou ligeiramente dessincronizados, mas dessa vez com sinais assincrônicos como ruído de fundo.

A natureza e o impacto dessa atividade de fundo, que varia conforme a área encefálica, são temas de intensa investigação experimental e teórica. Experimentos que utilizam diferentes técnicas de registro nem sempre coincidem com relação às frequências de disparos espontâneos, mesmo para neurônios na mesma área, e relatam-se valores conflitantes para o total de condutância sináptica produzida pela atividade espontânea. Mesmo assim, todos os pesquisadores concordam que, em estudos do córtex cerebral, a atividade de fundo é grande o suficiente para causar flutuações significativas nos potenciais de membrana registrados nos neurônios, às vezes suficientemente grandes para causar disparos.

A atividade sináptica de fundo que está sendo discutida contém componentes excitatórios e inibitórios. Em algumas áreas corticais, a sinalização de fundo aparece na forma de salvas ocasionais entre períodos relativamente quietos. Em muitas outras áreas corticais, os sinais de fundo produzem flutuações de voltagem constante. Nessas áreas, há evidências de que os componentes excitatórios e inibitórios são individualmente bastante grandes, mas, *grosso modo*, equilibrados, ou de que se cancelam mutuamente. Esse cancelamento está sujeito a modificações de acordo com qual modalidade, excitatória ou inibitória, predomine a dado momento. Na próxima seção, será ilustrado como uma rede de neurônios-modelo determinísticos pode gerar tais flutuações de maneira espontânea. Aqui, obtêm-se flutuações similares gerando potenciais de ação pré-sinápticos ao acaso.

A atividade de fundo existente afeta a maneira como um neurônio integra seus sinais de entrada. Ela também atua como uma fonte de ruído, que geralmente limita, mas em alguns casos aumenta, a sensibilidade e a precisão das respostas aos sinais de entrada. Para o modelo de neurônio único sendo usado, os sinais de entrada sinápticos assincrônicos de fundo causam três impactos primários. Primeiro, eles alteram o potencial da membrana neuronal, nesse caso aumentando-o de um valor de repouso de 20 mV abaixo do limiar para cerca de 5 mV abaixo do limiar. Esse efeito é causado pelo fato de que o cancelamento do equilíbrio entre excitação e inibição é, mesmo na média, apenas aproximado. Uma vez que o neurônio-modelo esteja mais próximo ao limiar, ele se tornará mais sensível a sinais de entrada adicionais.

Segundo, a ativação contínua de condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias pelos sinais de fundo aumenta a condutância geral do neurônio. Isso diminui sua constante de tempo efetiva, permitindo respostas mais rápidas, e também reduz a sensibilidade do neurônio a outros sinais de entrada sinápticos. Contudo, para os parâmetros do modelo utilizado, a redução da sensibilidade é mais que compensada pelo fato de que a linha de base do potencial de membrana é aumentada em 15 mV.

Em terceiro lugar, os sinais sinápticos de fundo introduzem flutuações no potencial de membrana que geram disparos de fundo em baixa frequência, e adicionam um nível de ruído às respostas aos sinais de entrada (Figura F-1C).

Para estudar o efeito de sinais de entrada sincrônicos na presença desse ruído de fundo, será adicionado um número extra de espigas (potenciais em ponta) pré-sinápticas em dado ponto no tempo. A adição de 20 espigas sincrônicas produz uma resposta pós-sináptica em 4 de 10 tentativas, enquanto a adição de 40 sinais gera uma resposta em 7 de 10 tentativas (Figura F-1A). Acumulando-se resultados como esses ao longo de muitas tentativas repetidas, determina-se quão frequentemente (em qual fração de tentativas ou, de modo equivalente, com qual probabilidade) um potencial de ação pós-sináptico é evocado dentro de um curto intervalo (10 ms) após os sinais de entrada pré-sinápticos sincrônicos.

Deve-se recordar que, na ausência de atividade de fundo, o neurônio-modelo exibe um agudo limiar de sensibilidade ao número de espigas que chegam de forma sincronizada. Esse limiar agudo se perde quando sinais de fundo são adicionados, mas é substituído por uma maior sensibilidade a pequenos números de potenciais de ação pré-sinápticos sincronizados (Figura F-1A). Em vez de precisar de ao menos 43 sinais de entrada excitatórios sincrônicos para gerar um sinal de saída, a probabilidade de que o neurônio dispare na presença de atividade de fundo aumenta suavemente desde o zero. O neurônio tem uma probabilidade significativa de responder já a partir de meros 10 potenciais de ação pré-sinápticos sincrônicos.

Sinais de entrada assincrônicos de fundo também alteram a probabilidade de evocação de um potencial de ação pós-sináptico quando potenciais pré-sinápticos não estão perfeitamente sincronizados, mas estão espalhados de maneira uniforme em uma janela temporal finita de estimulação. Assim como o neurônio perde seu limiar para o número de potenciais de ação pré-sinápticos necessários para determinar uma espiga, ele também perde sua sensibilidade aguda à precisão temporal relativa desses sinais de entrada (Figura F-1B). O neurônio responde cerca de 30% das vezes a 50 potenciais de ação adicionais, mesmo quando são distribuídos ao longo de 50 ms. Assim, os resultados nas Figuras F-1A e F-1B mostram que a atividade de fundo torna o neurônio mais sensível a pequenos números de espigas pré-sinápticas, mas menos sensível a sua sincronia (o grau em que eles estão firmemente agrupados no tempo).

Mensagens neuronais dependem da atividade intrínseca e de sinais extrínsecos

A questão de considerar a precisão temporal das espigas ou sua frequência de disparos como o fator determinante do "código neural" tem sido intensamente debatida, mas costuma ser difícil de compreender exatamente o que se está discutindo. Os potenciais de ação em determinada via carregam informação em função de seus momentos de ocorrência; eles não têm outro atributo que possa variar sistematicamente.

Um sinal constante pode ser representado de maneira adequada pelas frequências de disparos neuronais, pois não há estrutura temporal para os tempos das espigas codificarem. Para sinais com flutuação rápida, contudo, os momentos em que ocorrem as espigas podem ser importantes, pois carregam informação acerca da precisão temporal e da amplitude de tais flutuações. De qualquer modo, deve-se recordar que os neurônios respondem no contexto do ambiente ativo em que operam.

Como se pode ver na Figura F-1, inferências feitas a partir de observações de neurônios em um ambiente silencioso (sem sinais de entrada sinápticos de fundo) podem subestimar a responsividade de um neurônio a uma excitação fraca. Do mesmo modo, a capacidade de um neurônio de delinear agudamente diferentes níveis de sinais de entrada pode ser superestimada, e a sensibilidade do neurônio à precisão temporal das espigas pode ser exagerada.

Modelos de redes permitem compreender a dinâmica coletiva dos neurônios

Modelos de redes de neurônios, ou circuitos, ou circuitos neurais, ajudam a compreender como grandes populações de neurônios podem trabalhar juntas para realizar tarefas. Utilizando modelos, cientistas teóricos aprenderam como redes podem sustentar determinados padrões de atividade *reverberante*, ou gerar disparos oscilatórios ou até mesmo caóticos.

Modelos de redes neurais abordam questões como: de que modo os neurônios nas áreas sensoriais primárias produzem suas respostas, como mapas corticais se formam e são modificados pela experiência sensorial, como populações de neurônios representam a informação coletivamente e combinam dados de diferentes modalidades sensoriais, de que modo objetos são identificados e classificados, como memórias armazenadas em modificações na eficácia sináptica podem ser evocadas, como respostas motoras são geradas e de que modo as informações são integradas e utilizadas para tomar decisões.

O Apêndice E discute ideias básicas de como circuitos de pró-ação (circuitos sem alças sinápticas) podem explicar propriedades de respostas de células simples e complexas no córtex visual primário, e como circuitos recorrentes (circuitos com alças sinápticas) podem criar uma *assembleia de células* com forte excitação mútua entre seus neurônios, permitindo que a atividade desse grupo celular persista na ausência de um estímulo (assim formando um *atrator*). Aqui essa discussão continuará sendo desenvolvida com exemplos de modelagem de redes.

Será examinado como alças recorrentes mudam tanto o ganho quanto a dinâmica das respostas aos sinais de entrada, como uma rede completamente recorrente pode possuir, oculta em si, uma estrutura efetivamente proativa que permita mudanças de ganho separadas de mudanças de dinâmica, e como essas ideias podem dar informações acerca de determinados aspectos da função do córtex visual. Também será mostrado como a concepção básica dos atratores pode ser ampliada para criar um modelo de tomada de decisões. Antes de se considerarem esses exemplos, será mostrado o que pode acontecer quando neurônios-modelo, como aquele discutido previamente, são reunidos em uma rede.

Redes balanceadas de neurônios ativos podem gerar a atividade de ruído de fundo observada *in vivo*

Quando se constroem e analisam grandes redes, geralmente não é prático modelar os neurônios constituintes em nível muito elevado de detalhamento. Ao contrário, a multidão de condutâncias sinápticas e a complexidade da morfologia dendrítica observadas em neurônios reais em geral são simplificadas a um grau mínimo.

Em modelos de redes, neurônios individuais costumam ser modelados na forma de *neurônios que integram e disparam* (ver Quadro F-1), mas também podem ser modelados como *neurônios de frequência de disparo*, significando que apenas a frequência com que um neurônio dispara é modelada, e não a precisão temporal das espigas individuais (Quadro F-2). Nesta seção, são empregados ambos os modelos de neurônios. A simplificação das descrições de neurônios individuais permite o foco em aspectos que surgem em função das interações da rede.

O que acontece se for reunido um grande número de neurônios que integram e disparam por meio de sinapses excitatórias e inibitórias? Tais modelos em geral envolvem milhares ou mesmo centenas de milhares de unidades conectadas de maneira casual e esparsa, de modo que a probabilidade de dois neurônios quaisquer estarem conectados é menor que 10%. Neurônios excitatórios e inibitórios são incluídos aproximadamente na proporção de 4:1, conforme se observa em circuitos corticais.

A atividade em tais redes ocorre em várias formas diferentes, como mostrado por Carl van Vreeswijk e Haim Sompolinski e por Nicolas Brunel. Quando as conexões sinápticas são fracas, a maior parte dos neurônios está silente, mas alguns disparam potenciais de ação em sequências regulares e estáveis, e esses potenciais não estão sincronizados com a atividade de outros neurônios da rede (Figura F-2A). Na medida em que a eficácia das sinapses, tanto excitatórias quanto inibitórias, é aumentada, a rede pode fazer uma transição para um estado em que os neurônios silentes começam a disparar, e os potenciais de ação aparecem em padrões irregulares e assincrônicos (Figura F-2B). Essa forma de atividade fornece um modelo de atividade de fundo como a observada em circuitos neurais reais.

A atividade regular e assincrônica depende da escassez das conexões sinápticas na rede e de um equilíbrio entre sinais excitatórios e inibitórios recebidos por uma célula. Esses sinais de entrada originam-se de muitos outros neurônios excitatórios e inibitórios que estão, eles

Quadro F-2 Modelos de frequências de disparos

Uma rede na qual os neurônios e as interações entre eles são descritos em termos de frequências de disparos possui dois elementos críticos. O primeiro é a relação entre a corrente sináptica total I que um neurônio recebe e sua frequência de disparos r. Para uma corrente que é constante, essa relação é dada em termos de uma função frequência de disparos, $r = F(I)$.

Quando a corrente varia com o tempo, assume-se que a frequência de disparos se modifica logo a seguir, alcançando essa função exponencialmente, com uma constante de tempo τ, de modo que

$$\tau \frac{dr}{dt} = -r + F(I).$$

Como essa é uma simplificação considerável na transformação de espigas para frequência de disparos, a constante de tempo τ não tem uma interpretação biofísica direta e deve representar as propriedades temporais de resposta do sistema como um todo, incluindo os efeitos das constantes de tempo sináptica e de membrana (mas não estando limitada a eles).

O segundo elemento necessário para construir um modelo de rede é a relação entre I e a atividade de outros neurônios na rede. A corrente total para cada neurônio é a soma dos termos representando cada um de seus sinais de entrada. A contribuição de um neurônio pré-sináptico individual para I é dada pelo produto de sua frequência de disparos e um fator ponderado que caracteriza a força e o tipo da sinapse por meio da qual ele atua. Os pesos de sinapses excitatórias são positivos, enquanto aqueles de sinapses inibitórias são negativos.

Se a rede que está sendo estudada recebe aferências de áreas fora da rede local, isso se inclui como um termo adicional em I, que é denotado por h.

Como exemplo de um modelo de frequência de disparos, deve-se considerar uma rede de duas populações de células, uma população de neurônios excitatórios em que todos disparam em uma frequência r_E e uma população de neurônios inibitórios que disparam em uma frequência r_I. As aferências externas para essas duas populações são representadas por h_E e h_I.

A força das conexões sinápticas entre os neurônios da população excitatória é denotada por w_{EE}, e aquela entre os neurônios inibitórios, por w_{II}, e as conexões de populações de neurônios excitatórios para inibitórios e vice-versa têm forças dadas por w_{IE} e w_{EI}, respectivamente.

As equações resultantes para as frequências de disparos das duas populações são

$$\tau_E \frac{dr_E}{dt} = -r_E + F(w_{EE} r_E - w_{EI} r_I + h_E) \qquad \textbf{(F-2)}$$

$$\tau_I \frac{dr_I}{dt} = -r_I + F(-w_{II} r_I + w_{IE} r_E + h_I). \qquad \textbf{(F-3)}$$

Equações similares a essas foram utilizadas para as Figuras F-3, F-5 a F-7 e no Quadro F-3.

próprios, disparando de modo irregular. Em geral, esses sinais de entrada estão em um equilíbrio – na média, excitação e inibição cancelam-se –, mas flutuações constantes nesses sinais fazem a célula disparar de modo irregular no tempo. Assim, a rede, com uma consistência própria, mantém frequências de disparos irregulares em todos os seus neurônios. Se o equilíbrio entre excitação e inibição não for mantido, uma forma de epilepsia em rede-modelo pode aparecer (Figura F-2C). Nesse caso, a atividade assincrônica é interrompida por lacunas e períodos de disparos sincrônicos em toda a população. É interessante que redes modeladas com atividade espontânea exibem facilmente atividade semelhante a crises epilépticas, como fazem circuitos neurais reais.

Disparos irregulares, assincrônicos, como os disparos de fundo observados em muitas áreas corticais, podem surgir em redes modeladas com diferentes padrões de conectividade sináptica, como naquelas em que a probabilidade da conexão entre dois neurônios diminui com a distância entre eles ou com a diferença entre suas seletividades às propriedades dos estímulos. O principal requerimento é que a inibição deve contrabalançar a excitação, de modo que os sinais de entrada em média não podem fazer a célula disparar e, em vez disso, os disparos são induzidos por flutuações nos sinais de entrada. Além disso, a conectividade deve ser esparsa, de modo que os disparos de diferentes células não fiquem sincronizados.

O que podem fazer essas redes com circuitos estruturados? Na discussão a seguir, serão fornecidas algumas respostas ilustrativas a essa questão. Para tal, será mudado de uma rede de neurônios que dispara espigas para outra na qual a atividade dos neurônios é descrita por suas frequências de disparos (Quadro F-2). Redes de neurônios-modelo que disparam espigas podem apresentar padrões de atividade que não podem ser reproduzidos por modelos de frequências de disparos, mas há uma boa concordância entre os dois tipos de modelos para a atividade assincrônica estacionária discutida aqui e nas seções que se seguem. Descrever respostas neuronais em termos de frequências de disparos torna muito mais fácil a análise matemática das redes neurais.

Redes proativas e redes recorrentes podem amplificar ou integrar sinais de entrada com dinâmicas distintas

Os papéis relativos desempenhados por circuitos proativos e circuitos recorrentes no estabelecimento das respostas neuronais são tema de debate nas neurociências. Por exemplo, neurônios na camada IV do córtex visual primário recebem sinais aferentes do núcleo geniculado lateral do tálamo, que retransmite a informação visual dos olhos, mas também recebem inervação abundante de outros neurônios corticais. As propriedades de sintonia desses neurônios – a dependência de suas frequências de disparos em relação a parâmetros do estímulo, como orientação da luz ou borda escura – são determinadas principalmente por sinais proativos do núcleo geniculado lateral, ou têm sua forma fortemente delineada por retroalimentação cortical recorrente?

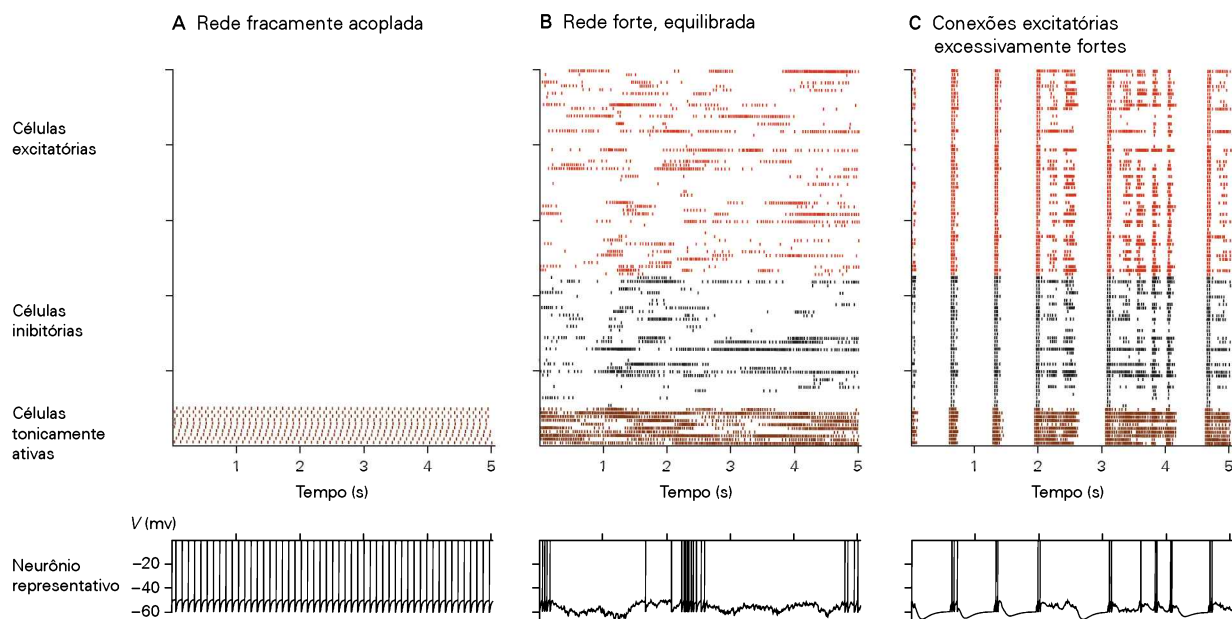



Figura F-2 Atividade em redes de neurônios disparando potenciais de ação. Os gráficos de varredura mostram uma amostragem representativa de neurônios em uma rede de neurônios do tipo *integra e dispara* (apenas uma fração dos neurônios da rede é mostrada). Cada coluna é um neurônio separado, e cada ponto em dada coluna representa um potencial de ação disparado por aquele neurônio. Os traçados de voltagem abaixo dos gráficos de varredura mostram um único neurônio representativo. O traçado na parte A denota um neurônio excitatório tonicamente ativo, enquanto os traçados nas partes B e C mostram neurônios excitatórios não tonicamente ativos. Um neurônio tonicamente ativo é aquele que recebe uma corrente de entrada constante, além dos sinais de entrada da rede, mas que de outro modo é idêntico aos outros neurônios excitatórios. Os picos dos potenciais de ação são cortados em 0 mV.

Neurônios individuais podem disparar em intervalos regulares (disparos regulares) ou em momentos ao acaso (disparos irregulares). Além disso, os neurônios tendem a disparar de modo independente, e não sincronizando os momentos de suas espigas (disparos assincrônicos).

A. Em uma rede fracamente acoplada, os neurônios tonicamente ativos mostram disparos assincrônicos regulares, enquanto todos os outros neurônios estão silentes.

B. Uma rede com forte, porém equilibrado, grau de excitação e inibição exibe espigas irregulares, assincrônicas.

C. Uma rede com excitação excessivamente forte mostra atividade do tipo convulsiva, com disparos sincrônicos de uma grande fração dos neurônios.

A resposta não é imediatamente óbvia, pois circuitos proativos e circuitos nos quais a sintonia é fortemente delineada por redes recorrentes podem produzir os mesmos tipos de seletividade de resposta ou sintonia. Registros intracelulares *in vivo*, nos quais são estudadas respostas na voltagem e suas mudanças sob condições de perturbação experimental, podem distinguir de maneira mais clara os dois tipos de circuitos. Contudo, dadas apenas respostas em frequências de disparos, as diferenças entre circuitos proativos e recorrentes são mais fáceis de detectar examinando-se a dinâmica de resposta em vez das propriedades estáticas de resposta. Por essa razão, é discutida, nesta seção, a dinâmica da resposta das redes em várias formas de circuitos proativos e recorrentes.

Um circuito proativo pode modificar sinais de entrada, criando uma ampla variedade de seletividades de resposta, ou amplificando um sinal fraco sem alterar de maneira significativa a dinâmica da resposta. Por exemplo, se um conjunto de neurônios estabelece sinapses excitatórias fortes com outro, um sinal fraco de entrada para o primeiro conjunto pode produzir uma resposta forte no segundo. Basta uma pequena mudança dinâmica para isso ocorrer, ou seja, o pequeno retardo necessário para o primeiro conjunto de neurônios integrar os sinais de entrada e produzir espigas que se propagam para ativar o segundo conjunto de neurônios.

Do mesmo modo, circuitos recorrentes podem modificar sinais de entrada, mas em geral causando maiores alterações dinâmicas. Um exemplo disso é um circuito que amplifica seus sinais de entrada mediante alças excitatórias recorrentes. Considerando-se uma população de neurônios que se autoexcita, a resposta da população a um sinal externo pode ser amplificada de maneira significativa, pois a excitação recorrente adiciona-se ao estímulo externo. Contudo, diferentemente da amplificação proativa, a excitação recorrente é acompanhada por um retardo geral da dinâmica de resposta da população, que ocorre como descrito a seguir.

Uma população responde a um pulso de sinais com um pulso de atividade, que após decai. A excitação recorrente adiciona alguma atividade que, de outro modo, decairia, retardando o decaimento da atividade da população. A resposta da população a um sinal de entrada sustentado é igualmente retardada; a resposta final ao sinal de entrada é amplificada por um fator aproximadamente igual ao grau de retardo (i.e., um retardo de três vezes gera uma amplificação de três vezes) (Figura F-3A). Isso pode ser entendido pensando-se no sinal de entrada sustentado

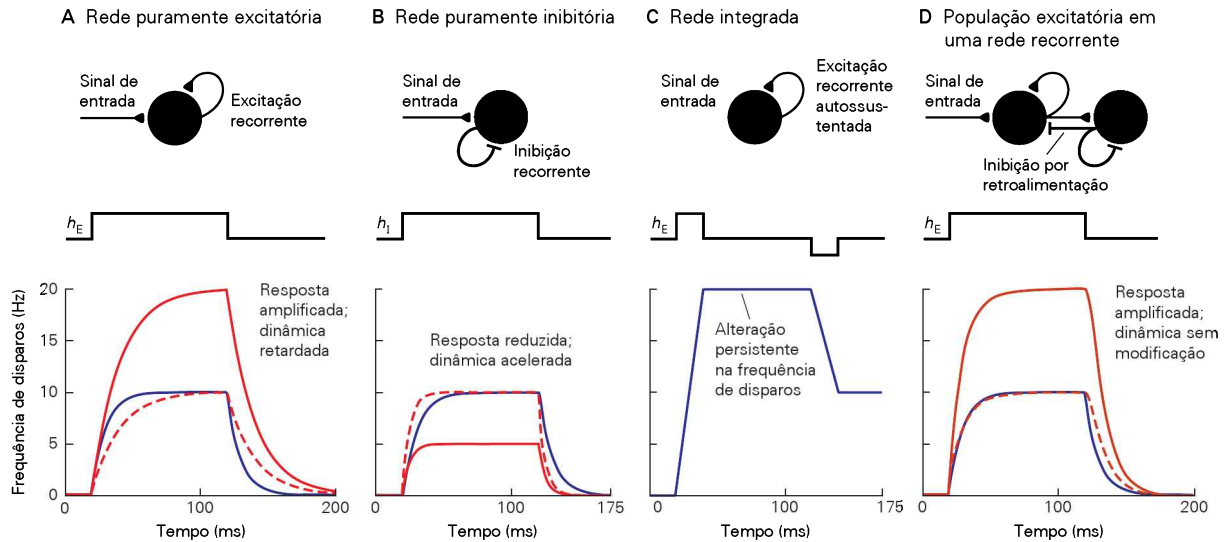



Figura F-3 Respostas em redes excitatórias e inibitórias de neurônios de frequência de disparos.

A. Resposta de uma rede puramente excitatória recorrente a um sinal de entrada (h_E) na forma de degrau retangular. A **curva em azul** é a resposta sem retroalimentação excitatória. Excitação recorrente adicional aumenta a resposta, mas torna o aumento e a queda mais lentos (**curva vermelha contínua**). A **curva vermelha tracejada** é uma cópia menor da curva vermelha contínua (por um fator de 0,5), de modo que os cursos temporais das curvas contínuas azul e vermelha podem ser comparados mais facilmente.

B. Resposta de uma rede puramente inibitória recorrente a um sinal de entrada (h_I) na forma de degrau retangular. A **curva azul** mostra a resposta sem inibição recorrente. A adição de inibição recorrente reduz a resposta, mas torna o aumento e a queda mais rápidos (**curva vermelha contínua**). A **curva vermelha tracejada** é uma cópia maior da curva vermelha contínua (X2).

C. Resposta de uma rede integradora a dois pulsos de sinais de entrada (h_E). A resposta é a integral dos sinais de entrada e permanece constante quando essa entrada não está presente.

D. Resposta de uma população excitatória em uma rede recorrente mista excitatória/inibitória a sinais de entrada para neurônios excitatórios (h_E). A população excitatória estimula a si própria e à população inibitória, enquanto a população inibitória inibe a si mesma e à população excitatória, retroalimentando inibição à população excitatória. A **curva azul** mostra a resposta sem conexões recorrentes (i.e., sem excitação recorrente ou inibição por retroalimentação). A adição de conexões excitatórias e inibitórias recorrentes aumenta a amplitude da resposta com pouca mudança em seu curso temporal (**curva vermelha contínua**). A **curva vermelha tracejada** é uma cópia em escala da curva vermelha contínua, como na parte A.

como uma sequência contínua de pulsos de entrada. Imaginando-se que a resposta à sequência de pulsos seja a soma das respostas a cada pulso individual (isto não é quantitativamente correto, mas fornece uma representação qualitativa útil), uma vez que as respostas a pulsos individuais decaem mais lentamente, o nível geral ao qual sua soma chega é aumentado, mas o aumento da atividade nesse nível ocorre de modo mais lento.

Uma rede com excitação e inibição recorrentes pode também possuir alças inibitórias pelas quais uma população de neurônios inibe a si própria. Nesse caso, as respostas são aceleradas, em vez de retardadas, e têm sua amplitude reduzida (Figura F-3B). A redução na amplitude da resposta ocorre porque o decaimento da resposta a um pulso de entrada está acelerado: além do decaimento, que se daria de qualquer modo, a inibição subtrai ainda mais da atividade. Uma vez que as respostas a pulsos individuais decaem mais rapidamente, o nível geral que a soma atinge sofre diminuição, mas o aumento da atividade nesse nível se dá de maneira mais rápida.

Se a excitação recorrente é aumentada até o ponto em que a atividade determinada por um sinal de entrada transitório pode se sustentar indefinidamente, o decaimento não ocorre, e a resposta é infinitamente retardada. Isso requer um ajuste fino dos parâmetros da rede. O circuito resultante, conhecido como *rede integrada*, tem algumas propriedades interessantes. A resposta de uma rede integrada a um pulso transitório de sinais de entrada é uma mudança na frequência de disparos que dura para sempre na ausência de sinais adicionais, mas que se torna parte de uma integração em progresso, caso estímulos adicionais sejam aplicados (Figura F-3C). Se a excitação transitória da rede não for perfeitamente sintonizada, mas for ligeiramente mais fraca, o estímulo produzirá uma mudança na frequência de disparos que decai de modo muito lento. Esses "integradores por aproximação" são utilizados para modelar circuitos neurais que lembram sinais.

O que ocorre se a quantidade de excitação é aumentada além do ponto de sintonia perfeita que resulta em um integrador? Todos os exemplos mostrados na Figura F-3 começam e terminam em um estado de repouso com atividade zero. Quando a excitação é forte, tal estado de repouso, seja ou não caracterizado por atividade zero, torna-se instável. Isso significa que após qualquer pequena perturbação, induzida, por exemplo, por um estímulo transitório, o sistema andará para longe desse estado, em vez de relaxar de volta a ele. Processos não lineares se estabilizam no final, constituindo um novo padrão de atividade, que

é determinado basicamente pela excitação recorrente da própria rede, e não pelo sinal de entrada, e que pode ser autossustentado na ausência de sinais de entrada.

Padrões fixos de atividade estabelecidos e mantidos por circuitos recorrentes são atratores, como descrito no Apêndice E. Atratores costumam ser utilizados como modelos para a atividade neural persistente que, acredita-se, mantém itens na memória de trabalho. Se muitos diferentes padrões de atividade forem fortemente autoexcitatórios, uma rede pode gerar dinâmicas bem mais complexas e caóticas. Argumenta-se que isso poderia criar um rico conjunto de padrões temporais em áreas corticais como o córtex motor primário, o que permitiria seu aproveitamento, por parte de sinais de áreas de planejamento motor, visando produzir complexos padrões de movimento.

Redes recorrentes equilibradas podem comportar-se como redes proativas

Estudos anatômicos e eletrofisiológicos de neurônios na camada IV do córtex visual primário (e em outras áreas sensoriais) têm mostrado muito mais conexões recorrentes que proativas nessa camada. Essa descoberta aparentemente poderia excluir redes proativas como modelos relevantes de circuitos corticais. Contudo, as funções não necessariamente precisam seguir os números.

Uma hipótese proeminente, apoiada por considerável conjunto de evidências, é a de que os sinais de entrada proativos fornecem o estímulo que ativa os neurônios da camada IV, enquanto os sinais recorrentes amplificam e modulam, mas não estimulam respostas. Circuitos proativos são também relevantes de outra forma: em circunstâncias apropriadas, circuitos fortemente recorrentes podem atuar efetivamente em uma maneira proativa.

Para se ver como isso funciona, será estudada aqui uma rede formada por duas populações acopladas, uma excitatória e uma inibitória. Para facilitar a discussão, as duas projeções da população excitatória (uma para si própria e uma para a população inibitória) terão a mesma força, o que também ocorrerá com as duas projeções inibitórias. Assim, pode-se falar da força da excitação (ou da inibição) – significando excitação (ou inibição) sobre neurônios excitatórios e inibitórios – sem ter-se de distinguir múltiplas projeções de cada tipo. Embora essa simplificação influencie fortemente os resultados específicos, ela não afetará as conclusões gerais quanto a como circuitos recorrentes podem atuar de uma maneira proativa e, assim, dissociar amplificação de mudanças na dinâmica.

Supondo-se que a rede esteja em um ponto fixo, significando que existem frequências de disparos excitatórios e inibitórios em um nível regular, em resposta a um estímulo proativo regular, e que esse ponto fixo é estável: após pequenas perturbações transitórias, a rede retornará ao ponto fixo. Aumentando-se subitamente, então, o nível de estímulo proativo para a população excitatória (Figura F-3D), nessa rede recorrente, a atividade excitatória é amplificada pelo circuito recorrente. Surpreendentemente, contudo, o curso temporal do aumento é pouco distinto daquele sem circuito recorrente. Com parâmetros diferentes, a resposta amplificada, de modo recorrente, pode ajustar-se exatamente ao momento de ocorrência da resposta, ou ainda ser mais rápida que essa resposta, sem um circuito recorrente. Assim, o circuito recorrente pode amplificar respostas sem retardo da dinâmica temporal.

Aparentemente, o mecanismo da amplificação difere da amplificação recorrente considerada anteriormente. Qual é esse mecanismo? No ponto fixo, a diferença entre excitação e inibição recebida por uma população é exatamente aquela necessária para sustentar as frequências de disparos da população. Qualquer mudança no equilíbrio entre excitação e inibição origina uma mudança nas frequências de disparos até que um novo equilíbrio seja atingido. O aumento do estímulo proativo à população excitatória desloca o equilíbrio no sentido da excitação, assim aumentando frequências de disparos excitatórios e inibitórios. Do mesmo modo, um excesso de inibição reduz essas frequências de disparos.

Ao se representarem as frequências de disparos como diferenças em relação às frequências de disparos no ponto fixo, as frequências de disparos podem ser positivas ou negativas. Pode-se então representar formalmente qualquer padrão de frequências de disparos excitatórios e inibitórios como uma combinação ponderada dos dois padrões de atividade. No padrão diferencial, células excitatórias e inibitórias têm frequências de disparos iguais e opostas. No padrão comum, células excitatórias e inibitórias têm frequências de disparos idênticas. Partindo de certas frequências de disparos excitatórias e inibitórias, ao se ponderar o padrão comum, de modo que suas frequências de disparos comuns sejam as médias das frequências excitatórias e inibitórias, e ao se ponderar o padrão diferencial, de modo que ele capture as diferenças entre frequências de disparos excitatórios e inibitórios, então a soma dos dois padrões ponderados será igual às frequências de disparos dadas.

A vantagem de expressarem-se as atividades em termos desses dois padrões é que isso permite uma percepção mais profunda da dinâmica. Um desvio no equilíbrio da rede no sentido da excitação envolve um aumento no tamanho do padrão diferencial, ou seja, a diferença assinalada entre frequências de disparos excitatórios e inibitórios aumenta. Esse desequilíbrio, por sua vez, leva a um aumento no tamanho do padrão comum, ou seja, tanto as frequências de disparos excitatórios quanto as de disparos inibitórios aumentam. Do mesmo modo, um desvio do equilíbrio no sentido da inibição envolve uma redução no padrão diferencial, o que diminui o padrão comum. A rede então se comporta exatamente como o faria se o padrão diferencial de atividade estabelecesse uma conexão sináptica proativa com o padrão comum de atividade, ou seja, o desequilíbrio leva a respostas equilibradas. Além disso, não há uma retroalimentação correspondente do padrão comum sobre o padrão diferencial. Respostas equilibradas não originam desequilíbrios, nem o padrão diferencial atua por si próprio; desequilíbrios não originam desequilíbrios adicionais.

Assim, a rede da Figura F-3D, que parece ser completamente recorrente quando vista em termos de seus neurônios, pode ser considerada como tendo uma estrutura proativa escondida quando vista em termos de padrões de atividade diferencial e comum (é escondida no sentido de que não é facilmente aparente na conectividade sináptica da rede). Essa via proativa permite que um padrão de atividade excite o outro sem retroalimentação (Figura F-4).

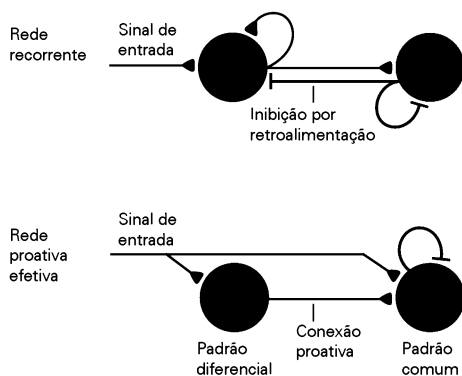



Figura F-4 Um circuito recorrente excitatório/inibitório é equivalente a um circuito proativo de um padrão diferencial (E – I) para um padrão comum (E + I). O sinal de entrada para E no circuito recorrente torna-se uma entrada igual para os padrões E – I e E + I. A alça inibitória dentro do padrão E + I surge se as projeções inibitórias são mais fortes que as excitatórias.

A amplificação originada por essa conexão proativa "escondida" ocorre com pouca redução na dinâmica, enquanto a amplificação como resultado de uma alça autoexcitatória é alcançada à custa do retardo da dinâmica. Essa descrição é matematicamente precisa quando a relação da frequência de disparos de um neurônio com seus sinais de entrada (ver Quadro F-2) pode ser considerada linear, e fornece uma ideia útil para a compreensão desse tipo de comportamento de rede de modo mais geral.

A força da amplificação depende de dois fatores. Um é a força da conexão proativa que vai do padrão diferencial ao padrão comum e que é dada pela soma das forças sinápticas excitatórias e inibitórias. O outro é a força de quaisquer alças de retroalimentação remanescentes. Ao se assumir que a inibição é mais forte que a excitação, isso resultará em uma alça mediante a qual o padrão comum inibirá a si próprio (Figura F-4), pois o aumento de ambas as frequências de disparos, excitatórios e inibitórios, produz uma inibição resultante de ambas as populações, excitatória e inibitória. Essa autoinibição do padrão comum suprime e não amplifica as respostas; sua força é dada pela diferença entre as forças sinápticas excitatórias e inibitórias. Assim, a maior amplificação surge quando excitação e inibição são fortes, mas razoavelmente equilibradas.

Essa forma de amplificação pode ocorrer para cada um dos muitos padrões espaciais de atividade em uma rede com muitos neurônios. Em cada padrão espacial, um desequilíbrio de atividades excitatórias e inibitórias pode fornecer um estímulo para atividades excitatórias e inibitórias comuns por pró-ação, com diferentes padrões espaciais recebendo diferentes forças nesse estímulo e, portanto, diferentes graus de amplificação. Esse mecanismo foi proposto para explicar observações de atividade espontânea no córtex visual primário de gatos anestesiados (i.e., atividade na ausência de um estímulo visual).

A despeito da ausência de um estímulo visual, padrões espaciais de atividade assemelhando-se a respostas a sinais de entrada visuais estruturados fazem uma contribuição maior para o conjunto de atividades espontâneas do que padrões não relacionados a essas repostas visuais. Se a atividade espontânea for pensada como sendo impulsionada por sinais não estruturados de entrada ao córtex visual que estimulam igualmente muitos padrões distintos, então os padrões que se assemelham a respostas estimuladas visualmente estão sendo amplificados pelo circuito cortical visual mais que outros padrões. Qual o mecanismo subjacente a essa amplificação?

Uma análise preliminar sugere que a dinâmica dos padrões amplificados não seja significativamente retardada. Em uma rede-modelo com conexões excitatórias e inibitórias em equilíbrio que preferencialmente têm como alvo células com seletividade de orientação similar, os padrões espaciais que se assemelham a respostas estimuladas visualmente têm os maiores pesos ponderados proativos efetivos e assim são amplificados em relação a outros padrões espaciais, sem retardo dinâmico, pelo mecanismo mostrado na Figura F-3D. Isso provê uma possível explicação para a amplificação dos padrões de atividade, que se assemelham a respostas visuais na ausência de um estímulo visual.

Efeitos paradoxais em redes recorrentes balanceadas podem ajudar a explicar a supressão da periferia no córtex visual

Nesta seção, é discutido outro efeito que pode surgir em redes nas quais excitação e inibição são ambas fortes, mas relativamente equilibradas. Será considerada uma rede que satisfaça dois critérios.

Primeiro, que a recorrência excitatória seja forte o suficiente para formar uma rede excitatória instável por si própria. Isto é, se a rede está em um ponto fixo estável e se as frequências de disparos inibitórios são mantidas congeladas em seus níveis do ponto fixo, então, após pequenas perturbações nas frequências de disparos excitatórios, a rede excitatória será deslocada para fora de suas frequências de ponto fixo. Segundo, a inibição por retroalimentação (inibição determinada por células excitatórias) estabiliza a rede. Uma pequena mudança nas frequências de disparos excitatórios determina uma alteração suficiente nas frequências de disparos inibitórios para empurrar as frequências excitatórias de volta a seus níveis no ponto fixo, apesar da tendência da rede excitatória de "fugir" por si própria.

Uma rede que atinge esses dois critérios é referida como uma *rede estabilizada por inibição*. A excitação recorrente recebida por neurônios corticais excitatórios e a instabilidade da atividade cortical quando a inibição é bloqueada sugerem que circuitos corticais possam de fato ser estabilizados desse modo.

Redes estabilizadas por inibição fornecem uma explicação possível para uma observação experimental que soa paradoxal. A região do espaço visual dentro da qual um estímulo visual apropriado pode determinar uma resposta em um neurônio no córtex visual primário (V1) é conhecida como a região central do campo receptivo da célula. Para muitos neurônios de V1, aumentar o tamanho do estímulo de modo que ele também cubra a região periférica do campo reduz a resposta, um fenômeno conhecido como *supressão pela periferia* (*surround suppression*). Contudo, um estímulo que cubra apenas a periferia, e não a região central, não produzirá resposta.

Acredita-se que o estímulo do centro do campo receptivo de um neurônio estimule sinais excitatórios externos retransmitidos dos olhos a populações neurais excitatórias e inibitórias no circuito cortical local, enquanto um estímulo na periferia do campo excita regiões vizinhas do córtex, que enviam excitação mais fortemente a populações inibitórias dentro do circuito local. Poderia ser esperado, assim, que um estímulo na periferia do campo aumentasse os disparos da população inibitória local, o que, por sua vez, suprimiria respostas na população excitatória.

Em vez disso, experimentos realizados por David Ferster e colaboradores indicam que um estímulo na periferia reduz a excitação *e* a inibição que um neurônio de V1 recebe. Ou seja, a supressão pela periferia é na verdade mediada pela redução na excitação de uma célula, que tem um efeito maior que uma redução concorrente na inibição. A redução na inibição sugere que a frequência de disparos da população inibitória, como aquela da população excitatória, é reduzida pelo estímulo na periferia, algo que foi diretamente confirmado por Xue-Mei Song e Chao-Yi Li. Isso leva ao resultado paradoxal: um estímulo na periferia do campo que, acredita-se, conduz a excitação externa para uma população inibitória causa uma diminuição líquida na taxa de disparos da população inibitória.

Esse paradoxo pode ser explicado pela presença, no córtex, de forte excitação recorrente, que é estabilizada por inibição, como mostrado em um modelo construído por Misha Tsodyks e colaboradores em um contexto distinto. Os neurônios inibitórios são tão estimulados pelos neurônios excitatórios que sua atividade é determinada mais pelos neurônios excitatórios que por qualquer sinal externo.

Para visualizar isso, deve-se considerar uma rede estabilizada por inibição, composta de duas populações de neurônios, uma excitatória e a outra inibitória (como na Figura F-3D), cada qual inicialmente disparando em frequências regulares em resposta a um estímulo constante no centro do campo (Figura F-5A). A adição de um estímulo na periferia fornece excitação adicional a partir de sinais externos aos neurônios inibitórios. Esse aumento transitório nos disparos dos neurônios inibitórios (Figura F-5B), que, por sua vez, reduz as frequências de disparos dos neurônios excitatórios na rede (Figura F-5C), causa a retirada dos sinais excitatórios recorrentes enviados aos neurônios inibitórios. Precisamente quando a rede é estabilizada por inibição, essa remoção dos sinais excitatórios recorrentes aos neurônios inibitórios excede o aumento na excitação a partir de fontes externas, que iniciara o processo, de modo que o resultado final, paradoxalmente, é que as frequências dos disparos inibitórios também diminuem (Figura F-5D).

É natural pensar-se que, com as frequências de disparos inibitórios diminuídas, as frequências dos excitatórios deveriam, então, aumentar de volta para valores acima de seus níveis iniciais, mas isso não ocorre. Para compreender isso, deve-se compreender outro ponto acerca de uma subrede excitatória instável. Um aumento nos disparos excitatórios recrutará tanta excitação recorrente extra que, na ausência de mudanças nos disparos inibitórios, induzirá disparos excitatórios ainda mais altos. Assim, também uma redução nos disparos excitatórios removerá tanta excitação recorrente que as frequências de disparos excitatórios cairão ainda mais na ausência de mudanças nos disparos inibitórios. A redução nas frequências de disparos inibitórios diminui a inibição por retroalimentação, compensando, assim, a deficiência de excitação e estabilizando as menores frequências de disparos da população excitatória. A rede então atinge um novo ponto fixo estável, no qual células tanto excitatórias quanto inibitórias apresentam frequências de disparos menores do que aquelas que apresentavam antes que excitação externa adicional fosse acrescentada à população inibitória.

Esse resultado paradoxal, no qual a adição de sinais de entrada excitatórios às células inibitórias resulta em uma redução em sua frequência de disparos no estado estacionário, é, na verdade, outro exemplo de uma conexão proativa "oculta", pela qual um pequeno diferencial ou desequilíbrio entre excitação e inibição pode originar uma resposta comum maior, tanto da excitação quanto da inibição. No presente caso, a adição de sinais de entrada excitatórios às células inibitórias estimula um desequilíbrio negativo, que, por sua vez, leva a uma resposta comum mais negativa, ou seja, uma redução das frequências excitatórias e inibitórias. Contudo, um aumento no sinal de entrada também leva diretamente a um aumento nas frequências de disparos inibitórios. Desse modo, há dois efeitos que competem entre si sobre os disparos inibitórios. A instabilidade da subrede excitatória acabará equivalendo precisamente à condição na qual o efeito proativo é maior que o efeito do sinal de entrada direto, de modo que o efeito líquido será uma redução nas frequências de disparos inibitórios.

O efeito mostrado na Figura F-5 equipara-se às observações descritas anteriormente. Quando um estímulo na periferia do campo receptivo resulta em sinais de entrada excitatórios adicionais aos neurônios inibitórios, tanto a excitação quanto a inibição nos neurônios registrados é reduzida. Esse achado e sua análise teórica (apenas uma parte tendo sido discutida aqui) apontam fortes evidências de que o córtex opere em um regime no qual a excitação recorrente por si só é suficientemente forte para ser instável, mas é estabilizada por inibição recorrente.

Redes recorrentes podem modelar a tomada de decisão

Como um exemplo final de modelagem de redes, apresentam-se circuitos que selecionam entre diferentes comportamentos, ou seja, circuitos que tomam decisões. Supondo-se que um motorista de um carro precise decidir se deve dobrar à direita ou à esquerda e assumindo-se que há duas populações de neurônios excitatórios, uma ativa quando a decisão for por dobrar à direita, e outra por dobrar à esquerda, em algumas circunstâncias não há necessidade de se tomar uma decisão, de modo que nenhuma das populações deveria exibir grande atividade.

Uma decisão pode ou não ser tendenciosa em função da entrada sensorial. Se, por exemplo, o estímulo sensorial for um sinal de trânsito que diz "vire à esquerda", a entrada sensorial deverá estabelecer um viés na decisão no sentido de virar à esquerda. Se o estímulo sensorial for um obstáculo no meio de uma autoestrada de três pistas, há necessidade de desviar-se, mas a direção a fazê-lo pode ser arbitrária. Nesse caso, a entrada sensorial deve evocar uma decisão sem viés. Entre os dois extremos, os sinais de entrada devem fornecer um espectro de efeitos com distintas tendências de cada tipo.

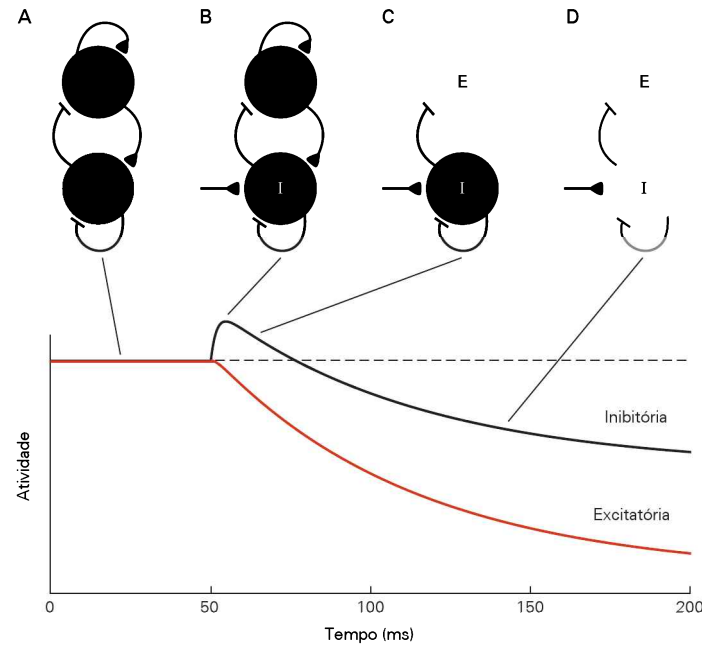



Figura F-5 Sequência de eventos após a adição de um estímulo à periferia do campo visual quando havia um estímulo no centro dele em um modelo de rede estabilizada por inibição do córtex visual primário. O circuito consiste em uma população de neurônios excitatórios (E) que excitam de modo recorrente um ao outro, e uma população de neurônios inibitórios (I) que inibem de forma recorrente um ao outro (**sinapses em vermelho/rosa** são excitatórias, **sinapses em preto/cinza** são inibitórias). As células excitatórias excitam neurônios inibitórios que, por sua vez, fornecem inibição por retroalimentação às células excitatórias. Cores mais fortes indicam altos níveis de atividade de um neurônio ou sinapse. Em todos os momentos, a rede recebe sinais de entrada uniformes em função de um estímulo constante no centro (não mostrado). O gráfico na parte inferior da figura é um gráfico contínuo no tempo das frequências de disparos excitatórios e inibitórios. Os pontos no tempo em que ocorrem as condições A-D estão indicados. (Adaptada, com permissão, de Ozeki et al., 2009.)

A. O circuito antes da adição de um estímulo sinalizador na periferia. As populações estão disparando em frequências em resposta ao estímulo no centro. O sinal de entrada à periferia ainda não foi ativado.
B. Após um estímulo sinalizador na periferia ser ativado em 50 ms, frequências de disparos inibitórios inicialmente aumentam.
C. O estímulo inibitório adicional reduz as frequências de disparos excitatórios, resultando em uma remoção da excitação recorrente a partir de neurônios excitatórios e inibitórios e uma redução correspondente na frequência de disparos inibitórios.
D. Quando a rede é estabilizada por inibição, essa remoção de excitação recorrente aos neurônios inibitórios é maior que o aumento da excitação externa induzido pelo estímulo na periferia. Assim, no final, os neurônios inibitórios recebem menos excitação que o faziam inicialmente e, de acordo com isso, sua frequência de disparos é reduzida.

Para modelar a tomada de decisão nesse contexto, deve-se seguir o trabalho de X. J. Wang, que desenvolveu muitos modelos de circuitos de tomada de decisão. Uma rede que modela o tipo de tomada de decisão descrito anteriormente deverá ter as seguintes propriedades. Primeiro, na ausência de estímulos sensoriais relevantes, deve haver um padrão estável de atividade espontânea, correspondendo à ausência de decisão. Segundo, um estímulo sensorial que requer uma decisão deve eliminar ou desestabilizar o estado de ausência de decisão e introduzir dois novos padrões de disparo estáveis, correspondendo a duas possíveis ações. Terceiro, estímulos sensoriais devem ser capazes de estabelecer vieses apontando para cada desfecho, de modo que um desses estados de decisão seja mais provável de ocorrer que o outro.

No modelo apresentado, diferentes estados de decisão são representados por duas redes recorrentemente conectadas de neurônios excitatórios, ambas excitando uma única população de neurônios inibitórios, que, por sua vez, retroalimentam inibição a ambas (Figura F-6A). Na ausência de estímulos sensoriais, a rede permanece em um estado de ausência de decisão, no qual os neurônios têm baixa atividade. Nesse estado, assume-se que os neurônios têm um nível baixo de sinais de entrada, e sua atividade reflete um equilíbrio envolvendo esses sinais de entrada, excitação recorrente e inibição por retroalimentação. Um estímulo que induz uma decisão toma a forma de estimulação excitatória chegando a ambas as populações excitatórias da rede.

Quando não há viés favorecendo uma decisão sobre a outra, os sinais de entrada às duas populações excitatórias são iguais. Ainda assim, o modelo tomará uma decisão – a frequência de disparos de uma população aumenta e permanece em um nível mais alto, enquanto aquela da outra população cai de volta a uma baixa frequência de disparos após um aumento inicial (Figura F-6A). Isso se dá porque os sinais de entrada gerados pelo estímulo empurram as redes excitatórias para longe das frequências de disparos de seu estado de "ausência de decisão". Com esse estado eliminado, restam apenas dois estados estáveis disponíveis para o sistema, cada um correspondendo a uma decisão diferente. Uma população termina em uma frequência mais alta, pois pequenas flutuações ao acaso nas frequências de disparos favorecem aquele grupo (uma pequena quanti-

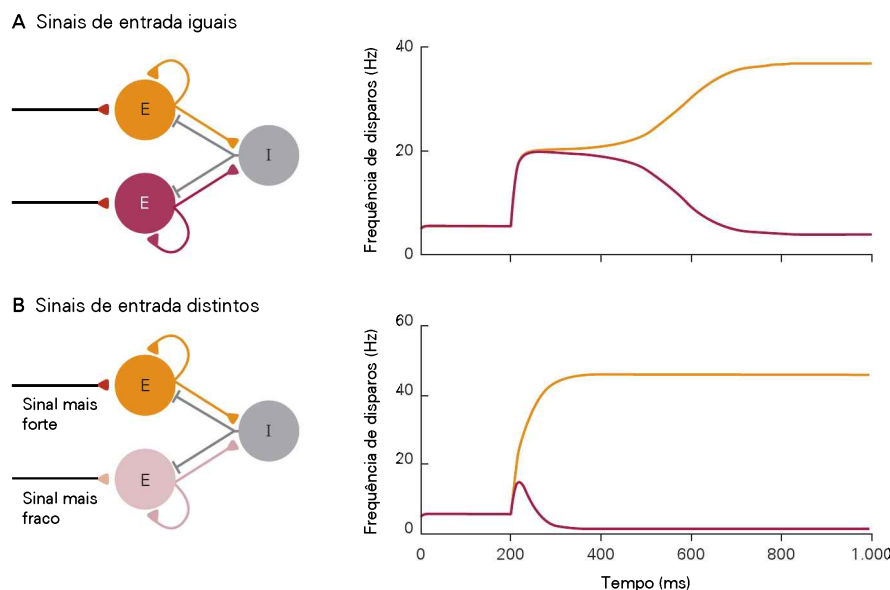



Figura F-6 Uma rede para a tomada de decisão. Duas populações excitatórias de neurônios estão ativas durante duas diferentes decisões. Uma população inibitória recebe excitação de ambas as populações excitatórias e retorna inibição a ambas. Um estímulo é apresentado em 200 ms. Previamente, a rede está no estado de ausência de decisão, no qual as populações excitatórias têm baixa frequência de disparos.

A. Em resposta a um estímulo não tendencioso, as frequências de disparos de ambas as populações inicialmente aumentam, mas, então, separam-se. A frequência de disparos da população laranja termina em um valor alto devido ao fato de que pequenas flutuações ao acaso (muito pequenas para serem vistas) a aumentam ligeiramente acima da frequência de disparos da população púrpura. Essa pequena diferença é então amplificada pela rede, levando a uma diferença maior nas duas frequências. Por fim, apenas a frequência de disparos da população laranja permanece alta, correspondendo à decisão.

B. Um estímulo que funciona como um viés em favor da população laranja gera um sinal de entrada maior para uma população excitatória do que para a outra. Observa-se que o estado de decisão é alcançado mais rapidamente que no caso de sinais de entrada iguais (parte A).

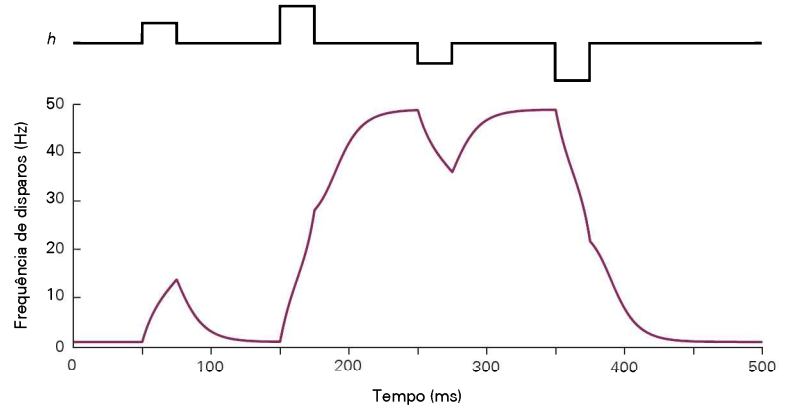
dade de ruído foi adicionada ao modelo para gerar essas flutuações). Como resultado das flutuações, cada decisão ocorre 50% das vezes.

Quando o estímulo tende em favor de uma população, os sinais de entrada para aquela população serão mais altos que os sinais para a outra. Como resultado, a frequência de disparos da população favorecida aumenta e permanece alta, enquanto aquela da outra população cai após um breve e pequeno aumento (Figura F-6B). Um estímulo que funcione como um viés suficientemente forte produzirá uma decisão favorecida em quase 100% dos casos.

A latência desde o momento do estímulo até que se dê a decisão pode ser determinada se examinando a divergência entre as frequências de disparos das duas populações neuronais. Uma decisão é tomada mais rapidamente quando o estímulo já possui um viés do que quando não o tem (Figura F-6). Essa situação é similar àquela observada nos experimentos de tomada de decisão em função da percepção. Nesses experimentos, um macaco é treinado para relatar a direção percebida de pontos que se movem em muitas direções diferentes em um monitor. O desempenho do macaco depende da coerência do movimento dos pontos. Na maior parte das tentativas, os pontos têm uma tendência geral de se mover em uma de duas possíveis direções, introduzindo um tipo de viés de estímulo. Em algumas tentativas, a coerência é zero, mas o macaco ainda precisa escolher uma direção de movimento a partir dessas duas possibilidades. Essa situação é análoga àquela mostrada na Figura F-6A.

Há evidências experimentais de que populações neurais representando as duas possibilidades de escolha se localizem no córtex parietal posterior, especificamente na área intraparietal lateral. Observando o comportamento de neurônios registrados nessa área por Michael Shadlen e colaboradores durante experimentos envolvendo decisão com base em percepções empregando pontos que se movem, esses pesquisadores observaram que tais neurônios se comportam como os neurônios-modelo na Figura F-6. A atividade neural é inicialmente impulsionada pelo estímulo sensorial, mas, então, aumenta para uma decisão e diminui para a outra. A decisão final é precedida por uma atividade que aumenta e que é relativamente lenta no caso de coerência zero para o movimento dos pontos. Isso pode ser uma indicação da existência de um período durante o qual flutuações se acumulam até que uma decisão seja tomada.

Como funciona o modelo mostrado na Figura F-6 e como ele é construído? O modelo se apoia em dois elementos-chave: biestabilidade e competição mediada por inibição entre as duas populações de neurônios excitatórios. A biestabilidade é a capacidade de uma rede de sustentar a atividade correspondendo a qualquer de dois diferentes estados diferentes, em geral um com baixa e outro com alta frequência de disparos. Disparos persistentes em alta frequência tornam-se possíveis em função de forte excitação recorrente. A biestabilidade requer que o nível de atividade de um dependa de seu sinal de entrada recorrente de uma forma não linear. No exemplo da Figura F-6, a não linea-

Figura F-7 Uma rede biestável pode alternar entre dois estados diferentes. A rede inicia em um estado de baixa frequência de disparos. O primeiro pulso de sinais de entrada é muito pequeno para induzir uma transição a partir desse estado, mas o segundo pulso, maior, modifica a rede para o estado de alta taxa de disparos. O terceiro pulso é novamente muito pequeno para induzir uma transição, mas o pulso final desloca a rede de volta para o estado de baixa frequência de disparos.

ridade é assegurada por uma curva sigmoidal de resposta neuronal, que torna a frequência de disparos relativamente insensível a mudanças na entrada, tanto em frequências de disparos baixas (quando a voltagem média está bem abaixo do limiar) quanto em altas (quando ocorre saturação), mas mantendo-se altamente sensível a frequências intermediárias de disparos. Em um nível intermediário de disparos, a alta sensibilidade a mudanças na entrada torna instável a retroalimentação excitatória, forçando a rede a frequências de disparos, ou altas, ou baixas. Em frequências de disparos altas ou baixas, a retroalimentação excitatória torna-se estável, pois a sensibilidade neuronal enfraquecida permite uma frequência estável de disparos.

Em uma rede biestável, frequências de disparos altas ou baixas são estáveis na presença de pequenos pulsos de entrada transitórios. Mesmo que esses sinais de entrada transitórios modifiquem a frequência de disparos da rede, a frequência retorna a seu estado inicial após o término do pulso de entrada. Contudo, pulsos de entrada maiores podem induzir transições de uma frequência de disparos para a outra (Figura F-7).

O outro componente crucial no modelo é a inibição. O modelo de decisão na Figura F-6 consiste em duas populações de neurônios excitatórios, cada uma das quais pode ser biestável, e uma população inibitória que pode ser impulsionada por ambas as populações excitatórias e que inibe ambas reciprocamente. O propósito da população inibitória é evitar o estado no qual ambas as populações excitatórias disparam em alta frequência, o que corresponderia a tomar ambas as decisões ao mesmo tempo. Esse estado é evitado introduzindo-se uma inibição suficientemente forte das duas populações excitatórias. O modelo resultante é descrito matematicamente no Quadro F-3. Esse modelo e outros semelhantes representam uma forma elegante de se simular a tomada de decisão, incluindo características como o tempo necessário para a tomada de decisão e a frequência de erros.

Laurence F. Abbott
Stefano Fusi
Kenneth D. Miller

Quadro F-3 Modelo de tomada de decisão

Na rede de tomada de decisão, r_a e r_b denotam as frequências de disparos das populações excitatórias *a* e *b*, cada qual representando uma decisão única, e r_I é a frequência de disparos de uma população inibitória. Como na Figura F-6A, assume-se, para simplificar, que não haja acoplamento excitatório entre as populações excitatórias e que cada uma recebe sinais de entrada idênticos da população inibitória.

As equações do modelo são:

$$\tau \frac{dr_a}{dt} = -r_a + F(w_{EE}\, r_a - w_{EI}\, r_I + h_a) \qquad \text{(F-4)}$$

$$\tau \frac{dr_b}{dt} = -r_b + F(w_{EE}\, r_b - w_{EI}\, r_I + h_b). \qquad \text{(F-5)}$$

Uma pequena quantidade de ruído ao acaso (*ruído branco*) é adicionada no lado direito dessas equações. Para se evitar uma terceira equação diferencial para as frequências de disparos inibitórios, utiliza-se a aproximação na qual a inibição responde instantaneamente, e assume-se que r_I é proporcional à soma das frequências excitatórias r_a e r_b.

Na ausência de sinais de entrada ($h_a = h_b = 0$), as frequências de disparos das duas populações excitatórias são iguais e baixas. Como resultado, nenhuma ação é preferida ou tomada. Esse é o mesmo estado de "ausência de decisão" observado durante o período inicial de 200 ms das simulações na Figura F-6.

Para induzir uma decisão, introduz-se uma aferência excitatória correspondendo a um estímulo sensorial. Sinais de entrada suficientemente grandes, mas iguais ($h_a = h_b > 0$), resultam em dois estados estáveis, que correspondem aos dois estados de decisão, $r_a > r_b$ ou $r_a < r_b$. O estado que corresponde ao desfecho prévio com ausência de decisão agora desapareceu.

Para introduzir um viés na decisão, torna-se h_a e h_b diferentes. Por exemplo, se h_a é significativamente maior que h_b, apenas o estado estável $r_a > r_b$ sobrevive. Para tendências menores, há regimes nos quais dois estados estáveis correspondem às duas decisões, mas o sistema mais provavelmente entrará em um dos estados estáveis que no outro.

Leituras selecionadas

Dayan P, Abbott LF. 2001. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems.* Cambridge, MA: MIT Press.

Destexhe A, Paré D. 1999. Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. J Neurophysiol 81:1531–1547.

Fusi S, Asaad WF, Miller EK, Wang X-J. 2007. A neural circuit model of flexible sensori-motor mapping: learning and forgetting on multiple timescales. Neuron 54:319–333.

Goldman MS. 2009. Memory without feedback in a neural network. Neuron 61(4):621–634.

Holt GR, Softky WR, Koch C, Douglas RJ. 1996. Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual cortex neurons. J Neurophysiol 75:1806–1814.

Mascaro M, Amit DJ. 1999. Effective neural response function for collective population states. Network 10:351–373.

Rapp M, Yarom Y, Segev I. 1992. The impact of parallel fiber background activity on the cable properties of cerebellar Purkinje cells. Neural Comput 4:518–532.

Salinas E, Sejnowski TJ. 2002. Integrate-and-fire neurons driven by correlated stochastic input. Neural Comput 14:2111–2155.

Shadlen MN, Newsome WT. 1994. Noise, neural codes and cortical organization. Curr Opin Neurobiol 4:569–579.

Shriki O, Hansel D, Sompolinsky H. 2003. Rate models for conductance-based cortical neuronal networks. Neural Comput 15:1809–1841.

Softky WR, Koch C. 1993. The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. J Neurosci 13:334–350.

Trefethen LN, Embree M. 2005. *Spectra and Pseudospectra: The Behavior of Nonnormal Matrices and Operators.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Troyer TW, Miller KD. 1997. Physiological gain leads to high ISI variability in a simple model of a cortical regular spiking cell. Neural Comput 9:971–983.

Wang X-J. 2002. Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits. Neuron 36:955–968.

Wilson HR, Cowan JD. 1972. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. Biophys J 12:1–24.

Referências

Brunel N. 2000. Dynamics of networks of randomly connected excitatory and inhibitory spiking neurons. J Physiol Paris 94:445–463.

Kenet T, Bibitchkov D, Tsodyks M, Grinvald A, Arieli A. 2003. Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. Nature 425:954–956.

Murphy B, Miller KD. 2009. Balanced amplification: a new mechanism of selective amplification of neural activity patterns. Neuron 61:635–648.

Ozeki H, Finn I, Schaffer ES, Miller KD, Ferster D. 2009. Surround suppression in cat visual cortex: evidence that V1 operates as an inhibition-stabilized network. Neuron 62:578–592.

Shadlen MN, Newsome WT. 2001. Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. J Neurophysiol 86:1916–1936.

Song XM, Li CY. 2008. Contrast-dependent and contrast-independent spatial summation of primary visual cortical neurons of the cat. Cerebr Cortex 18:331–336.

Tsodyks MV, Skaggs WE, Sejnowski TJ, McNaughton BL. 1997. Paradoxical effects of external modulation of inhibitory interneurons. J Neurosci 17:4382–4388.

van Vreeswijk C, Sompolinsky H. 1996. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. Science 274:1724–1726.

Wang X. 2008. Decision making in recurrent neuronal circuits. Neuron 60:215–234.

Índice

As letras q, f e t após um número de página indicam quadro, figura e tabela.

B

C

D

E

F

G

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

T

W

Y

Z

Colunas II (à esquerda) e IV (à direita) do Papiro de Cirurgia Edwin Smith

Este papiro, transcrito no Século XVII a.C., é um tratado médico que contém as primeiras referências ao encéfalo já encontradas em registros humanos. De acordo com James Breasted, que traduziu e publicou o documento em 1930, a palavra encéfalo ( ) ocorre apenas oito vezes em textos egípcios antigos, sendo seis dessas ocorrências nessas páginas. O papiro descreve os sintomas, o diagnóstico e o prognóstico de dois pacientes com fraturas compostas do crânio, e compara a superfície do encéfalo "àquelas ondas que aparecem no cobre durante a fundição, com algo que pulsa e vibra sobre seus dedos como o ponto fraco na cabeça de um menino antes de se tornar inteira". A tinta vermelha enfatiza os sintomas dos pacientes e seus prognósticos. (Reproduzida, com permissão, da New York Academy of Medicine Library.)

III

IV

Símbolos

C Capacitância (medida em farads).

c_m Capacitância por unidade de comprimento de um cilindro de membrana.

C_m Capacitância de membrana: seja a capacitância de entrada de uma célula (medida em unidades de F) ou a capacitância de uma unidade de área de membrana ($F \cdot cm^{-2}$), dependendo do contexto.

E Potencial de equilíbrio (ou de Nernst) de uma espécie iônica, por exemplo, E_{Na}, ou potencial reverso para a corrente através de um canal iônico.

F Constante de Faraday ($9{,}65 \times 10^4$ coulombs por mol).

G Condutância (medida em siemens).

g Condutância de uma população de canais iônicos para uma ou mais espécies iônicas, por exemplo, g_{Na}.

g_l Condutância de repouso (de vazamento, *leakage*); condutância total de uma população de canais iônicos em repouso (vazamento).

I Corrente (medida em amperes). Fluxo de cargas por unidade de tempo, $\Delta Q/\Delta t$. A lei de Ohm, $I = V \cdot G$, estabelece que a corrente que flui através de um condutor (G) é diretamente proporcional à diferença de potencial (V) imposta por ele.

I_c Corrente capacitiva; corrente que muda a distribuição de cargas na bicamada lipídica.

I_i Corrente iônica; corrente resistiva que flui através de canais iônicos.

I_l Corrente de vazamento; corrente que flui através de uma população de canais iônicos em repouso.

I_m Total de corrente que cruza a membrana celular.

i Corrente que flui através de um único canal iônico.

Q Carga positiva ou negativa em excesso em cada lado de um capacitor (medida em coulombs).

R Constante dos gases ($1{,}99$ cal $\cdot\ ^\circ K^{-1} \cdot mol^{-1}$).

R Resistência (medida em ohms). Recíproca da condutância, $1/G$.

R_{in} Resistência total de entrada de uma célula.

R_m Resistência específica de uma unidade de área de membrana (medida em $\Omega \cdot cm^2$).

r Resistência de um único canal iônico.

r_a Resistência axial da porção citoplasmática de um axônio por unidade de comprimento (medida em Ω/cm).

r_m Resistência da membrana por unidade de comprimento (medida em $\Omega \cdot cm$).

V_m Potencial de membrana, $V_m = Q/C_i$ (medido em volts).

V_r Potencial de membrana no repouso.

V_t Limiar do potencial de membrana, acima do qual o neurônio gera um potencial de ação.

V_i Potencial no lado de dentro (interno) da membrana celular.

V_e Potencial no lado de fora (externo) da membrana celular.

Z Valência.

γ Condutância de um único canal iônico, por exemplo, γ_{Na}.

λ Constante de comprimento da membrana celular (em geral, valores de 0,1 a 1,0 mm). $\lambda = \sqrt{(r_m/r_a)}$.

τ Constante de tempo da membrana celular; produto da resistência e da capacitância da membrana (valores típicos, 1 a 20 ms). $\tau = R_m \cdot C_m$

Unidades de medida

A Ampere, medida de corrente elétrica (unidade do sistema internacional, SI). Um ampere de corrente representa o movimento de 1 coulomb de carga por segundo.

Å Ångström, medida de comprimento (10^{-10} m, não é unidade do SI).

C Coulomb, medida de quantidade de eletricidade, carga elétrica (expressa em unidades do SI $s \cdot A$).

F Farad, medida de capacitância (expressa em unidades do SI $m^2 \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$).

Hz Hertz, medida de frequência (expressa em s^{-1}).

M Medida da concentração molar de uma solução (moles de soluto por litro de solução).

mol Mol, medida de quantidade de substância (unidade do SI).

Peso molecular.

S Siemens, medida da condutância (expressa em unidades do SI $m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$).

V Volt, medida de potencial elétrico, força eletromotriz (expressa em unidades do SI $m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$). Um volt é a energia necessária para movimentar um coulomb em uma distância de 1 m contra uma força de 1 newton. Medidas em células ficam na faixa de milivolts (mV).

Ω Ohm, medida de resistência elétrica (expressa em unidades do SI $m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$).